

# Liječenje agitacije i agresivnosti kod psihijatrijskih bolesnika

---

**Trogrlić, Luka**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:949673>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-14**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Luka Trogrlić**

**Liječenje agitacije i agresivnosti kod  
psihijatrijskih bolesnika**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**



Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za psihijatriju Vrapče pod mentorstvom izv.prof.dr.sc. Miroslava Hercega i predan je na ocjenjivanje u ak. god. 2022./2023.

## **POPIS KRATICA**

DSM – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

APA – American Psychiatric Association

GABA – Gama-aminomaslačna kiselina

5-HIAA – 5-hidroksiindoloctena kiselina

BAP – Bipolarni afektivni poremećaj

PTSP – Posttraumatski stresni poremećaj

ADHD – Poremećaj pažnje s hiperaktivnošću

MAO – Monoamino oksidaza

KOPB – Kronična opstruktivna plućna bolest

LSD – Lysergic acid diethylamide

PCP – Fenciklidin

CPZ – Klorpromazin

EPS – Ekstrapiramidni sindrom

BNZ - Benzodiazepini

SŽS – Središnji živčani sustav

AAS – Alkoholni apstinencijski sindrom

MNS – Maligni neuroleptički sindrom

IM - Intramuskularno

## **SADRŽAJ**

Sažetak

Summary

1. UVOD.....	1
2. POVIJESNI PRIKAZ ZBRINJAVANJA MENTALNO OBOLJELIH OSOBA.....	2
2.1 Stari vijek.....	2
2.2 Srednji vijek.....	2
2.3 Novi vijek i razvoj psihijatrije.....	3
3. AGITACIJA.....	5
3.1 Definicije agitacije.....	5
3.2 Uzroci agitacije.....	5
3.3 Patofiziologija agitacije i agresivnosti.....	6
4. AGRESIVNOST.....	8
4.1 Definicija agresivnosti.....	8
4.2 Uzroci agresivnosti.....	8
5. PSIHOFARMACI U LIJEČENJU AGITACIJE I AGRESIVNOSTI.....	11
5.1 Otkriće klorpromazina.....	11
5.2 Ostali antipsihotici.....	12
5.3 Benzodiazepini.....	14
6. LIJEČENJE AKUTNE AGITACIJE I AGRESIVNOSTI.....	16
6.1 Pristup agitiranoj i agresivnoj osobi.....	16
6.2 Farmakoterapija.....	16
6.3 Prisilni smještaj u psihijatrijsku ustanovu.....	17
6.4 Nefarmakološke metode.....	18

7. ZAKLJUČAK.....	19
8. POPIS LITERATURE.....	20
9. ZAHVALE.....	24
10. ŽIVOTOPIS.....	25

## Sažetak

Luka Trogrlić

Liječenje agitacije i agresivnosti kod psihijatrijskih bolesnika

Kroz povijest ljudi su izolirali i stigmatizirali psihičke bolesnike, a s Francuskom revolucijom došlo je i do humanijeg odnosa prema njima. Često je razlog izoliranja takvih osoba iz društva bila agresivnost i agitacija jer su predstavljali opasnost za okolinu. Agitacija se može definirati kao stanje psihomotorne uzbuđenosti i nemira. Agresija je napadanje druge osobe s ciljem nanošenja štete toj osobi. Agitacija u sklopu psihijatrijske bolesti javlja se kod psihotičnih poremećaja, manije, agitirane depresije i anksioznih poremećaja. Uzroci agitacije mogu biti i somatske bolesti. Agresija također često prati neke psihičke bolesti, ali na njen razvoj utječu i biološki te socioekonomski čimbenici. Otkriće klorpromazina 1952. god. predstavljalo je revoluciju u psihijatriji. Nakon njega dolazi do snažnog razvoja psihofarmakologije i otkrivanja brojnih učinkovitih lijekova. Agitiranu i agresivnu osobu treba pokušati smiriti, ali najčešće je potrebna farmakoterapija i hospitalizacija. Najčešće se koriste kombinacije benzodiazepina i antipsihotika. Prisilno zadržavanje osobe koja predstavlja opasnost za sebe i okolinu je regulirano Zakonom o zaštiti osoba s duševnim smetnjama. Nefarmakološke metode su manje učinkovite i mogu se provoditi kod agitiranih osoba s demencijom.

**KLJUČNE RIJEČI: agitacija, agresivnost, liječenje, mentalne bolesti**



## Summary

Luka Trogrlić

Treatment of agitation and aggressiveness in psychiatric patients

Through history people isolated and stigmatized psychiatric patients but French revolution brought humanistic approach to them. Reason for isolation of such persons often was aggressiveness and agitation because they represented danger for society. Agitation can be defined as state of psychomotor excitation and restlessness. Aggression is act of attacking other person which purpose is to produce harm to that person. Agitation as part of mental disorder can be seen in psychotic disorders, mania, agitated depression and anxiety disorders. Cause of agitation can be also physical illness. Aggression also comes with some mental disorders but biological and social economic factors also have effect on development of aggression. Discovery of chlorpromazine in 1952 was revolution in psychiatry. After its discovery, there was intense development of psychopharmacology and many other effective drugs were discovered. Medical professionals should try to calm agitated and aggressive person but most often pharmacotherapy is given and person is hospitalised. Most common combination is benzodiazepines+antipsychotics. Involuntary hospitalisation of person who can harm herself or other persons is regulated by Mental Health Act. Nonpharmacological methods of treatment are less effective but can be used on agitated persons with dementia.

