

# Liječenje shizofrenije

---

**Babić, Mirna**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:121454>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-14**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Mirna Babić**

# **Liječenje shizofrenije**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2019.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Mirna Babić**

# **Liječenje shizofrenije**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za psihijatriju KBC-a Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Marine Šagud, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

## POPIS I OBJAŠNJENJA KRATICA

5-HT - serotonin

5-HT1-5-HT7 - tipovi serotonininskih receptora 5-HT1 do 5-HT7

ACC - prednji cingularni korteks (engl. *anterior cingulate cortex*)

ACh - acetilkolin

AMPA -  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionska kiselina

CK - kreatin kinaza

CRP - C-reaktivni protein

CT - kompjutorizirana tomografija

D1-D5 - tipovi dopaminskih receptora D1-D5

DA - dopamin

DLPFC - dorzolateralni prefrontalni korteks

DRN - dorzalne raphe jezgre

DSM 5 - dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje, peto izdanje

DUP - vrijeme neliječene psihoze (engl. *duration of untreated psychosis*)

EEG - elektroencefalogram

EKT - elektrokonvulzivna terapija

EPS- ekstrapiramidni simptomi

F20-F29 - shizofrenija, poremećaji slični shizofreniji i sumanuta stanja (F00-F99 - mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja u MKB-10)

GABA - gama-aminomaslačna kiselina

GWAS - pretraživanje cijelog genoma (engl. *genome-wide association study*)

H1- histaminski receptor H1

H - histamin

KBT - kognitivno-bihevioralna terapija

KBTp - kognitivno-bihevioralna terapija za psihoze

LSD - dietilamid lizerginske kiseline (engl. *lysergic acid diethylamide*)

M1-M5 - muskarinski M1-M5 receptori

MARTA - multireceptorski antagonisti (engl. *multi-acting receptor-targeted antipsychotics*)

MKB-10 - 10. revizija Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema

MR - magnetska rezonancija

NA - noradrenalin

NGS - sekvenciranje sljedeće generacije (engl. *next generation sequencing*)

NMDA - N-metil-D-aspartat

NMDAr - N-metil-D-aspartat receptor

NMS - neuroleptički maligni sindrom

PET - pozitronska emisijska tomografija

SPECT - jednofotonska emisijska tomografija (engl. *Single Photon Emission Computed Tomography*)

TMS - transkranijalna magnetska stimulacija

## SADRŽAJ

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD .....	1
4. EPIDEMIOLOGIJA .....	2
5. ETIOLOGIJA .....	2
5.1. Geni i okolina .....	2
5.2. Morfološke i funkcionalne promjene mozga.....	3
5.3. Neurotransmitterske teorije .....	3
5.3.1. Dopaminska teorija.....	3
5.3.2. Glutamatna teorija .....	4
5.3.3. Serotoninska teorija.....	5
5.4. Upalne teorije i oksidativni stres .....	5
6. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOZA .....	6
6.1. Simptomi shizofrenije i tijek bolesti.....	6
6.2. Postavljanje dijagnoze .....	9
6.3. Diferencijalna dijagnoza.....	9
7. LIJEČENJE .....	10
7.1. Farmakoterapija.....	10
7.1.1. Antipsihotici prve generacije.....	12
7.1.2. Antipsihotici druge generacije.....	17
7.1.3. Antipsihotici treće generacije .....	22
7.1.4. Ostale farmakoterapijske mogućnosti liječenja shizofrenije .....	24
7.2. Nefarmakološki oblici terapije shizofrenije .....	26
7.2.1. Psihoterapija .....	26
7.2.2. Elektrokonvulzivna terapija (EKT) .....	28
7.2.3. Transkranijska magnetska stimulacija (TMS).....	30
8. PROGNOZA .....	30
9. ZAKLJUČAK .....	31
10. ZAHVALE .....	32
11. LITERATURA .....	33
12. ŽIVOTOPIS .....	36

## 1. SAŽETAK

Shizofrenija je težak psihijatrijski poremećaj koji ima različite simptome. Oni uključuju halucinacije, zablude, smanjeni socijalni angažman, kao i anksioznost, depresiju, zaravnjeni afekt, nedostatak motivacije i emocija te nemogućnost iskazivanja emocija. Kognitivni simptomi u obliku gubitka koncentracije, narušene radne memorije te izvršnih funkcija također su prisutni. Zbog toga što je jako kompleksna, etiologija shizofrenije nije još potpuno shvaćena. Geni i okoliš igraju bitnu ulogu u njezinom razvoju. Postoje brojne neurotransmitterske teorije (koje uključuju dopamin, serotonin i glutamat) i neuropalne teorije koje pokušavaju objasniti razvoj shizofrenije. Antipsihotici su prva linija liječenja shizofrenije. Postoje tri skupine antipsihotika: prva, druga i treća generacija antipsihotika. Prva generacija antipsihotika većinom uključuje snažne antagoniste dopaminskih D2 receptora koji većinom imaju učinak na pozitivne simptome. Oni uzrokuju brojne nuspojave, ali najopasniji oblik predstavljaju neuroleptički maligni sindrom (koji je rijedak) te vrlo česti ekstrapiramidni simptomi poput akutne distonije, akatizije, pseudoparkinsonizma i tardivne diskinezije. Osim što su jako neugodni, znatno mogu smanjiti suradljivost bolesnika u uzimanju terapije. Druga generacija antipsihotika uključuje serotoninско-dopaminske antagoniste te multireceptorske antagoniste (MARTA). Činjenica da je učinak na serotoninске receptore jači od onog na dopaminske receptore dovela je do smanjenja incidencije ekstrapiramidnih simptoma. Njihove se nuspojave manifestiraju u obliku metaboličkih poremećaja poput porasta tjelesne težine, dislipidemije i inzulinske rezistencije. Antipsihotici treće generacije izdvojeni su na temelju njihovog mehanizma djelovanja na dopaminske receptore. Za razliku od svojih prethodnika, oni nisu antagonisti dopaminskih D2 receptora, već parcijalni agonisti dopaminskih D2 receptora. Uzrokuju puno manji broj nuspojava od antipsihotika prve i druge generacije. Nefarmakološki oblik liječenja također je vrlo važan za bolesnika jer mu omogućuje reintegraciju u društvo, bolje shvaćanje vlastite bolesti te lakše izvršavanje svakodnevnih zadataka. Psihoterapija je osnovni oblik nefarmakološke terapije, a njezin je najčešći tip u liječenju shizofrenije kognitivno-bihevioralna terapija. Ako antipsihotici nisu dovoljni, terapijski rezistentna shizofrenija liječi se elektrokonvulzivnom terapijom. Koristi se električna energija koja proizvodi konvulzije te tako dovodi do poboljšanja simptoma. Kao jedna od opcija liječenja postoji i transkranijalna magnetska stimulacija, no ona nije dovoljno istražena.

**KLJUČNE RIJEČI:** shizofrenija, liječenje, antipsihotici, psihoterapija, elektrokonvulzivna terapija



## 2. SUMMARY

**Title:** Treatment of Schizophrenia

Schizophrenia is a severe mental disorder characterized by various symptoms. They include hallucinations, delusions, reduced social engagement, as well as anxiety, depression, flat affect, lack of motivation and emotion and inability to express emotions. Cognitive symptoms in the form of loss of concentration, impaired work memory and executive functions are also present. Due to its complexity, the etiology of schizophrenia is not yet fully understood. Genes and environment play an important role in its development. There are numerous neurotransmitter theories (that include dopamine, serotonin and glutamate) and neuroinflammation theories trying to explain the development of schizophrenia. Antipsychotic medications are the first-line medication treatment for schizophrenia. There are three groups of antipsychotics: the first, the second and the third generation of antipsychotics. The first generation of antipsychotics mainly includes very potent dopamine D2 receptor antagonists which mostly affect the positive symptoms. They cause many side effects, but the most dangerous ones are the neuroleptic malignant syndrome (which is rare) and the very common extrapyramidal symptoms such as acute dystonia, akathisia, pseudoparkinsonism and late dyskinesia. Apart from being very unpleasant, they can significantly reduce the patient's compliance. The second generation of antipsychotics includes serotonin-dopamine antagonists and multi-acting receptor-targeted antipsychotics (MARTA). The fact that the effect on serotonin receptors is stronger than the one on dopamine receptors has led to a reduction in the incidence of extrapyramidal symptoms. Their side effects are manifested in the form of metabolic disorders such as weight gain, dyslipidemia and insulin resistance. Third generation of antipsychotics has been individualized on the grounds of their mechanism of action on dopamine receptors. Unlike their predecessors, they are not dopamine D2 receptor antagonists but D2 partial agonists. They cause fewer side effects than the first and second generation antipsychotics. The nonpharmacological form of treatment is also very important for the patient because it enables reintegration into society, provides better understanding of their own disease and it makes their everyday tasks easier to complete. Psychotherapy is the main form of nonpharmacological therapy and its most used type in schizophrenia treatment is cognitive-behavioral therapy. If antipsychotics are insufficient, treatment resistant schizophrenia is treated with electroconvulsive therapy. The electrical energy that produces convulsions is used and thus improves the symptoms. Transcranial magnetic stimulation represents one of the treatment options, but it is not sufficiently explored.