**KEY WORDS: agitation, aggressiveness, treatment, mental disorders**

## 1. UVOD

Ljudi su kroz povijest oduvijek izolirali i stigmatizirali mentalno oboljele osobe. Štoviše, uzrocima onoga što danas nazivamo mentalne bolesti nekada su se smatrale zle sile, nezadovoljstvo bogova, grijesi i sl. (1). S obzirom da su takve osobe nerijetko pokazivale agresivno i agitirano ponašanje, društvo je smatralo korisnim izdvojiti ih kako bi nastavilo nesmetano funkcionirati. U srednjem vijeku pojavili su se prvi azili za zbrinjavanje takvih osoba. Ideje Francuske revolucije i prosvjetiteljstva dovele su i do humanijeg odnosa prema psihičkim bolesnicima (2). Razvoj psihijatrije kakvu poznajemo danas započinje krajem 18. i početkom 19. stoljeća (3). Otkriće prvoga antipsihotika klorpromazina 1952. godine bila je prekretnica u povijesti psihijatrije. Nakon njega, došlo je do otkrića i razvoja i brojnih drugih psihofarmaka koje koristimo u liječenju agitacije i agresivnosti. U međuvremenu je uloženo puno truda i energije u razumijevanje nastanka psihičkih bolesti što je dovelo i do bolje klasifikacije: DSM-I (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM) je nastao 1952. godine od strane Američkog udruženja psihijatara (*American Psychiatric Association*, APA). Agitacija (psihomotorni nemir) se često može vidjeti kod psihijatrijskih pacijenata. Etiološki agitacija može nastati zbog same psihičke bolesti, zloupotrebe droga, organskih bolesti mozga ili kao nuspojava lijekova (4). Uzroci agresivnosti mogu biti psihičke bolesti, neka organska stanja ali i faktori okoline (npr. odrastanje u okruženju gdje se agresivno ponašanje smatralo normalnim) (5). U liječenju agitacije i agresivnosti primjenjuju se i nefarmakološke metode.

## 2. POVIJESNI PRIKAZ ZBRINJAVANJA MENTALNO OBOLJELIH OSOBA

Kroz različita povijesna razdoblja mijenjala se predodžba o psihičkim bolestima, ali i odnos prema bolesnicima.

### 2.1 STARI VIJEK

U starom vijeku je uglavnom prevladavala teorija koja mentalne bolesti objašnjava nadnaravnim silama (npr. opsjednuće duhova) (1). Trepanacija lubanje je jedan od najstarijih poznatih zahvata koji se primjenjivao već u neolitiku, a spominje je i Hipokrat (6). Pravljenjem bušotina u lubanji istjerivali su se zli duhovi koji su u njoj bili zarobljeni. Farreras (1) piše i o kineskoj medicini koja je mentalne bolesti objašnjavala neravnotežom između pozitivnih i negativnih sila (yin i yang), a Egipćani i Grci su imali teoriju da je kod žena uzrok lutajuća maternica koja sprječava normalno funkcioniranje drugih organa (Grci su to stanje nazvali histerijom). Otac medicine Hipokrat (460.-370. pr. Kr.) odbacuje nadnaravne uzroke jer vjeruje da se fizičke i psihičke bolesti mogu objasniti viškom ili manjkom jedne od četiri tjelesne tekućine (krv, žuta žuč, crna žuč i flegma); teorija o tjelesnim tekućinama (humorizam) će dugo ostati dominantna u medicini. Grčki liječnik Galen (130.-201. poslije Krista) također prihvaća teoriju o tjelesnim tekućinama, ali i prvi spominje psihogene uzroke kao moguće faktore u nastanku bolesti (1).

### 2.2 SREDNJI VIJEK

Za srednji vijek je svakako karakteristična dominacija Katoličke Crkve. Brojne katastrofe (npr. bubonska kuga, ratovi i glad) te nestabilnost su ponovno probudile interes ljudi za nadnaravno te se šire praznovjerje, astrologija i alkemija, a u

religijskom (kršćanskom) smislu jako su bitni bili činovi pokajanja, hodočašća, dodirivanje relikvija i sl. Nadnaravnim faktorima se objašnjavaju i psihičke bolesti, a za to razdoblje karakterističan je i „lov na vještice“, žene za koje se vjerovalo da su opsjednute zlim duhovima. Zanimljivo je da su nizozemski liječnik Johann Weyer i engleski aristokrat Reginald Scot u 16. st. izrazili sumnju u postojanje vještica i pružili su objašnjenje da su te žene vjerovatno mentalno oboljele zbog narušenog metabolizma, ali su njihova učenja zabranjena inkvizicijom (1).

Neki su gradovi imali kule u kojima su se držali psihički bolesnici. U ovome razdoblju ipak počinje osnivanje institucija za mentalno oboljele osobe. Krajem srednjeg vijeka u Španjolskoj su pod utjecajem Islama osnovane specijalizirane bolnice npr. u Zaragozi 1425. god., u Sevilji 1436. i Barceloni 1481. Jedna od najpoznatijih institucija takvoga tipa, „Sveta Marija od Betlehema“, osnovana je u Londonu 1247. godine. Ustanova je dobila nadimak „Bedlam“ i postala je poznata po lošim uvjetima življenja, a neki su ljudi bili zarobljeni i lancima (7). Danas u engleskom jeziku imenica *bedlam* može označavati instituciju za mentalno oboljele osobe ili stanje galame i konfuzije.

### 2.3 NOVI VIJEK I RAZVOJ PSIHIJATRIJE

Tijekom 17. i 18. st. (razdoblje prosvjetiteljstva) došlo je do promjena u načinu razmišljanja u filozofiji i religiji što je omogućilo stavljanje razuma (lat. *ratio*) u naturalističke okvire. Također, dolazi do povećanog interesa za proučavanje mozga koji se smatra organom kao i bilo koji drugi organ u ljudskom tijelu. Došlo je do utvrđivanja nozoloških entiteta koji se razlikuju od somatskih bolesti. Tome je znatno pridonijela i filozofija koja je pružila rječnik i koncepte za nove bolesti. Liječnici

inspirirani prosvjetiteljstvom voljeli su o sebi razmišljati kao o „filozofima-medicinarima“. Međutim, novim spoznajama tijekom 19. i 20. st. psihijatrija se sve više približava somatskoj medicini (3).

U 19. st. pacijenti su se smještali u azile (engl. *lunatic or insane asylum*) koje možemo smatrati pretečama današnjih psihijatrijskih bolnica. U SAD-u pacijenti su u takve ustanove slani uglavnom protiv svoje volje, a razlozi za slanje su se kretali od opravdanih do potpuno bizarnih. Pacijenti su tretirani kao zatvorenici i na njima su primjenjivane brutalne i neučinkovite metode liječenja (8).

Godine 1935. izvedena je prva lobotomija. Ona je predstavljala radikalni kirurški tretman u kojem su se namjerno prekidali neuronski putevi u mozgu u režnju ili između režnjeva. Koristila se za liječenje izražene agitacije kod pacijenata sa shizofrenijom, manijom i drugim bolestima. Lobotomija se u to vrijeme smatrala pravim čudom medicine (pa je i njen tvorac Egas Moniz dobio Nobelovu nagradu za medicinu). Iako je kod nekih pacijenata doista došlo do poboljšanja simptoma, dugoročni efekti su često bili apatija, nemogućnost koncentriranja, emocionalna zatupljenost, gubitak interesa i sl. Lobotomija je uglavnom napuštena i danas se rijetko izvodi (9).

### 3. AGITACIJA

#### 3.1 DEFINICIJE AGITACIJE

Agitacija je stanje psihomotorne uzbuđenosti (agitiranost, agitacija – od latinskog *agitare* – micati, tjerati, poticati) opisuje se kao nemir, odnosno stanje unutarnje napetosti koje se ne može protumačiti vanjskim utjecajem (10). Nacionalni institut za rak SAD-a definira agitaciju kao stanje u kojemu se osoba ne može opustiti i biti mirna. Osoba može biti jako razdražljiva i napeta i postati uznemirena zbog sitnica. Također, vrlo lako se može upuštati u svađe s drugim osobama i nije suradljiva s osobama koje joj pokušavaju pomoći (11).

Agitaciju ubrajamo u hitna stanja u psihijatriji. Hitno stanje se definira kao akutni poremećaj ponašanja, mišljenja, raspoloženja ili socijalnih odnosa. Hitna stanja su opasna za bolesnika ili njegovu okolinu, ugrožavaju biološki integritet bolesnika te remete njegovu psihosocijalnu egzistenciju. Zbog svega navedenog agitacija kao hitno stanje zahtijeva neposrednu intervenciju jer bi njezino odgađanje moglo ugroziti bolesnika ili njegovu okolinu. Hitna stanja zahtijevaju cjelodnevnu opservaciju i mogućnost fizičkoga sputavanja (10).

#### 3.2 UZROCI AGITACIJE

Etiološki gledano nekada su uzroci agitacije multifaktorijalni ako dođe do interakcije između precipitirajućih faktora i karakteristika pacijenta. U nekim situacijama agitacija je čak normalan fiziološki odgovor osobe na određenu situaciju. Ipak, u najvećem broju slučajeva agitacija nastaje zbog određenih bolesti i medicinskih stanja (12).

Razlikujemo tri vrste agitacije: agitacija posljedično općemu tjelesnom stanju, agitacija zbog intoksikacije/sustezanja i agitacija u sklopu psihijatrijske bolesti (10).

Uzroci agitacije posljedično općemu tjelesnom stanju su organske naravi. Primjeri su trauma glave, encefalopatija, infekcija (encefalitis, meningitis i sl.), izlaganje okolišnim toksinima, hipoksija, bolesti štitnjače, toksične razine lijekova, epileptički napadaji (postiktalno) te metabolički disbalans (hipoglikemija, hiponatrijemija, hipokalcijemija) (10).

Uzroci agitacije zbog intoksikacije/sustezanja su najčešće alkohol i psihoaktivne tvari (10). Osobe koje uzimaju takve tvari s vremenom razvijaju toleranciju zbog koje moraju uzimati sve veće doze kako bi postigle ugodni učinak sličan onome prvom. Šansa za nastanak agitacije je velika jer tijelo žudi za sve većim dozama sredstva ovisnosti. S druge strane, agitacija može nastati i tijekom procesa detoksikacije kada se organizam pokušava naviknuti na nedostatak sredstva ovisnosti (13).

Agitacija u sklopu psihijatrijske bolesti javlja se kod psihotičnih poremećaja, manije, agitirane depresije i anksioznih poremećaja (11).

### 3.3 PATOFIZIOLOGIJA AGITACIJE I AGRESIVNOSTI

S obzirom na to da je agitacija nespecifično stanje koje se može vidjeti u brojnim kliničkim situacijama, nije jednostavno utvrditi njezin patofiziološki mehanizam nastanka. Na to utječe i činjenica da se pojavljuje u epizodama, nema jasna klinička obilježja koja bismo mogli pripisati svim agitiranim pacijentima te nije utvrđena direktna povezanost s određenim neurotransmitorom (12).

Istraživanja su se najviše bavila disregulacijom dopaminergičkog, serotoninergičkog, noradrenergičkog i GABA-ergičkog sustava neurotransmitora. Tvari koje „stišavaju“ dopaminergički i noradrenergički sustav ili povećavaju razinu serotonina i GABA-e će smanjiti agitaciju, neovisno o etiologiji (12).

Serotonin se smatra modulatorom agresije. Naime, pokazano je da bi litij (ima serotoninergičku aktivnost) mogao imati klinički korisne učinke na impulzivnu agresivnost koja nije povezana sa psihozom. Također, jedna je studija pokazala da depresivni pacijenti s niskom razinom 5-HIAA (razgradni produkt metabolizma serotonina) imaju veću šansu napraviti samoubojstvo koristeći agresivne metode (12).

Testosteron također igra važnu ulogu u razvoju agresivnosti. Zanimljivo je da se u pubertetu razina agresivnosti ne mijenja iako razina testosterona raste. Plazmatske razine testosterona su bile više kod agresivnih pojedinaca u psihijatrijskoj populaciji i među kriminalcima. Za kortizol, prolaktin i vazopresin koji se također povezuju s agresijom treba napraviti dodatna istraživanja (12).



## 4. AGRESIVNOST

### 4.1 DEFINICIJA AGRESIVNOSTI

Agresija je prema *National Library of medicine* svako ponašanje (uključujući verbalne napade) koje uključuje napadanje druge osobe, životinje ili objekta s ciljem nanošenja štete napadnutoj meti. Agresija je usko povezana s nasiljem. Nasilje je namjerno korištenje fizičke sile kako bi se osobu povrijedilo ili čak ubilo (14).

### 4.2 UZROCI AGRESIVNOSTI

Uzroci agresivnosti su mnogobrojni i mogu se često ispreplitati kod jedne osobe. U etiologiji agresije sudjeluju biološki, psihološki (psihički) i socioekonomski čimbenici (14).