**KEY WORDS:** schizophrenia, treatment, antipsychotics, psychotherapy, electroconvulsive therapy

### 3. UVOD

Naziv shizofrenija dolazi od grčkih riječi „shizein“ (podijeliti, cijepati) i „phrenos“ (um), što predstavlja rascjep između mišljenja (kognicije) s jedne strane te osjećaja, ponašanja i volje s druge strane (1). To je kronična mentalna bolest koju karakterizira multidimenzionalna simptomatologija u obliku pozitivnih, negativnih i afektivnih simptoma te kognitivnih deficita. Znatno narušava gotovo sve aspekte svakodnevnog života, poput međuljudskih i profesionalnih odnosa te često ograničava bolesnikovu neovisnost (2). Krajem 19. stoljeća pojavljuju se prvi kliničari i istraživači koji pokušavaju definirati dijagnostičke kriterije za shizofreniju s ciljem da se predvidi tijek bolesti, liječenje i prognoza. To konceptualiziranje shizofrenije, zbog iznimne varijabilnosti u njezinoj kliničkoj slici, traje i danas (3). Emil Kraepelin uz halucinacije i sumanutosti opisuje i kognitivnu komponentu te uvodi pojam „dementia praecox“, kojim ističe da bolest ima rani početak (praecox) i razara kogniciju (dementia). Također, ovu skupinu bolesnika razlikuje od psihotičnih bipolarnih bolesnika, gdje se izmjenjuju razdoblja poremećenog i normalnog raspoloženja. Eugen Bleuler 1911. je godine stvorio pojam shizofrenija kojim je želio naglasiti simptom rascjepa između pojedinih dijelova ličnosti: mišljenja, emocija i ponašanja. Smatrao je da ona ne vodi uvijek u demenciju te je u opisu bolesti naveo primarne i sekundarne simptome. Primarni su autizam, ambivalencija, poremećaj asocijacija i poremećaj afekta (koncept „4a“ simptoma), dok su sekundarni halucinacije i sumanutosti. Kraepelin je sekundarne simptome prema Eugenu Bleuleru smatrao primarnima u svojem opisu shizofrenije. Harry Stack Sullivan kao uzrok i posljedicu shizofrenije navodi socijalnu izolaciju, dok npr. Ernst Kretschmer razvija ideju da se ona češće pojavljuje u osoba koje su astenične, atletske ili displastične konstitucije, nego u onih pikničke građe. 1957. godine Kurt Schneider opisao je shizofrene simptome prvog reda, koji i danas imaju pragmatično značenje. To su: ozvučenje vlastitih misli, osjećaj nametanja i kontrole misli, glasovi koji komentiraju bolesnika, osjećaj da drugi mogu čitati njegove misli ili da on može čitati tuđe misli (3). Cijeli koncept shizofrenije nije se puno mijenjao još od Emila Kraepelina, no i danas postoji negativna konotacija vezana uz sam pojam shizofrenije: izrazito teška kronična moždana bolest lošeg tijeka, što često povećava stigmatu i diskriminaciju te nakuplja negativne emocije: očaj, sažaljenje i strah (4). Trenutačne su mogućnosti liječenja shizofrenije poprilično ograničene; omogućuju normalan i samostalan život samo oko 50 % bolesnika, djeluju većinom na pozitivne simptome bolesti, dok su negativni i kognitivni simptomi većinom rezistentni. Također, česte su nuspojave lijekova. Razlog ove djelomične učinkovitosti trenutačno dostupnih lijekova očituje se u činjenici da je patofiziologija shizofrenije još uvijek nedovoljno shvaćena zbog izrazite kompleksnosti, kao i upletenosti velikog broja molekularnih i psihosocijalnih mehanizama (5).

## 4. EPIDEMIOLOGIJA

Prevalencija shizofrenije (engl. *point prevalence*) u svijetu iznosi oko 2 do 8/1000 osoba, ovisno o dobnoj skupini u kojoj se prevalencija mjeri. Incidencija je oko 1,5 do 2 na 10 000 ljudi godišnje. Početak bolesti najčešći je u vrijeme adolescencije; rijetko se događa tijekom djetinjstva ili u životnoj dobi starijoj od 45 godina. Bolest je također češća u muškaraca nego u žena (omjer 1,4 : 1) te se ona kod njih ranije dijagnosticira; između 18. i 25. godine kod muškaraca te između 25. i 35. godine kod žena. Za žene je karakterističan i drugi porast incidencije koji nastupa oko menopauze, što se objašnjava zaštitnim učinkom estrogena na dopaminske neurone. Osim tog razdoblja, žene su u povećanom riziku i u postpartalno doba. Također, postoje indikacije da je prognoza bolesti lošija kod osoba muškog spola (6). U Hrvatskoj je ukupno 37 870 oboljelih iz skupine shizofrenija, shizotipnih i sumanutih poremećaja (F20-F29). Ukupna stopa hospitalizacije zbog shizofrenije iznosi 139,4/100 000, a prosječno trajanje liječenja po hospitalizaciji iznosi 42,8 dana, dok su broj i stopa hospitalizacija za svu dob ukupno, kao i prema dobnim skupinama, veći kod muškaraca nego kod žena (7).

## 5. ETIOLOGIJA

### 5.1. Geni i okolina

Zbog izrazite kompleksnosti i heterogenosti, etiološki i patofiziološki mehanizmi shizofrenije nisu još potpuno shvaćeni (8). Kao i mnoge druge bolesti, shizofrenija nastaje složenom interakcijom genetičkih i okolišnih čimbenika. Jednoajčani blizanci dijele 100 % gena te, ako jedan od njih oboli, drugi ima oko 50 % izgleda da će razviti shizofreniju. U dvojajčanih blizanaca taj je rizik 15 %. Vjerojatnost da će od shizofrenije oboljeti osoba koja je u prvom koljenu u srodstvu s osobom oboljelom od shizofrenije iznosi 3 do 7 %, što je čak 5 do 10 puta češće nego u općoj populaciji (3). Brojni su novi genski lokusi i promjene u strukturi gena otkriveni zahvaljujući novim genetičkim tehnologijama u obliku sekvenciranja sljedeće generacije (engl. *next generation sequencing*, NGS), kao i pretraživanja cijelog genoma (engl. *genome-wide association study*, GWAS). To je omogućilo brži napredak u istraživanju kompleksne prirode ove bolesti te postavilo temelje za bolje razumijevanje molekularne osnove shizofrenije (9). S druge strane, čimbenici okoline također se smatraju važnima u etiologiji shizofrenije; sociodemografski status, stresni životni događaji, prenatalne infekcije, opstetričke komplikacije te zlouporaba droga. Svi navedeni primjeri utjecaja iz okoline mogu interferirati s razvojem mozga i tako činiti podlogu za razvoj shizofrenije (10). Procjenjuje se da oni u 20-30 % slučajeva utječu na pojavu shizofrenije (3).

## **5.2. Morfološke i funkcionalne promjene mozga**

Kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetska rezonancija (MR), tehnike koje prikazuju morfologiju mozga, pokazuju promjene u obliku povećanja lateralnih moždanih komora i povećanja sulkusa. Ti su nalazi karakteristični za kronične shizofrene bolesnike te ukazuju na smanjenje moždane mase, odnosno neurodegeneraciju. No, ti su nalazi nespecifični jer se također mogu pronaći kod alkoholičara te bolesnika s demencijom i nizom drugih tjelesnih bolesti. Neuroslikovne metode poput pozitronske emisijske tomografije (PET) rabe radioaktivno obilježen kisik ili glukozu, koji ovisno o metaboličkim potrebama ulaze u stanicu te je tako radioaktivno obilježe. Smanjenje metaboličke aktivnosti u prednjim regijama mozga u odnosu na stražnje naziva se hipofrontalnost te je ona nalaz karakterističan za bolesnike s negativnim simptomima, ali i za kronične bolesnike. Aktivacija gornjeg temporalnog girusa prikazuje se za vrijeme halucinatornih doživljaja, a studije također pokazuju smanjenje moždanog volumena već nakon prve psihotične epizode (3).