Iako i zdrava osoba može spletom različitih okolnosti postati u jednom trenutku života agresivna ili nasilna, ipak postoje specifične dijagnoze prema DSM-5 čije jedno od kliničkih obilježja može biti agresivno ponašanje. To su bipolarni afektivni poremećaj (BAP), shizofrenija, grupa demencija, posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) i akutna reakcija na stres. Također, neki poremećaji iz domene dječje i adolescentne psihijatrije, neki poremećaji ličnosti te intermitentni eksplozivni poremećaj se također mogu povezati s agresijom (14). Poznato je da osobe s BAP-om mogu u fazi manije postati iznimno agitirane i agresivne. S obzirom da takve osobe imaju često grandiozne deluzije, mogu postati ratoborne i ući u sukob s osobama koje ne priznaju njihovu „grandioznost“. Shizofreni pacijenti mogu postati agresivni ako slušne halucinacije sadrže naredbu da ozljede drugu osobu. Pacijenti s demencijom kao što je Alzheimerova demencija mogu biti nekada agresivni jer je došlo do oštećenja izvršnih funkcija u mozgu (između ostaloga sposobnost dobrog prosuđivanja i inhibicija nepoželjnih impulsa). Nekada je agresivnost mehanizam suočavanja s

prekomjernim stresom. Kod osoba s PTSP-om *flashbackovi*, hipervigilancija i noćne more mogu voditi prema agresivnosti ako se osoba s njima ne može efektivno nositi. Poremećaj pažnje s hiperaktivnošću (ADHD), konduktivni poremećaj te neki poremećaji iz spektra autizma također mogu nekada rezultirati agresivnim ponašanjem zbog niske tolerancije na stres, impulzivnosti, isfrustriranosti i teškoća u komuniciranju. Osobe s intelektualnim teškoćama mogu pribjeći agresiji pri suočavanju s teškim zadacima ili situacijama. Od poremećaja ličnosti agresivnost se veže za antisocijalni i granični poremećaj ličnosti (14).

Socioekonomski i kulturološki čimbenici također pridonose nastanku agresije i nasilja i to na više razina. Međuljudski odnosi, odnosi između različitih grupa, međususjedski odnosi, ekonomski i kulturološki čimbenici imaju potencijal za razvoj agresije i nasilja (14).

Najčešći primjer interpersonalne agresije jest obiteljsko nasilje. U intimnoj vezi može doći do razvoja patološke ljubomore, straha od napuštanja, potrebe za dominacijom i kontrolom što često završava zlostavljanjem partnera ili u ekstremnim situacijama ubojstvom i samoubojstvom. U obiteljsko nasilje ubrajamo i zlostavljanje djece te starijih osoba. Generalno govoreći, veze proizvode intenzivne emocije. Do razvoja snažnih emocija ili napetih međuljudskih odnosa često dolazi i u domovima za starije osobe, kod pacijenata hospitaliziranih u psihijatrijskim klinikama. Zatvori su također mjesta gdje često izbija agresivno i nasilno ponašanje te sukobi. Primjer agresije koja može završiti nasiljem jest odnos između dvije grupe u kojem inferiorna grupa ima neke koristi od odnosa, ali nije postigla sve što je mogla. Osjećaj zahvalnosti ubrzo zamjenjuje agresija jer dolazi do erupcije akumulirane frustracije unutar inferiorne grupe koja se više ne može kontrolirati (14).

U biološke čimbenike koji sudjeluju u nastanku agresije ulogu igraju i geni. Muškarci su u odnosu na žene znatno češće počinitelji agresije i nasilja. Ljudi koji se rađaju s nedostatkom alela za monoamino-oksidadu (MAO) mogu imati porast serotonina koji se povezuje s agresijom, osobito kod pojedinaca koji žive u stresnom okruženju. Smanjena aktivnost prefrontalnog korteksa povezuje se s agresijom. Hiperaktivna amigdala povećava šansu za nastanak agresije (uz hipoaktivni prefrontalni korteks). Pacijenti s epilepsijom (posebno temporalnog ili frontalnog režnja) i pacijenti s astmom ili KOPB-om u trenucima respiratornog distresa također mogu biti agresivni. Ipak, bol je najznačajnije medicinsko stanje koje može uzrokovati agresiju. Poremećaji u neurotransmitorskim sustavima (vidi 3.3) su važni u razvoju agresije. Alkohol u većim količinama može uzrokovati agresivno ponašanje jer se smanjuje mogućnost kontroliranja emocija. Od droga koje mogu dovesti do agresivnog ponašanja treba istaknuti halucinogene meskalin i LSD. Fenciklidin (PCP), poznat i kao anđeoski prah, također je rizični faktor. Neki lijekovi npr. karbidopa-levodopa mogu učiniti bolesnike paranoidnima i agresivnima zbog povećanja dopamina, a zabilježeni su i slučajevi primjene antidepresiva kod djece koja je dovela do suicidalnog i homicidnog ponašanja (14).

## 5. PSIHOFARMACI U LIJEČENJU AGITACIJE I AGRESIVNOSTI

### 5.1 OTKRIĆE KLORPROMAZINA

Sve do 50-ih godina 20. stoljeća psihofarmakologija nije postojala kao ni učinkovita farmakoterapija za mentalne bolesti. Sve se promijenilo krajem 1952. god. kada je sintetiziran klorpromazin (CPZ) u laboratoriju Rhone-Poulenc (15). Prvi pacijent na kojemu je isproban CPZ bio je Jacques Lh. koji je imao 24 godine i dijagnozu manične psihoze zbog koje je bio izrazito agitiran. Prvotno je dobio 50 mg CPZ-a, a tijekom 20 dana liječenja ta se doza povećala na 855 mg, a pacijent je doživio dramatično poboljšanje svojih simptoma te je bio spreman nastaviti s normalnim životom. Rezultati ovoga pokusa bili su predstavljeni na sastanku *Societe Medico-Psychologique* te se ubrzo započelo i s kliničkim istraživanjima. Jedna je studija pokazala uspjeh CPZ-a u liječenju agresivnog paranoidnog pacijenta. Već 1955. god. CPZ se primjenjivao u brojnim zemljama širom svijeta (15).