## **5.3. Neurotransmitterske teorije**

### **5.3.1. Dopaminska teorija**

Dopaminska teorija temelj je istraživanja i liječenja shizofrenije (5). Stara je koliko i uporaba antipsihotika; prvo je bila predložena 1960-ih godina, nakon što je otkriveno da prvi antipsihotik (klorpromazin) uspješno djeluje na pozitivne simptome oboljelih od shizofrenije. Tome je doprinijelo i otkriće da agonisti dopamina, kao npr. amfetamin, kokain, bromokriptin i fenciklidin mogu izazvati psihotične simptome (11). Od tada je razvoj novijih antipsihotika pratio dopaminsku teoriju da shizofreni bolesnici imaju povišenu dopaminergičnu aktivnost, koja se može ublažiti korištenjem dopaminskih antagonista, točnije antagonista dopaminskih D2 receptora. Općenito, postoji 5 tipova dopaminskih receptora; strukturalno su međusobno slični tipovi 1 i 5 te tipovi 2, 3 i 4. Razlikuju se u osjetljivosti na učinak antipsihotika (12).

Smatra se da postoji nesrazmjer u dopaminskoj aktivnosti između mezolimbičkog i mezokortikalnog dopaminskog puta. Mezolimbički dopaminski put zahvaća projekcije od ventralnog tegmentuma moždanog debla preko limbičkih struktura (posebice jezgre akumbens). Pod mezokortikalnim se dopaminskim putem pak misli na dopaminske projekcije iz moždanog debla prema frontalnim regijama (dorzolateralnom, ventralnom, medijalnom i orbitalnom prefrontalnom korteksu). Smatra se kako pozitivni simptomi shizofrenije nastaju kao posljedica hiperaktivnosti dopaminskog mezolimbičkog puta, a sama hiperaktivnost vjerojatno predstavlja prilagodbu mozga na primarnu

hipoaktivnost dopamina u mezokortikalnom dopaminskom putu, čime nastaju kognitivni i negativni simptomi ove bolesti. Dakle, kognitivni i negativni simptomi bili bi primarni simptomi kao posljedica hipodopaminergije, dok su pozitivni simptomi sekundarni jer su oni posljedica reakcije mezolimbickog puta na primarnu prefrontalnu hipodopaminergiju (13). Ovim spoznajama značajno su doprinjele pozitronska emisijska tomografija (PET) i jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija (SPECT) (11). Već spomenuti dopaminski D2 receptor glavna je „meta“ svih trenutačno dostupnih antipsihotika. Antipsihotici prve i druge generacije antagonisti su, dok su antipsihotici treće generacije parcijalni agonisti ovog receptora. Problem je što antipsihotici djeluju na smanjenje pozitivnih simptoma, dok neki od njih negativne i kognitivne simptome mogu i pogoršati (12). Kako dopaminski receptori imaju ključnu ulogu u regulaciji brojnih funkcija središnjeg živčanog kao što su: koordinacija pokreta, memorija i kognicija, učenje, dnevni ritam, lučenje hormona, emocije i afekt, blokada D2 receptora može dovesti do brojnih nuspojava. One uključuju ekstrapiramidne simptome te metaboličke poremećaje. Također, njihova dugoročna blokada vodi do smanjenja broja D1 receptora u prefrontalnom korteksu, što uzrokuje značajno pogoršanje radne memorije. Zato se D1 receptori smatraju potencijalnom „metom“ za liječenje kognitivnih simptoma u shizofreniji, iako učinak na D1 receptore nema djelovanja na pozitivne simptome (5). Dopaminska disfunkcija i njezino tretiranje, međutim, nisu dovoljni za objašnjenje psihopatologije shizofrenije (12).

### **5.3.2. Glutamatna teorija**

Glutamat je jedan od ekscitatornih neurotransmitera i najzastupljeniji je neurotransmiter u mozgu (12). Njegovo se djelovanje povezuje sa sinaptičkom plastičnošću, kognicijom te motoričkom aktivnošću (14). Brojne su studije pokazale da antagonisti glutamatnih receptora (N-metil-D-aspartata, NMDA) poput npr. fenciklidina ili ketamina mogu uzrokovati simptome slične shizofreniji kod zdravih osoba, a kod shizofrenih bolesnika izazvati egzacerbaciju bolesti (15). Glutamatna se teorija upravo temelji na toj činjenici. Dopaminski neuroni imaju glutamatne, gabaerģične i kolinergične receptore. Glutamat stimulira izlučivanje gama-aminomaslačne kiseline (GABA-e), koja je glavni inhibitorni neurotransmiter u mozgu. Ako je aktivnost glutamata u kortikalno-tegmentalnim putevima snižena, dolazi do redukcije inhibicijskog učinka na mezolimbicki dopaminski put koji posljedično tome postaje aktivniji te tako nastaju pozitivni shizofreni simptomi. Također, zbog hiperaktivnog mezolimbickog dopaminskog puta talamus dobiva previše poticaja. To rezultira „poplavom“ informacija u korteksu, odnosno kliničkom slikom shizofrenije (3, 13).

Hipofunkcija NMDA receptora (NMDAr) može uzrokovati morfološke i strukturalne promjena mozga, što može dovesti do razvoja psihoze. Ove su spoznaje dovele do brojnih kliničkih studija koje

istražuju modulatore ovog receptora. Pri tome, potpuni NMDA agonisti nisu korisni jer pretjerana stimulacija glutamatnih receptora može oštetiti neurone. Zato obećavajuću potencijalnu „metu“ za nove lijekove predstavlja mjesto na receptoru za koje se veže glicin, koagonist glutamata. Također, pozitivni alosterički modulatori druge skupine ionotropnih glutamatnih receptora, kao npr. receptora  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propionske kiseline (AMPA) ili pozitivni alosterički modulatori metabotropnih glutamatnih receptora predstavljaju potencijalne nove načine liječenja shizofrenije u skladu s glutamatnom teorijom ove bolesti (5).

### **5.3.3. Serotoninska teorija**

Serotonin ima ulogu u različitim somatskim funkcijama te u različitim ponašanjima. To su npr. percepcija, pažnja, raspoloženje, agresija, motorika, apetit i spavanje (16). Serotoninska teorija potječe od činjenice da je dietilamid lizergične kiseline (LSD) parcijalni agonist serotoninskih receptora koji može izazvati halucinacije i iskrivljeni doživljaj stvarnosti, odnosno simptome slične shizofreniji (3). Pretpostavlja se da prevelika količina serotonina iz dorzalnih raphe jezgara (DRN) mozga može poremetiti aktivnost kortikalnih neurona u shizofreniji (5). Najviše su pogođeni prednji cingularni korteks (ACC) i dorzolateralni prefrontalni korteks (DLPFC) (17). Učinak antipsihotika druge generacije (klozapin, olanzapin, risperidon) ostvaruje se istodobnim učinkom na dopaminergični i serotoninergički sustav te se njihovo djelovanje pripisuje normalizaciji, odnosno smanjenju disfunkcije tih sustava u različitim moždanim regijama (3). Do sada je utvrđeno 7 glavnih podtipova serotoninskih 5-HT receptora, označenih brojevima 1-7 (13). Modulacija serotoninskog sustava bitna je za ublažavanje negativnih, kognitivnih i afektivnih simptoma (1).

### **5.4. Upalne teorije i oksidativni stres**

Upala i oksidativni stres područja su interesa pri istraživanju patofiziologije shizofrenije (12). Studije su pokazale postojanje povećanog rizika za razvoj shizofrenije u djece čije su majke u trudnoći imale virusne bolesti, kao i u osoba koje su tijekom života bolovala od zaraznih i/ili autoimunih bolesti (3). To uključuje izloženost brojnim virusima, respiratorne infekcije, zarazu parazitom *Toxoplasma gondii*, genitalne ili infekcije reproduktivnog trakta te brojne druge (18). U prilog tome govori nalaz porasta proinflammatoryh citokina u krvi i cerebrospinalnom likvoru shizofrenih bolesnika. Neuroupalna stanja niskog stupnja izazivaju promjene dopamina, serotonina, noradrenalina te glutamata, što je u izravnoj vezi s nastankom shizofrenije. Slikovne pretrage mozga pokazale su gubitak moždanog volumena te stvaranje mikroglije, a to upućuje na upalnu reakciju niskog stupnja (3). Kao primjer još se navodi npr.

anti-NMDA receptor (anti-NMDAR) encefalitis, gdje su shizofreni simptomi uzrokovani povišenom razinom protutijela usmjerenima na NMDA receptor, što je indirektna potvrda glutamatne teorije patofiziologije shizofrenije. Također, postoji teorija o povezanosti prehrane bogate glutenom i egzacerbacijama shizofrenije (5). No, još uvijek nije poznata specifična varijanta pojedinog gena, patološka lezija, neurokemijska abnormalnost ili disfunkcija neke regije mozga koja bi u potpunosti mogla objasniti nastanak shizofrenije (3). Oksidativni stres stanje je koje nastaje kada slobodni radikali kisika nadvladaju antioksidativne mehanizme. Oni reagiraju s proteinima, DNA te lipidima i mogu uzrokovati anomalnu neurogenezu i degradaciju neurona. Povećani se oksidativni stres može razviti uslijed kroničnih upala te mitohondrijskih abnormalnosti, što je povezano s razvojem shizofrenije, odnosno njezinim pozitivnim i negativnim simptomima (14). Važnost oksidativnog stresa dugo je vremena bila podcijenjena (5).

## **6. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOZA**

### **6.1. Simptomi shizofrenije i tijek bolesti**

Shizofrenija najčešće počinje postupno; nerijetko ni okolina ni bolesnik nisu svjesni postupnog mijenjanja ponašanja bolesnika. Zato često zna proći dugo vremena dok bolesnik ili njegova obitelj ne zatraže pomoć. To vrijeme u kojem je bolesnik bio psihotičan, a nije se liječio, naziva se DUP (Duration of Untreated Psychosis – vrijeme neliječene psihoze) te se mjeri retrogradno. Rjeđe bolest počne naglo, u nekoliko dana ili tjedana. Bolest najčešće nastupa u vrijeme adolescencije ili mlade životne dobi, rijetko u kasnijoj dobi (13).

Simptomi shizofrenije prema petodimenzionalnom modelu dijele se na pozitivne, negativne, depresivne/anksiozne, kognitivne te agresivno-hostilne (13). U pozitivne simptome ubrajaju se halucinacije, sumanutosti, dezorganizirani govor ili ponašanje te katatoni simptomi. Halucinacije su perceptualni doživljaji bez senzornog podražaja izvana. Najčešće su slušne, a mogu se pojaviti kao elementarne slušne halucinacije (akoazmi ili fonemi) ili pravi artikulirani glasovi. Glasovi mogu biti poznati, nepoznati ili pak zvučati kao da dopiru iz daljine. U bolesnikovoj glavi oni razgovaraju ili komentiraju bolesnika, najčešće u negativnom smislu. Iz ovog okvira potječu i tzv. „imperativne halucinacije“ koje bolesniku govore što da radi te im se on teško može oduprijeti. Prisutno je i „ozvučenje“ misli, gdje bolesnik u sebi čuje izgovorenu vlastitu misao. Ostale često prisutne halucinacije mogu biti tjelesne ili cenestetičke (u kojima bolesnik ima osjećaj neugodnih senzacija ili nedostatka, odnosno promjene nekog organa), vidne, njušne, okusne ili pak opipne. Iz ove sfere rijetko se javljaju i iluzije, odnosno iskrivljeni doživljaji stvari ili pojava (npr. bolesnik crvenu krpu doživi kao plamen). Sumanute ideje fiksirana su kriva uvjerenja i ne mogu se racionalno korigirati. One su

znatna motivacijska sila u bolesnikovom životu te prema sadržaju mogu biti paranoidne, religijske ili filozofske. Najčešće su ideje proganjanja (paranoidne sumanutosti), gdje bolesnik misli da ga netko prati pokušavajući mu nauditi, poniziti ga ili utjecati na njegov odnos s drugom osobom. Mogu imati sumanute misli veličine te vjerovati kako posjeduju nadnaravne sposobnosti, specijalno znanje te da su upravo oni osobe s posebnim poslanjem na Zemlji. Također, često su prisutne i ideje odnosa, odnosno vjerovanje da slučajni događaji iz okoline imaju neko posebno značenje za njih (npr. da su izjave na televiziji upućene njima kako bi im se nanijela šteta). Postoje još i religijske, erotske i hipohondrijske sumanutosti kada bolesnici vjeruju da su oni božanstva, da ostvaruju posebnu vezu s Bogom ili svecima, da su svi zaljubljeni u njih ili su pak zaokupljeni mislju da boluju od neke neizlječive i nerazjašnjene bolesti o kojoj nema nikakvog medicinskog dokaza. Osim halucinacija i sumanutih ideja, u pozitivne simptome ubraja se i neorganizirani govor, odnosno ponašanje. Neorganizirani se govor najviše očituje u disociranom mišljenju gdje su asocijacije međusobno nepovezane, no gramatička je struktura rečenica očuvana. Bolesnik ponekad izgovara riječ za riječju, a jedna nema nikakve veze s drugom. Takav se stupanj disociranog tijeka misli zove „salata od riječi“. Ponekad dolazi i do težeg poremećaja formalnog govora, odnosno raspada pojmova, kada je bolesnikov govor potpuno nerazumljiv. Ovdje se također mogu zapaziti fenomeni poput verbigeracije (opetovano ponavljanje riječi ili rečenica bez ikakvog smisla) i eholalije (stereotipno ponavljanje riječi ili fraza druge osobe) (1, 3, 13).

Neorganizirano je ponašanje dio poremećaja nagona i psihomotorike. Zapažaju se stereotipije, tj. stereotipni pokreti (npr. hodanje amo-tamo, od kreveta do kreveta, itd.). Bolesnici mogu izvoditi i neprirodne pokrete ili imati „utučeno“, „mesijansko“, „važno“ ili „svečano“ držanje, a te znakove nazivamo manirizmima, odnosno kaže se da je njihovo držanje manirirano. Povremeno znaju biti povišene psihomotorike (hiperkineza) te su tada glasni i heterodestruktivni. Suprotna je tome hipokineza, pojam koji označava usporenje i osiromašenje kretnji, a može ići do te mjere da bolesnici postanu nepomični, kao da su bez svijesti (iako je ona kvantitativno očuvana), potpuno mutistični. Tada kažemo da je bolesnik u akinezi ili u katatonom stuporu. Iz takvog stanja shizofreni bolesnici lako prijeđu u stanje hiperkineze. Može se pojaviti i fenomen automatske poslušnosti kada bolesnici izvršavaju svaku izrečenu zapovijed ili molbu bez zadržke ili kritične procjene, kao i fenomen zračnog jastuka u kojemu drže glavu kao da je ispod nje jastuk, iako je on izvučen. Takvo dovođenje tijela ili pojedinih dijelova tijela u neprirodan, bizaran položaj naziva se katalepsija. Pokušajem vraćanja bolesnikovih ekstremiteta u prirodan položaj nailazi se na otpor mišića, što podsjeća na savijanje voska te se zato ovaj fenomen zove voštana savitljivost (1, 3, 13).

Negativni simptomi odnose se na promjene afekta, a uključuju alogiju (siromaštvo govora, nemoć i nesposobnost izražavanja), avoliciju (gubitak motivacije), anhedoniju (odsutnost zadovoljstva), abuliju (gubitak volje), afektivnu tupost (zaravnjeni afekt), emocionalno povlačenje te pasivnost. Neke afektivne promjene mogu nastupiti i pod utjecajem antipsihotika i kronične institucionalizacije.



Bolesnici se doimaju emocionalno hladnima, nisu u afektivnoj interakciji s okolinom te ne mogu izraziti emocije. Ponekad na određenom području zadrže normalne afektivne reakcije, npr. sačuvaju ljubav prema svojoj djeci, dok prema svima drugima pokazuju afektivnu hladnoću. Često ih ne uzbuđuju ni najalarmantnije vijesti poput smrti člana obitelji, a nerijetko je prisutan i neadekvatan afekt. On predstavlja mješavinu misli i osjećaja gdje bolesnik povišenog raspoloženja opisuje neki traumatski događaj (paratimija) ili pak gestama lica i mimikom pokazuje sasvim suprotne gestikulacije od unutarnjih osjećaja (paramimija), npr. prepoznaje i jasno opisuje tugu pritom se glasno smijući. Zbog afektivne krutosti izbjegavaju druženja s drugima. Nedostaje im motivacija, a javljaju se i problemi s koncentracijom, gube fluentnost u govoru uz siromaštvo rječnika i kratke odgovore. Teškoće u pokazivanju ili doživljavanju zadovoljstva, odnosno nemogućnost uživanja u životu također su tipični za oboljele od shizofrenije. Gubitak volje očituje se pak u nedostatku ustrajnosti i marljivosti te nemogućnošću planiranja budućnosti i postojanja cilju usmjerenih aktivnosti. Promijenjen im je i osjećaj vlastitog selfa koji se manifestira kao zbunjenost oko spolnog identiteta i nerazlikovanje sebe od okoline. Njih upravo nedostatak volje, nezainteresiranost i udaljavanje od okoline te preokupacija sumanutim idejama odvajaju od realnog svijeta, što u svojem ekstremnom obliku prelazi u autizam. Isprva bolesnici mogu djelovati kao da žive čas u realnom, čas u autističnom svijetu, no kako bolest napreduje, autističan ih svijet sve više preuzima. Često se retrogradno od članova obitelji saznaje da je povlačenje bilo jedan od prvih simptoma bolesti. Ovdje se mogu prepoznati i simptomi depresije, suicidalnosti ili anksioznosti (1, 3, 13).

Kognitivno je funkcioniranje ovih bolesnika također narušeno te se procjenjuje da 60-80 % bolesnika ima blago do umjereno narušenu kogniciju. Narušena im je pažnja, radna memorija, vizualno i verbalno učenje, psihomotorna brzina, kao i izvršne funkcije (3).