CPZ je ubrzo prozvan čudotvornim lijekom, a njegovo je otkriće potaknulo i razvoj drugih učinkovitih psihofarmaka za liječenje mentalnih bolesti (15).

CPZ ubrajamo u tipične antipsihotike, a spada u grupu fenotijazina. Koristi se za liječenje shizofrenije i drugih psihoza, za smirivanje agitiranih pacijenata, kod upornog štucanja i za ublažavanje mučnine kod palijativnih pacijenata. Dostupan je u obliku tableta, a može se primjenjivati i intramuskularno te intravenski. Nuspojave uzimanja CPZ-a mogu biti suha usta, glavobolja, pospanost, zamućen vid, ekstrapiramidni simptomi (EPS), mučnina... (16).

## 5.2 OSTALI ANTIPSIHOTICI

Od tipičnih antipsihotika u liječenju akutne agitacije s psihozom koriste se haloperidol, droperidol i flufenazin, a od atipičnih antipsihotika koriste se aripiprazol, olanzapin, risperidon i ziprasidon (17).

Haloperidol je tipični antipsihotik iz grupe derivata butirofenona. Ima snažan antipsihotički učinak, dobru psihomotoričku i neurovegetativnu regulaciju, inhibira nekoordinirane pokrete i ima izražen antiemetički učinak. Indikacije za primjenu su psihomotorni nemir kod manije, demencije, akutne i kronične shizofrenije, paranoje, agresivnost, akutna konfuzna stanja. Nuspojave su reverzibilni EPS, depresija, sedacija, agitacija, glavobolja, omaglica, konvulzije u liječenih epileptičara, tahikardija, hipotenzija (oprez kod bolesnika s teškim kardiovaskularnim bolestima), hiperprolaktinemija. Kod pojedinih bolesnika koji ga uzimaju duže vrijeme može se pojaviti tardivna diskinezija (ponavljajući nevoljni pokreti mišića lica i udova). Treba se kombinirati s antidepresivima ako u kliničkoj slici dominiraju depresivni simptomi. Postoji i depo-preparat haloperidola (ester haloperidola i dekanoične kiseline) koji se polako oslobađa iz mišićnoga tkiva (18).

Ziprasidon je atipični antipsihotik koji djeluje na receptore dopamina ( $D_2$ ), serotoninina (5-HT<sub>2A</sub>) te noradrenalina. Također, inhibira ponovnu pohranu noradrenalina i serotoninina. Koristi se za liječenje shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja. Intramuskularna primjena je pogodna za brzo reguliranje uznemirenosti u psihotičnih bolesnika kada oralni lijek nije primjeren. Ziprasidon uzrokuje produljenje QT-intervalu (oprez kod bolesnika sa značajnom bradikardijom). Nuspojave su pospanost, glavobolja, suha usta, mučnina, uznemirenost...(19)

Olanzapin je atipični antipsihotik širokoga farmakološkog profila s djelovanjem na brojne neurotransmitske receptore. Indikacije su akutne faze shizofrenije i drugih psihoza s izraženim pozitivnim i/ili negativnim simptomima te kao terapija održavanja, ublažuje i sekundarne afektivne simptome često prisutne u shizofreniji i drugim psihotičnim poremećajima. Nuspojave su povećanje tjelesne mase, somnolencija, blag i prolazan porast koncentracije prolaktina u plazmi. Potreban je oprez u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije, hematološkim poremećajima, konvulzijama u anamnezi te u bolesnika s povećanim rizikom za produljenje QT-intervalu (20).

Risperidon je atipični antipsihotik, derivat benzizoksazola. Vjerojatnost induciranja EPS-a manja je nego kod klasičnih antipsihotika jer ima jedinstveno svojstvo središnjeg blokiranja serotoninskih i dopaminskih receptora. Indikacije su shizofrenija, prve epizode psihoza, akutne shizofrene egzacerbacije, kronična shizofrenija i druga psihotična stanja s izraženim simptomima. Česte nuspojave su nesanica, anksioznost, nemir, glavobolja. Potreban je oprez u bolesnika s kardiovaskularnim bolestima, Parkinsonovom bolešću i epilepsijom. Dozu treba smanjiti u bolesnika sa zatajivanjem bubrega ili jetre te u gerijatrijskih pacijenata (21).

Kvetiapin je atipični antipsihotik koji reagira sa širokim rasponom neurotransmitskih receptora (serotoninski, dopaminski, histaminergički i adrenergički). Indikacija je shizofrenija. Najčešće nuspojave su pospanost, omaglica, ortostatska hipotenzija, suha usta i poremećaji jetrenih enzima. Zbog mogućeg razvoja katarakte preporučuju se redoviti oftalmološki pregledi (22).

### 5.3 BENZODIAZEPINI

Benzodiazepini (BNZ) su anksiolitici te jedna od najpropisivanijih skupina lijekova u svijetu. Njihova primjena predstavlja simptomatsku, a ne etiološku terapiju. Pozitivne strane BNZ-a su velika terapijska širina, dobro podnošenje i prihvaćanje u bolesnika, poznat mehanizam djelovanja, brzo djelovanje, učinkovitost i široki spektar primjene. Loše strane primjene BNZ-a su veliki potencijal zlouporabe, razvoj ovisnosti i tolerancije, neracionalno propisivanje, masovna potrošnja mimo liječničkih preporuka, mogući paradoksalni učinci kao što su agresivnost i agitacija (23).

BNZ djeluju kao pozitivni alosterički modulatori GABA-A receptora. GABA-A receptori su najistaknutiji receptori inhibitornih neurotransmitora u središnjem živčanom sustavu (SŽS). GABA je najčešći neurotransmitor u SŽS-u te se nalazi u visokim koncentracijama u korteksu i limbičkom sustavu. GABA je inhibitorni neurotransmitor jer smanjuje ekscitabilnost neurona te proizvodi umirujući efekt na mozak (24).