Obilježja shizofrenije variraju od osobe do osobe te se ona tijekom vremena mogu i promijeniti. U osnovi to je bolest koja ima dvije faze: ponavljajuće akutne epizode te duge periode sa slabio izraženim simptomima ili periodima potpunog oporavka. Negativni i kognitivni simptomi prisutni su u obje faze bolesti. Sam početak bolesti može biti iznenađan ili pak simptomi mogu postupno rasti tjednima, mjesecima ili godinama u prodromalnoj fazi bolesti. Prodromalni su simptomi nespecifični te uključuju npr. socijalnu izolaciju, zanemarivanje osobne higijene, gubitak interesa za posao, neobično ponašanje i ideje, itd. Akutne epizode uglavnom obilježava prisutnost pozitivnih simptoma te njihovim liječenjem akutna faza bolesti iščezava i bolesnik ulazi ili u remisiju ili zaostaju različito izraženi negativni i kognitivni simptomi. Tada dominiraju gubitak interesa, zatupljeni afekt, nemogućnost planiranja, oštećeno apstraktno mišljenje i sklonost izolaciji. Ako je liječenje uspješno, ova se faza zove fazom održavanja. Tijek bolesti nakon prve je epizode nepredvidljiv. Samo najviše 10 do 22 % bolesnika koji su iskusili akutnu epizodu bolesti potpuno će se oporaviti bez povrata bolesti, a većina će bolesnika doživjeti relaps bolesti te će se kod njih izmjenjivati akutne i kronične faze bolesti. Nakon prve epizode bolesti kod daljnjih će 35 % bolesnika uslijediti nekoliko akutnih epizoda i

periodi remisije, u 8 % njih izmjenjivat će se nekoliko akutnih faza i periodi kronične bolesti, a kod 35 % bolesnika javljat će se akutne epizode i periodi kronične bolesti s progresivnim socijalnim zatajenjem. Oko 50 % bolesnika tijekom života pokuša suicid, a 10 % u tome i uspije (1).

## **6.2. Postavljanje dijagnoze**

Za postavljanje dijagnoze shizofrenije do sada još nije stvoren dijagnostički test koji bi bio specifičan. Iako su dosadašnja istraživanja u području genetike i neuroslikovnih metoda mozga upućivala na mogućnost pronalaska specifičnog markera, do danas nije pronađen patognomoničan supstrat za ovu bolest. Zato se dijagnoza shizofrenije postavlja na temelju dijagnostičkih kriterija sukladno dvjema važećim klasifikacijama. To su Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, 5. izdanje (DSM-5) i Međunarodna klasifikacija bolesti, 10. izdanje. (MKB-10). S obzirom na to da je DSM-5 izdan 2013., a MKB-10 1993. godine (čije je 11. izdanje sada u predstavljanju), DMS-5 priručnik zasigurno je bolje prilagođen današnjem vremenu. Najbitnije razlike između navedenih klasifikacija leže u definiranoj dužini trajanja bolesti te u nekim simptomima i znakovima. Prema MKB-10 simptomi trebaju trajati jedan mjesec kako bi se postavila dijagnoza, dok prema DSM-5 oni trebaju trajati barem 6 mjeseci. Također, u DSM-5 priručniku više se ne nalaze podtipovi shizofrenije (paranoidni, hebefreni, simplex i katatoni podtip) te se ona u publikacijama vezanima uz DSM-5 više ne smatra jednim entitetom, već konglomeratom različitih bolesti (13).

Kompletna krvna slika, analiza urina, glukoza, CRP (C-reaktivni protein), kreatin kinaza (CK), sedimentacija eritrocita, testovi funkcioniranja štitnjače, lipidogram i hepatogram predloženi su laboratorijski testovi probira psihijatrijskih bolesnika, odnosno shizofrenije. Rezultati ovih pretraga mogu nam skrenuti pažnju na neku organsku bolest koja uzrokuje psihijatrijske prezentacije ili pak isključiti tu mogućnost (13).

## **6.3. Diferencijalna dijagnoza**

Shizofreniju prije svega treba razlikovati od poremećaja raspoloženja, shizoafektivnog poremećaja, sumanutog poremećaja te opsesivno-kompulzivnog poremećaja. Razlikovanje shizofrenije i velikog depresivnog ili bipolarnog poremećaja sa psihotičnim ili katatonim obilježjima ovisi o vremenskoj povezanosti poremećaja raspoloženja i psihoze te o težini depresivnih i maničnih simptoma. Ako se sumanute ideje ili halucinacije pojavljuju isključivo tijekom velike depresivne ili manične epizode, dijagnoza je depresivni ili bipolarni poremećaj sa psihotičnim obilježjima. Dijagnoza shizoafektivnog poremećaja zahtijeva istovremenu prisutnost depresivne ili manične epizode i simptoma akutne faze, a

ti simptomi vezani uz raspoloženje moraju biti prisutni u većem dijelu aktivnih razdoblja. Za sumanuti je poremećaj karakteristično odsustvo nekih simptoma tipičnih za shizofreniju (to su npr. vidne ili slušne halucinacije, disocirani govor, negativni shizofreni simptomi) uz prisutne najčešće sistematizirane sumanute ideje, dok je opsesivno-kompulzivni poremećaj poznat po postojanju prisilnih misli koje izazivaju anksioznost, kao i prisilnih radnji. Osobe oboljele od opsesivno-kompulzivnog poremećaja mogu imati uvid da su prisilne misli neželjene i strane, ali mogu imati i slab uvid te njihova zaokupljenost može dosegnuti sumanutu razinu, a tada ga je vrlo teško razlikovati od shizofrenije. Međutim, ponekad se opsesivno-kompulzivni poremećaj i shizofrenija javljaju zajedno, što kliničku sliku čini još složenijom, a liječenje težim. Osim navedenih poremećaja, pri postavljanju dijagnoze shizofrenije moraju se isključiti još i: shizofreniformni poremećaj i kratkotrajni psihotični poremećaj, shizotipni poremećaj ličnosti, poremećaj iz spektra autizma ili komunikacijski poremećaj te drugi poremećaji vezani uz psihotične epizode (3, 13).

## **7. LIJEČENJE**

### **7.1. Farmakoterapija**

Osnovnu farmakoterapiju shizofrenije čine antipsihotici. To su lijekovi koji ublažuju/otklanjaju sumanute ideje i halucinacije, pridonose reorganizaciji dezorganiziranih psihičkih funkcija te omogućuju povratak psihotičnog bolesnika u stvarnost. Prvotno su zbog sposobnosti izazivanja neuroleptičkog sindroma, što se ogleda u psihomotornoj sedaciji i emocionalnoj afektivnoj relaksaciji, nosili naziv neuroleptici, a taj se izraz još i danas ponekad koristi za antipsihotike prve generacije. Zahvaljujući postizanju smirujućeg učinka zovu se još i veliki trankvilizatori, za razliku od anksiolitika koji su označeni kao mali trankvilizatori. Postoji više klasifikacija, ovisno o tome prati li ona kemijsku strukturu, razdoblje u kojem je antipsihotik sintetiziran, učinke liječenja, nuspojave ili farmakološki mehanizam djelovanja. No, najzastupljenija je podjela antipsihotika prema generacijama. S obzirom na to da oni ne „pokrivaju“ sve simptome shizofrenije, za njezino se liječenje koriste i brojni drugi lijekovi, poput antidepresiva, stabilizatora raspoloženja, benzodiazepina i antikolinergika (3, 13).

Klinički učinci antipsihotika dovode se u vezu s blokadom receptora za različite neurotransmitere kao što su dopamin (DA), noradrenalin (NA), serotonin (5-HT), histamin (H), acetilkolin (ACh). Antipsihotični učinak koji se očituje u smanjenju ili otklanjanju sumanutih ideja i halucinacija prije svega se povezuje s blokadom DA receptora, sedativni učinak s blokadom H1 receptora, a povoljan učinak na negativne simptome shizofrenije dovodi se u vezu s blokadom 5-HT2 receptora. Afinitet prema kolinergičkim receptorima i blokada muskarinskih receptora M1, M2, M3, M4, M5 uzrokuju

pak smetnje pamćenja, konfuziju, dezorijentaciju, suha usta, konstipaciju i retenciju urina. Na nikotinske receptore antipsihotici nemaju učinka. Aktivacija glutaminičkog sustava (u slučaju antipsihotika indirektna jer oni ne djeluju direktno na strukture glutamatnog sustava) dovodi do poboljšanja kognitivnih funkcija, dok blokada histaminskih receptora (osim sedacije) dovodi do povećanja apetita. Zajedničko je svojstvo svih antipsihotika antagonizam dopaminskih receptora; svi blokiraju dopaminske D2 receptore, antipsihotici druge i treće generacije pokazuju relativno slab afinitet prema dopaminskim D2, a neki od njih i jači afinitet prema dopaminskim D3 i D4 receptorima te serotoninским 5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>2C</sub> receptorima, kao i histaminskim H<sub>1</sub> receptorima. Snažni antagonisti D2 receptora (zauzetost receptora raste ovisno o dozi) u visokim dozama zauzimaju 80 % (i više) D2 receptora, dok slabi D2 antagonisti ni u velikoj dozi ne zauzmu više od 60 % D2 receptora. Dakle, antipsihotici pojedinih skupina pokazuju heterogenost te im se učinci i nuspojave razlikuju zbog različitih afiniteta prema navedeni receptorima. Iako se poremećaj funkcije nalazi presinaptički, svi su antipsihotici blokatori postsinaptičkih dopaminskih receptora te je to razlog zašto oni ne mogu izliječiti bolest, već samo ublažiti, odnosno suzbiti simptome (1, 3, 13).