Razlikujemo visokopotentne BNZ-e koji djeluju u vrlo niskim dozama te niskopotentne. Niskopotentni BNZ su učinkoviti u stanjima trajne anksioznosti, a visokopotentni u stanjima epizodične anksioznosti. Simptomi sindroma sustežanja su nesanica, gubitak apetita, anksioznost, tremor, znojenje, poremećaj percepcije, tinitus... Ovi se simptomi mogu zamijeniti sa osnovnom bolešću zbog koje je osoba i počela uzimati BNZ-e. Zbog toga je iznimno važno racionalno propisivanje samo kada je to indicirano. Nažalost, Hrvatska ima iznadprosječnu potrošnju BNZ-a u odnosu na usporedive države EU. BNZ nisu učinkoviti u liječenju depresije i kronične psihoze te ih se ne smije uzimati samoinicijativno zbog stresnih, ali normalnih životnih situacija (23).

U liječenju akutne agitacije najčešće se koriste diazepam, lorazepam i midazolam.

Diazepam ima anksiolitičko, sedativno-hipnotičko, mišićno-relaksirajuće i antikonvulzivno djelovanje. Indikacije su anksioznost, nesanica, alkoholni apstinencijski sindrom (AAS), spastičko-konvulzivna stanja, anesteziološka i premedikacija prije dijagnostičkih i terapijskih intervencija. Nuspojave su rijetke (ataksija, umor, vrtoglavica...). Treba ga izbjegavati u trudnoći osobito u prva tri mjeseca. Antidot u slučaju predoziranja je flumazenil, a simptomi predoziranja su pospanost, konfuzija, motorička usporenost, otežano disanje, bradikardija, oslabljena koordinacija (25).

Lorazepam ima srednje brzo nastupajuće djelovanje. Posjeduje anksiolitičko i antikonvulzivno djelovanje te slabo miorelaksirajuće i sedirajuće djelovanje. Indikacije su stanja psihičke napetosti s pratećim strahom i tjeskobom, anksioznost kod depresije i shizofrenije, sedacija prije zahvata, APS. Već pri malim dozama utječe na popuštanje napetosti te stabilizaciju vegetativnoga živčanog sustava. Nuspojave su rijetke, ali je šansa za razvoj ovisnosti nešto veća nego kod drugih pripadnika ove skupine (26).



## 6. LIJEČENJE AKUTNE AGITACIJE I AGRESIVNOSTI

### 6.1 PRISTUP AGITIRANOJ I AGRESIVNOJ OSOBI

Vrlo je važno procijeniti potencijalnu opasnost za samoga agitiranog pacijenta te u kojem stupnju on neposredno ugrožava ostale osobe i svoju okolinu. Važno je poduzeti i preventivne mjere kojima će se osigurati sigurnost osoblja i osoba koje su u vezi s pacijentom. Poželjno je da su u prostoriji gdje se nalazi agitirana ili agresivna osoba koja ima potencijal za nasilje prisutni djelatnici koji su prošli edukaciju u smislu potrebe fizičkoga svladavanja bolesnika ako do njega dođe. Ako se ne radi o psihijatrijskom ili tjelesnom poremećaju, tada osoba spada u ovlast policije (10).

Pokazatelji povišenoga rizika od agresivnoga ponašanja jesu prethodna povijest agresivnih postupaka, kriminalna djela i prekomjerna konzumacija alkohola i psihoaktivnih supstanci. Iznimno je važno utvrditi uzrok psihomotornog nemira i agresivnosti. Također, potrebno je utvrditi ima li bolesnik halucinacije i sumanute misli, promatrati njegovo motoričko ponašanje i afektivno stanje. Prijeteći znakovi agresivnosti su razdražljivost bolesnika i intenzivni nemir (10).

Uvijek treba utvrditi uzrok psihomotornog nemira i agresivnosti. Moguće je intervenirati razgovorom, ali najčešće je potrebno ordinirati farmakološku terapiju, a nerijetko su potrebni hospitalizacija i fizičko sputavanje (10).

### 6.2 FARMAKOTERAPIJA

Farmakoterapija se ordinira kako bi se u što kraćem vremenskom razdoblju pacijent smirio i smanjila šansa za ozljeđivanje sebe i okoline. Najčešće se primjenjuju kombinacije BNZ-a i antipsihotika. Tehnika liječenja kojom se to postiže naziva se brza trankvilizacija. Od BNZ najčešće se koriste lorazepam ili diazepam *per os* ili *iv*.

U slučaju intravenske primjene potreban je oprez s obzirom na moguće neželjene reakcije (10).

Od antipsihotika se primjenjuje haloperidol u dozama od 5 do 10 mg intramuskularno, a doze uvijek treba individualno prilagođavati ovisno o situaciji. Nakon brze trankvilizacije potrebno je pratiti vitalne parametre: disanje, puls, krvni tlak i tjelesnu temperaturu. Moguće komplikacije farmakoterapije u brzoj trankvilizaciji su depresija disanja, kardiovaskularne komplikacije (produljenje QT-intervalu, aritmije, hipotenzija), EPS, paradoksalne reakcije na BNZ te maligni neuroleptički sindrom (MNS) (10).

Postoji i mogućnost intramuskularnog davanja ziprasidona i olanzapina za akutnu agitaciju. IM ziprasidon se dobro podnosi, ali uzrokuje produljenje QT-intervalu pa je potreban oprez kod određenih pacijenata. IM olanzapin ima brže djelovanje, veću efikasnost i manje nuspojave u odnosu na haloperidol i lorazepam u tretmanu akutne agitacije povezane s shizofrenijom, bipolarnom manijom i demencijom. Zabilježene su neke ozbiljne komplikacije kod davanja IM olanzapina, ali moguće ih je izbjeći ako se slijede smjernice i ne daje se zajedno s drugim depresorima SŽS-a (27).

### 6.3 PRISILNI SMJEŠTAJ U PSIHIJATRIJSKU USTANOVU

Psijatar u psihijatrijskoj bolnici ima pravo prisilno zadržati osobu ako osoba ima teže duševne smetnje i zbog njih ozbiljno i izravno ugrožava život, zdravlje ili sigurnost sebe ili drugih ljudi te joj je potrebno pružiti psihijatrijsku pomoć bez odgode. Prisilni smještaj je smještaj u ustanovu bez pristanka pacijenta (28).