Klinički su učinci antipsihotika brojni. Osim navedenog antipsihotičnog i sedativnog učinka, tu su i anksiolitički, antidepresivni (ali je moguć i depresivni pomak, posebice kod snažnih blokatora D2 receptora), antimanični (povezan s blokadom D2 i 5-HT<sub>2A</sub> receptora), antiagresivni i antisuicidalni, antiemetički i antivertiginozni učinak te stabilizacija raspoloženja (3).

Antipsihotici su lijekovi koji imaju farmaceutske formulacije za različite primjene/aplikacije. Na našem su tržištu većinom formulirani kao tablete, pojedini su prisutni i za parenteralnu primjenu, a neki u obliku solucija za primjenu u kapima. Za nesuradljive bolesnike dostupni su antipsihotici u dugodjelujućoj formi, tzv. depot pripravci te se oni primjenjuju u intervalima od dva tjedna do tri mjeseca, ovisno o pripravku (13).

Antipsihotici se brzo i lako apsorbiraju (u jejunumu). Odmah po apsorpciji putem vene porte dolaze do jetre, gdje su podložni metabolizmu prvog prolaska. Većina ih se metabolizira putem različitih enzima citokroma (CYP); najčešće CYP2D6 i CYP3A4 te zatim CYP1A2 u jetri, iako malim dijelom i u drugim organima. Neki se antipsihotici, dijelom nepromijenjeni, izlučuju bubrezima (amisulprid, sulpirid, paliperidon i ziprasidon). Nakon prvog prolaska oko 65 % antipsihotika dopijeva u cirkulaciju gdje su vezani za proteine plazme. Izrazito su lipofilni. Vršne koncentracije u plazmi dostižu se 30 do 60 minuta nakon intramuskularne primjene (primjene kratkodjelujućeg injekcijskog pripravka), a 1 do 4 sata nakon oralne primjene. Poluvrijeme života za većinu je antipsihotika oko 24 sata (osim kvetiapina, klopazina i ziprasidona, za koje je ono 7 sati) pa ih je moguće davati jednom dnevno. Za hitna je stanja važno znati koliko je vremena potrebno za postizanje vršne koncentracije lijeka u plazmi (za sve formulacije). Svaka formulacija ima svoje prednosti i nedostatke, no koju ćemo

izabrati za prvu liniju terapije ovisi o kliničkoj slici konkretnog bolesnika te njegovim vodećim simptomima u danom trenutku (13).

### **7.1.1. Antipsihotici prve generacije**

Prvi antipsihotik u povijesti, primijenjen 1952. godine, bio je klorpromazin te on pripada ovoj skupini antipsihotika. Otkriće ovog lijeka smatra se jednim od deset najznačajnijih događaja u medicini 20. stoljeća. Sintetiziran je s ciljem pronalaska anestetika, no ispostavilo se da ima ulogu u uklanjanju psihotičnih simptoma. Antipsihotici ove skupine još se nazivaju tipičnima, konvencionalnima, odnosno klasičnim antipsihoticima. I dalje se propisuju jer su jeftini, ali u puno manjoj mjeri no što je to bilo ranije s obzirom na to da su razvijeni antipsihotici druge i treće generacije. Prema kemijskoj strukturi dijele se na fenotijazine (podskupine: alifatski, piperidinski i piperazinski derivati), tioksantene, butirofenone, dihidroindolone, dibenzepine i difenilbutilpiperidine. No, reprezentativni su članovi ove skupine haloperidol (butirofenon), flufenazin (piperazinski derivat iz skupine fenotijazina), promazin i levomepromazin (alifatski derivati iz skupine fenotijazina), loksapin (dibenzepin) te zuklopentiksol (tioksanten) (19). Od navedenih antipsihotika, jedino se loksapin ne nalazi na hrvatskom tržištu (13).

Njihovo je zajedničko svojstvo jako antagonističko djelovanje na D2 dopaminske receptore, ali uz njih se također vežu brojne nuspojave. Ove zaključke dugujemo razvoju slikovnih metoda (npr. PET) koje su dokazale da je potrebno saturirati 60 do 70 % D2 receptora kako bi se postigao klinički značajan antipsihotički učinak. Veća okupiranost (>80 %) uzrokuje ekstrapiramidne nuspojave koje su karakteristične upravo za antipsihotike prve generacije. Oni blokiraju D2 dopaminergične receptore u mezolimbičkom dopaminskom putu te je upravo to djelovanje povezano sa smanjenjem pozitivnih simptoma, dok blokada dopaminskih receptora u nigrostrijatalnom dopaminskom putu uzrokuje ekstrapiramidne nuspojave, a vezivanje u tuberoinfundibularnom dopaminskom putu uzrokuje hiperprolaktinemiju (jer je dopamin prolaktin-inhibirajući faktor). Vezivanje jakim afinitetom na dopaminske receptore u mezokortikalnom dopaminskom putu može biti uzrok sekundarnih negativnih simptoma ili pak kognitivnih deficita. Dakle, najveći je problem što blokadom D2 receptora mezolimbičkoga dopaminskog puta simultano dolazi i do blokade D2 receptora u ostalim dijelovima mozga, što dovodi do neželjenih učinaka. Vjeruje se da ključ u učinkovitosti na pozitivne i negativne simptome i potencijal nastanka ekstrapiramidnih nuspojava leži u omjeru antagonističkog afiniteta pojedinog antipsihotika na dopaminske, odnosno serotoninske receptore (D2/5-HT2A). Zato ova skupina antipsihotika pokazuje efikasnost u djelovanju na pozitivne simptome, ali i velik potencijal za ekstrapiramidne nuspojave te za pogoršanje negativnih i kognitivnih simptoma (13, 20).

Nadalje, postoji i djelomično zastarjeli način potklasifikacije antipsihotika ove skupine, koji ih dijeli na niskopotentne i na visokopotentne. Kako im i samo ime govori, potrebno je primijeniti više doze niskopotentnih nego visokopotentnih kako bi se postigao odgovarajući terapijski učinak, ali niskopotentni lijekovi imaju više dodatnih svojstava od visokopotentnih (13). Naime, visokopotentni lijekovi (haloperidol, flufenazin) imaju najveći učinak na dopaminski sustav, što osim uklanjanja pozitivnih shizofrenih simptoma uključuje akutne i kronične učinke na ekstrapiramidni motorički sustav (funkcije poput posture, ravnoteže te koordinacije), dok niskopotentni lijekovi (promazin, levomepromazin, zuklopentiksol, loksapin) pokazuju veću aktivnost na nedopaminskim receptorima. Oni imaju antikolinergična, antihistaminska i  $\alpha_1$  antagonistička svojstva. Ti učinci izazivaju sedaciju (histaminska blokada), ortostatsku hipotenziju (adrenergična blokada), kao i suha usta, konstipaciju, retenciju urina, hipertermiju i kognitivnu disfunkciju (kolinergična blokada) (21).

Haloperidol je poznat po iznimno snažnoj blokadi D2 receptora prema kojima pokazuje jako velik afinitet i s kojih sporo disocira pa se dugo zadržava u mozgu. Zbog tih je svojstava indiciran u liječenju pozitivnih simptoma praćenih agresivnošću, osobito u akutnoj fazi bolesti kada je potrebno postići brzo psihomotorno smirenje – trankvilizaciju. Djeluje i na adrenergične te u manjoj mjeri na histaminske receptore. Ne pokazuje afinitet za serotoninergički sustav pa sukladno tome ne djeluje na negativne, afektivne ni kognitivne simptome. Treba ga izbjegavati u dugoročnoj terapiji jer postoje istraživanja koja govore u prilog neurotoksičnosti.

Flufenazin je također veoma jak antagonist dopaminskih receptora, ali, za razliku od haloperidola, pokazuje i slabi afinitet prema 5-HT<sub>2A</sub> i adrenergičnim receptorima, no ne i prema histaminskim receptorima.

Promazin i levomepromazin slabo su potentni antipsihotici koji se rijetko koriste u monoterapiji. Imaju relativno slab afinitet prema D2 receptorima, no jak prema H<sub>1</sub> histaminskim receptorima. Također, pokazuju afinitet prema adrenergičnim i muskarinskim receptorima (levomepromazin u jačoj mjeri od promazina). Iz tog se razloga oba navedena lijeka koriste kao dodatna terapija u smirivanju nemira u akutnim stanjima, a zbog svojega receptorskog profila nuspojave su im izrazita sedacija i ortostatska hipotenzija.

Loksapin je pak strukturalno (farmakodinamski) blizak klozapinu, antipsihotiku druge generacije. Terapija je izbora u akutnim stanjima jer dolazi (na nekim tržištima) i u formi aerosola koji se primjenjuje inhalacijom. No, takva je aplikacija dopuštena samo kod hospitaliziranih bolesnika jer je bronhospazam jedna od potencijalnih nuspojava (13).

Svi antipsihotici prve generacije dostupni su u obliku tableta. Haloperidol, promazin i zuklopentiksol prisutni su i u parenteralnom obliku; kao formulacija s neposrednim otpuštanjem u ampulama te u dugodjelujućoj formi, kao tzv. depot pripravci za nesuradljive bolesnike. Formulacije s produljenim

otpuštanjem (haloperidol dekanolat, flufenazin dekanolat) apliciraju se u intervalima od 2 do 4 tjedna. Haloperidol je također dostupan u obliku solucija za primjenu u kapima (13).

Postoji dilema u vezi propisivanja antipsihotika u trudnoći. S jedne strane, liječenje majke podrazumijeva izlaganje fetusa lijeku i postoji rizik štetnih učinaka, a s druge strane izbjegavanje liječenja majke nosi veliki rizik pogoršanja psihijatrijskog stanja, što je opasno i za majku i za dijete. Tijekom prošlog desetljeća više je istraživanja išlo u prilog tvrdnji da su antipsihotici relativno sigurni te da prekidanje terapije često nosi veliki rizik od vraćanja bolesti. Zato se vjeruje da u skladu s najboljim omjerom rizika i koristi valja održavati terapiju ako je žena na nju ranije dobro reagirala (22).

Primijenjena bi doza antipsihotika trebala biti najniža doza koja postiže željeni učinak te se mora uzeti u obzir da lijek koji je relativno siguran u trudnoći, ne mora to biti i u dojenju (13).

S obzirom na to da su antipsihotici prve generacije u kliničkoj uporabi od 50-ih godina prošlog stoljeća, niz godina koristili su se za tretman mučnina i povraćanja u trudnoći. Teratogeni potencijal ove skupine nije značajno veći od onog u općoj populaciji (1-3 %), ali opisane su češće komplikacije vezane uz kasniji tijek trudnoće, poput ekstrapiramidnih simptoma, nestabilne tjelesne temperature, respiratornog distresa, dok su kasni neurorazvojni učinci vrlo slabo poznati. Haloperidol, kao jedan od najpropisivanih lijekova ove skupine, uglavnom nije pokazao rizik za malformacije, no postoje pojedinačni prikazi slučajeva gdje su opisane kongenitalne malformacije u obliku anomalija ekstremiteta. Fenotijazinski antipsihotici također su godinama korišteni za liječenje mučnina i povraćanja u trudnoći te, kako su testirani kao grupa, teško se može govoriti o teratogenosti pojedinog lijeka. Neke studije nisu pronašle pojavu malformacija, no uporaba lijekova ove skupine bila je povezana s ekstrapiramidnim simptomima u djece i do godinu dana nakon rođenja. U prospektivnoj studiji s 20 000 žena liječenih lijekovima ove skupine zbog hiperemesis gravidarum također nije pronađen dokaz o malformaciji, no reanaliza rezultata našla je povezanost s malformacijama između 4. i 10. tjedna. U djece koja su u trudnoći bila izložena klorpromazinu nisu uočeni problemi u razvoju nakon 5 godina praćenja. Također, nisu pronađeni ni bihevioralni ni intelektualni problemi kod djece izložene dugotrajnom učinku fenotijazina. Zaključno se može reći da je rizik mali, osobito za piperazinske antipsihotike. Doza lijeka treba biti što niža kako bi se izbjegla pojava ekstrapiramidnih simptoma, kao i uporaba kolinergika (13).

Osim što je veliki postotak bolesnika ili potpuno rezistentan ili samo djelomično odgovara na liječenje ovom skupinom antipsihotika (25-60 %) i što samo u jako maloj mjeri djeluju na negativne i kognitivne simptome, antipsihotici prve generacije uzrokuju velik broj nuspojava. One mogu biti prisutne i nakon kratkotrajne uporabe lijekova te predstavljaju veliki problem u obliku nesuradljivosti pacijenata, kao i u neadekvatnom liječenju same bolesti (23).

Jedan oblik nuspojava predstavljaju već spomenuti ekstrapiramidni simptomi (EPS). Pojavljuju se u visokom postotku u bolesnika liječenih antipsihoticima prve generacije, posebice onima s jače izraženim antagonizmom dopaminskih receptora. U njih ubrajamo akutnu distoniju, akatiziju, pseudoparkinsonizam (ijatrogeni parkinsonizam) i tardivnu diskineziju. Akutna distonija javlja se u obliku jakih neprekidnih grčeva koji mogu pogoditi bilo koju grupu mišića, a često su zahvaćeni vrat, jezik, oči ili leđa. Najbolja je prevencija odabir prve linije terapije iz skupine druge ili treće generacije antipsihotika koji generalno imaju manju mogućnost izazivanja EPS-a. Ako se shizofrenija ipak tretira lijekovima prve generacije, kao profilaksa daje se neki antikolinergik (primjerice biperiden, koji je jedini antikolinergik za ovu namjenu na hrvatskom tržištu) jer on može smanjiti vjerojatnost reakcije distonije, no ta praksa nije preporučljiva jer antikolinergici imaju velik potencijal za nastanak delirantnih kliničkih slika i općenito kognitivnog oštećenja. Primjenom spomenutih antipsihotika može se pojaviti i akatizija, iznimno neugodan osjećaj motornog nemira (najčešće u donjim ekstremitetima) koji se povezuje s pogoršanjem osnovne bolesti i samoozljeđivanjem. Do olakšanja može doći smanjenjem doze ili davanjem beta-blokatora propranolola. Nadalje, pseudoparkinsonizam oponaša tremor, rigor, akinezu, smetnje u hodu i smanjenu facijalnu ekspresiju karakterističnu za Parkinsonovu bolest. Može biti lako zamijenjen za depresiju ili negativne shizofrene simptome. Simptomi se također mogu ublažiti smanjenjem doze ili pak dodatkom antiparkinsonika (primjerice amantadin ili biperiden). Za razliku od ova tri navedena EPS-a, tardivna diskinezija obično se pojavljuje nakon više od 6 mjeseci tretmana ovim lijekovima. Kad se jednom pojavi, može biti nepovratna. Ona se manifestira u obliku nenamjernih, brzih, aritmičnih pokreta usnama, jezikom ili gornjim ekstremitetima, iako je opisan i distoničan oblik. Učestalost je veća kod starijih bolesnika, dakle rizik je kumulativan (13, 23). Stoga je uočavanje prvih, ranih znakova tardivne diskinezije važno jer promjena terapije može spriječiti ireverzibilne pokrete koji su vrlo neugodni i stigmatizirajući za pacijenta (1).

Neuroleptički maligni sindrom (NMS) rijetka je i potencijalno smrtonosna komplikacija liječenja antipsihoticima ove skupine, a pojavljuje se u manje od 1 % bolesnika. Karakteriziran je hipertermijom, rigorom, konfuzijom, pojačanim znojenjem, nestabilnošću autonomnog živčanog sustava, povišenjem kreatin kinaze i leukocitozom. Simptomi mogu evoluirati tijekom vremena, a obično počinju promjenama mentalnog statusa i kulminiraju vrućicom i povišenjem kreatin kinaze. Tek kasnije nastupaju rigor i promjene vitalnih funkcija. Ima iste simptome i kliničku sliku kao katatoni stupor ili smrtonosna katatonija te zato treba biti veoma oprezan ako se pojavi povišenje kreatin kinaze i/ili leukocitoza. Postupanje kod NMS-a u subsindromalnoj fazi uključuje promptni prekid davanja antipsihotika, intravensku hidraciju i eventualno hlađenje (hladan tuš i hladni oblozi). Ako se pak NMS u potpunosti razvije, bolesnik se mora liječiti u jedinici intenzivnog liječenja. Važno je barem dvotjedno odgađanje antipsihotika nakon završetka epizode NMS-a. Olakšava li bromokriptin (dopaminski agonist) oporavak, ostaje predmet rasprave. (13).