Psijatar koji primi osobu dužan je u roku od 48 sati od prijema utvrditi postoje li razlozi za prisilno zadržavanje. Ako postoje razlozi za prisilno zadržavanje, primljena osoba će se zadržati i odluka će se unijeti u medicinsku dokumentaciju te će se

osoba upoznati s razlozima prisilnoga zadržavanja. Psihijatrijska ustanova je dužna u roku od 12 sati od donošenja odluke o prisilnom zadržavanju dostaviti nadležnom županijskom sudu obavijest o prisilnom zadržavanju zajedno s medicinskom dokumentacijom. Sudac je dužan bez odgode u roku od 72 sata od primitka obavijesti o prisilnom zadržavanju posjetiti prisilno zadržanu osobu u psihijatrijskoj ustanovi. Sudac može donijeti odluku o otpustu prisilno zadržane osobe ako smatra da odluka nije opravdana ili donosi odluku o nastavku prisilnoga zadržavanja. Prisilno zadržavanje osobe, bez sudskog rješenja kojim se određuje prisilni smještaj, može trajati najdulje osam dana od trenutka donošenja odluke o prisilnom zadržavanju u psihijatrijskoj ustanovi (28).

#### 6.4 NEFARMAKOLOŠKE METODE U LIJEČENJU AGITACIJE

Nefarmakološke metode su svakako manje učinkovite od farmakoloških, a istraživanja koja su se bavila tom temom su rađena uglavnom na pacijentima s demencijom. Neke od intervencija uključuju kognitivni trening, fizičku aktivnost, aromaterapiju, terapiju svjetlom, muzikoterapiju i multisenzornu stimulaciju (29). Potrebno je napraviti dodatna istraživanja na ovu temu.

## 7. ZAKLJUČAK

Agitacija i agresivnost često dolaze u sklopu nekih psihičkih bolesti, a njihovi uzroci mogu biti mnogobrojni te je zbog toga poželjno dobro poznavati njihovu etiologiju. Akutna agitacija je hitno stanje u psihijatriji koje zahtijeva neposrednu intervenciju. Potrebno je poduzeti preventivne mjere kako bi se zaštitilo osoblje i osobe u okolini, ali i samu agitiranu ili agresivnu osobu. Poželjno je da se u prostoriji nalaze djelatnici koji su prošli edukaciju u smislu potrebe fizičkoga svladavanja bolesnika ako do njega dođe. Potrebno je utvrditi uzrok agitacije, a najčešće se mora ordinirati farmakoterapija (kombinacija BNZ-a i antipsihotika) koje treba davati oprezno zbog mogućih nuspojava i komplikacija. U budućnosti će sigurno doći do razvoja novih, kvalitetnijih i sigurnijih lijekova koji bi se mogli primjenjivati u takvim situacijama. Instrument prisilnoga zadržavanja reguliran Zakonom o zaštiti osoba s duševnim smetnjama je još jedan dobar alat za zaštitu samoga pacijenta i okoline. Bez obzira na uzrok agitacije i agresivnosti, trebaju se uvijek poštovati prava i dostojanstvo pacijenta te se ne smije provoditi bilo kakav oblik diskriminacije. Nefarmakološke metode se primjenjuju uglavnom kod osoba s demencijom, ali svakako treba ulagati u istraživanja takvih metoda jer imaju potencijal u liječenju agitacije i agresivnosti bez obzira na uzrok.

## 8. POPIS LITERATURE

1. Farreras, I. History of mental illness. U: R. Biswas-Diener, E. Diener, (ur.), Noba textbook series: Psychology. Champaign, IL: DEF publishers. 2023. [Pristupljeno 20.06.2023.] Dostupno na <https://nobaproject.com/modules/history-of-mental-illness#license>
2. Meden M. Resocijalizacija psihički oboljelih osoba u zajednici [završni rad na internetu] Rijeka: Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija; 2021 [Pristupljeno 20.06.2023.] Dostupno na [file:///C:/Users/Korisnik/Downloads/pdss\\_sestr\\_maria\\_meden.pdf](file:///C:/Users/Korisnik/Downloads/pdss_sestr_maria_meden.pdf)
3. Kendler K, Tabb K, Wright J. The Emergence of Psychiatry: 1650–1850. *American Journal of Psychiatry*. 2022. 179(5): 329-335. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.21060614>
4. Guo L. Osmosis [internet] Kaysville: Elsevier; c2023. Psychomotor Agitation [pristupljeno 20.06.2023.] Dostupno na <https://www.osmosis.org/answers/psychomotor-agitation>
5. Erickson Gabbey A, Raypole C. Healthline [internet] San Francisco: Healthline Media Inc.; c2023. Aggressive Behavior: Understanding Aggression and How to Treat It [pristupljeno 20.06.2023.] Dostupno na <https://www.healthline.com/health/aggressive-behavior>
6. Hrvatska enciklopedija [internet]. Zagreb: Leksikografski zavod „Miroslav Krleža“; c2023. Trepanacija; [pristupljeno 20.06.2023.] Dostupno na <https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?ID=62183>
7. Kelly E.B. Encyclopedia.com [internet] Jefferson: Gale; c2023. Mental Illness During the Middle Ages [pristupljeno 20.06.2023.] Dostupno na

<https://www.encyclopedia.com/science/encyclopedias-almanacs-transcripts-and-maps/mental-illness-during-middle-ages>

8. Medium [internet] San Francisco: A Medium Corporation; c2021. What it Meant to be a Mental Patient in the 19th Century? [pristupljeno 20.06.2023.] Dostupno na <https://medium.com/lessons-from-history/what-it-meant-to-be-a-mental-patient-in-the-19th-century-86340b93199b>
9. Britannica [internet]. Chicago: Encyclopaedia Britannica, Inc; c2023. Lobotomy [pristupljeno 20.06.2023.] Dostupno na <https://www.britannica.com/science/lobotomy>
10. Degmečić D. Hitna stanja u psihijatriji. Medicus. 2017; 26(2): 199-204
11. National Cancer Institute. Dictionary of Cancer Institute [internet] Bethesda: National Cancer Institute; c2023. Agitation [pristupljeno 20.06.2023.] Dostupno na <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/agitation>
12. National Library of Medicine [internet] Bethesda: National Library of Medicine; c2023. Agitation; siječanj 2023. [ažurirano 09.04.2023, pristupljeno 20.06.2023. Dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493153/#:~:text=Agitation%2C%20or%20extreme%20motor%20activity,system%2C%20and%20general%20medical%20conditions.>
13. Addiction Helper [internet] London: Addiction Helper; c2023. Agitation and Drug Addiction [pristupljeno 20.06.2023.] Dostupno na <https://www.addictionhelper.com/addiction/symptoms-signs/agitation/>
14. National Library of Medicine [internet] Bethesda: National Library of Medicine; c2023. Aggression; siječanj 2023. [ažurirano 08.04.2023., pristupljeno 22.06.2023.] Dostupno na

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448073/#:~:text=Aggression%20is%20any%20behavior%2C%20including,or%20kill%20someone%20or%20something>.

15. Ban TA. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2007;3(4):495-500.
16. Patient [internet] London:EMIS Health; c2023. About chlorpromazine [pristupljeno 23.06.2023.] Dostupno na <https://patient.info/medicine/chlorpromazine>
17. UpToDate [internet] Waltham:Wolters Kluwer Health; c2023. Antipsychotics for initial management of the acutely agitated adult patient with psychosis [pristupljeno 23.06.2023.] Dostupno na <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PSYCH%2F60846>
18. Lovrenčić-Huzjan A, Herceg M, Ivančan V. Živčani sustav: Antipsihotici. U: Vrhovac B., (ur.) *Farmakoterapijski priručnik. Peto izdanje.* Zagreb:Medicinska naklada,; 2007. Str. 532.
19. Lovrenčić-Huzjan A, Herceg M, Ivančan V. Živčani sustav: Antipsihotici. U: Vrhovac B., (ur.) *Farmakoterapijski priručnik. Peto izdanje.* Zagreb:Medicinska naklada,; 2007. Str. 538.
20. Lovrenčić-Huzjan A, Herceg M, Ivančan V. Živčani sustav: Antipsihotici. U: Vrhovac B., (ur.) *Farmakoterapijski priručnik. Peto izdanje.* Zagreb:Medicinska naklada,; 2007. Str. 534.
21. Lovrenčić-Huzjan A, Herceg M, Ivančan V. Živčani sustav: Antipsihotici. U: Vrhovac B., (ur.) *Farmakoterapijski priručnik. Peto izdanje.* Zagreb:Medicinska naklada,; 2007. Str. 537.

22. Lovrenčić-Huzjan A, Herceg M, Ivančan V. Živčani sustav: Antipsihotici. U: Vrhovac B., (ur.) Farmakoterapijski priručnik. Peto izdanje. Zagreb:Medicinska naklada,; 2007. Str. 535.
23. Lovrenčić-Huzjan A, Herceg M, Ivančan V. Živčani sustav: Anksiolitici. U: Vrhovac B., (ur.) Farmakoterapijski priručnik. Peto izdanje. Zagreb:Medicinska naklada,; 2007. Str. 540.
24. Griffin CE 3rd, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J.* 2013;13(2):214-223.
25. Lovrenčić-Huzjan A, Herceg M, Ivančan V. Živčani sustav: Anksiolitici. U: Vrhovac B., (ur.) Farmakoterapijski priručnik. Peto izdanje. Zagreb:Medicinska naklada; 2007. Str. 541.
26. Lovrenčić-Huzjan A, Herceg M, Ivančan V. Živčani sustav: Anksiolitici. U: Vrhovac B., (ur.) Farmakoterapijski priručnik. Peto izdanje. Zagreb:Medicinska naklada; 2007. Str. 544.
27. Battaglia J. Pharmacological management of acute agitation. *Drugs.* 2005;65(9):1207-1222. doi:10.2165/00003495-200565090-00003
28. Zakon.hr [internet] Zagreb: Val savjetovanje d.o.o.; c2023. Zakon o zaštiti osoba s duševnim smetnjama [pristupljeno 25.06.2023.] Dostupno na <https://www.zakon.hr/z/181/Zakon-o-za%C5%A1titi-osoba-s-du%C5%A1evnim-smetnjama>
29. Millán-Calenti JC, Lorenzo-López L, Alonso-Búa B, de Labra C, González-Abraldes I, Maseda A. Optimal nonpharmacological management of agitation in Alzheimer's disease: challenges and solutions. *Clin Interv Aging.* 2016;11:175-184. Objavljeno 22.02.2016.. doi:10.2147/CIA.S69484



## 9. ZAHVALE

Zahvaljujem se prije svega svome mentoru prof. Hercegu na pomoći, savjetima, strpljivosti i ažurnosti tijekom pisanja ovoga rada.

Zahvaljujem se i posvećujem ovaj rad svojoj obitelji, široj porodici i prijateljima koji su mi bili oslonac i podrška tijekom ovoga iznimno zahtjevnoga studija.

Na kraju, zahvaljujem se profesorima i nastavnicima na Medicinskom fakultetu u Zagrebu (osobito onima koji su unatoč brojnim obvezama bili motivirani za rad sa studentima) te pacijentima na kliničkim vježbama koji su moje kolege i mene strpljivo podnosili.

## 10. ŽIVOTOPIS

Zovem se Luka Trogrlić. Rođen sam 28. ožujka 1998. god. u Kiseljaku, BiH. Osnovnu školu i opću gimnaziju sam završio u Kiseljaku kao učenik generacije. U osnovnoj školi sam dva puta sudjelovao na državnim natjecanjima iz ekološkog kviza „Lijepa Naša“ u RH te sam u 7.razredu osvojio 2. mjesto na županijskom natjecanju iz matematike. Položivši prijemne ispite na medicinskim fakultetima u Sarajevu i Zagrebu, ipak se odlučujem za studij medicine u Zagrebu koji sam upisao ak. god. 2016./2017. Medicinske discipline koje su mi se posebno svidjele tijekom studija su psihijatrija i dječja psihijatrija, obiteljska medicina, interna medicina i anesteziologija. Nadam se da ću se u budućnosti baviti jednom od tih disciplina.

Hobiji su mi čitanje, praćenje svjetske politike, obilazak muzeja i povijesnih znamenitosti te šetnja u prirodi.