Neke su nuspojave tipične za slabije antipsihotike prve generacije, odnosno one koji imaju izražen afinitet prema nedopaminskim receptorima. To su npr. već spomenuta sedacija zbog histaminskog antagonizma (iako na ovu nuspojavu bolesnici postaju tolerantni tijekom vremena), ortostatska hipotenzija zbog utjecaja na adrenergični sustav (čest uzrok padova i ozljeda) te antikolinergične nuspojave. One, kao što je već rečeno, uključuju simptome poput konstipacije, retencije urina, suhoće usta, zamagljenog vida, a mogu uzrokovati i delirantne kliničke slike te kognitivne simptome. Također, što je jači sedativni učinak antipsihotika, to on jače snižava konvulzivni prag te tako povećava rizik od epileptičkih napadaja. Ti su učinci posljedica usporavanja i hipersinkronizacije u EEG-u (3, 13, 23).

U manjoj mjeri slabiji antipsihotici prve generacije mogu uzrokovati i metaboličke poremećaje poput porasta težine ili hiperlipidemije, no te su nuspojave karakterističnije za antipsihotike druge generacije, dok jači lijekovi ove skupine (haloperidol i flufenazin) mogu pak umjesto potrebnog antidepresivnog učinka kod bolesnika izazvati tzv. depresivni pomak (3, 23).

U ostale nuspojave ubraja se i hiperprolaktinemija (uzrokovana jakim antipsihoticima prve generacije) koja nastaje zbog antagonizma dopaminskih receptora u tuberoinfundibularnom dopaminskom putu. Do tog učinka dolazi jer je dopamin u fiziološkim uvjetima čimbenik koji inhibira prolaktin, a njegova pretjerana blokada onemogućuje fiziološku inhibiciju prolaktina te dolazi do hiperprolaktinemije. Ona može biti asimptomatska, ali može uzrokovati i ginekomastiju, smanjeni libido i erektilnu disfunkciju u muškaraca te galaktoamenoreju u žena (13, 23).

Kardiovaskularne nuspojave (osim sniženja tlaka i ortostatske hipotenzije) mogu se javiti u obliku produljenja ventrikularne polarizacije (produljenje QT intervala) koje može dovesti do razvoja specifičnog oblika polimorfne ventrikulske tahikardije naziva *torsade de pointes* te je samim time prisutan rizik od iznenadne smrti. Zato je potreban oprez i trebalo bi se izbjegavati kombiniranje ovih antipsihotika s lijekovima koji produljuju QT interval, primjerice antiaritmici prve i druge skupine, tricikličkim antidepresivima te neki antibioticima (23).

Zbog navedenih nuspojava i komplikacija potreban je oprez kod odabira prve linije terapije uz postupno doziranje i praćenje potencijalnih nuspojava kako bi se bolest držala pod kontrolom, a bolesnik bio što suradljiviji (13).

### 7.1.2. Antipsihotici druge generacije

Antipsihotici druge generacije pokazuju znatno manju učestalost ekstrapiramidnih simptoma i manje izraženu hiperprolaktinemiju, a pritom je održan antipsihotični učinak. To im je osnovno obilježje te se zato se nazivaju „atipičnim“ antipsihoticima (zajedno s antipsihoticima treće generacije). Naziv „atipični“ ima negativan prizvuk unatoč činjenici da ovi lijekovi imaju poželjna svojstva te je iz tog razloga prihvatljivije lijekove ove skupine zvati antipsihoticima druge generacije (1, 3).

Klozapin, jedan od osnovnih predstavnika ove skupine, otkriven je još 1956. godine, samo šest godina nakon klorpromazina. Sredinom 60-ih otkriven je njegov antipsihotični učinak te je predstavljen diljem Europe tijekom ranih 70-ih. No, zbog agranulocitoze kao jedne od njegovih nuspojava, bio je povučen s tržišta. Nakon provedene komparativne studije (u trajanju od 6 tjedana) utvrđeno je da je klozapin učinkovitiji od klorpromazina te da utječe i na negativne shizofrene simptome. Vraćen je na tržište 1989. godine, što je praćeno daljnjim razvojem ostalih lijekova ove skupine te oni nisu povezani s razvojem neutropenije i agranulocitoze (24).

Klasifikacija ove skupine antipsihotika temelji se na njihovim farmakodinamskim svojstvima, odnosno na različitim afinitetima prema raznim receptorima. Ovoj skupini pripadaju antipsihotici visoke selektivnosti za serotoninske 5-HT<sub>2A</sub> receptore i dopaminske D<sub>2</sub> receptore (ali i  $\alpha$ <sub>1</sub> adrenoreceptore) i zovu se serotoninsko-dopaminski antagonisti (risperidon i njegov metabolit paliperidon, ziprasidon, iloperidon, lurasidon), kao i MARTA (*multi-acting receptor-targeted antipsychotics*), odnosno multireceptorski antagonisti poput klozapina, olanzapina, kvetiapina te asenapina. Pripada im i amisulprid, kombinirani antagonist dopaminskih D<sub>2</sub> i D<sub>3</sub> receptora (25). Kompleksne su farmakologije, no pripadaju ovoj generaciji ako im je afinitet za serotoninske 5-HT<sub>2A</sub> receptore veći od afiniteta prema dopaminskim D<sub>2</sub> receptorima te su samim time superiorniji nad starijim antipsihoticima jer uzrokuju puno manje ekstrapiramidnih simptoma (21). U razloge zbog kojih ovi antipsihotici uzrokuju manje EPS-a ubrajaju se: veći afinitet prema serotoninskim 5-HT<sub>2A</sub> nego dopaminskim D<sub>2</sub> receptorima (klozapin, olanzapin, risperidon, paliperidon, sertindol, ziprasidon), niži stupanj okupiranosti dopaminskih D<sub>2</sub> receptora kod terapijskih doza (klozapin, kvetiapin), brža disocijacija s dopaminskih D<sub>2</sub> receptora (klozapin, kvetiapin, amisulprid, paliperidon) te antikolinergični učinak (klozapin, kvetiapin, olanzapin) (1).

Svi antipsihotici druge generacije blokiraju dopaminske D<sub>2</sub> te serotoninske 5-HT<sub>2A</sub> receptore, no veoma su im različiti i kompleksni učinci na druge vrste receptora, poput histaminskih, alfa-adrenergičnih i muskarinskih receptora, kao i ostalih dopaminskih (D<sub>2</sub>-D<sub>5</sub>) i serotoninskih receptora (primjerice 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>7</sub>). Poznavanje farmakologije serotoninskih 5-HT<sub>2A</sub> receptora od ključne je važnosti za razumijevanje zašto su antipsihotici ove skupine atipični i što se događa blokadom ovih receptora. Svi su 5-HT<sub>2A</sub> receptori postsinaptički i lokalizirani su u mnogim

područjima mozga. Oni smješteni na kortikalnim piramidnim neuronima ekscitatorni su te mogu potaknuti lučenje glutamata, a glutamat posljedično regulira oslobađanje dopamina. Dakle, stimulacija ili inhibicija 5-HT<sub>2A</sub> receptora može regulirati otpuštanje dopamina. U normalnim okolnostima svojim vezanjem na razne 5-HT<sub>2A</sub> receptore serotonin smanjuje otpuštanje dopamina u strijatumu. Budući da su antipsihotici druge generacije blokatori ovih receptora, to znači da taj učinak na razne načine može povećati oslobađanje dopamina u strijatumu. Otpušteni se dopamin natječe s antagonistima D<sub>2</sub> receptora u strijatumu te time smanjuje postotak zauzetih receptora, koji više ne iznosi 80 %, nego oko 60-75 %, što je dovoljno za uklanjanje ekstrapiramidnih simptoma. Serotonin i dopamin pak imaju različite uloge u regulaciji lučenja prolaktina iz laktoformnih stanica hipofize, odnosno dopamin inhibira lučenje prolaktina stimulacijom D<sub>2</sub> receptora, dok serotonin potiče njegovo otpuštanje stimulacijom 5-HT<sub>2A</sub> receptora. Zato blokada samo D<sub>2</sub> receptora smanjuje inhibični učinak dopamina na sekreciju prolaktina pa njegova razina raste, dok antipsihotici ove skupine istovremeno blokiraju i 5-HT<sub>2A</sub> receptore te bi samim time bila snižena serotoninaska stimulacija lučenja prolaktina. Time bi se ublažila hiperprolaktinemija izazvana blokadom D<sub>2</sub> receptora, no s tom se teorijom ne slaže činjenica da svi serotoninasko-dopaminski antagonisti zapravo ne snižavaju lučenje prolaktina u istom stupnju, a neki uopće ne snižavaju njegov porast, poput npr. risperidona i paliperidona (13, 25).

Neki antipsihotici druge generacije imaju izraženo antagonističko djelovanje na serotoninasko 5-HT<sub>2C</sub> postsinaptičke receptore (kvetiapin, olanzapin). Ti receptori reguliraju otpuštanje dopamina i noradrenalina te njihova blokada stimulira otpuštanje dopamina i noradrenalina u prefrontalnom korteksu, uz prokognitivne i antidepresivne učinke. Teoretski, antidepresivni bi se učinak asenapina mogao objasniti njegovim snažnim antagonističkim djelovanjem na 5-HT<sub>2C</sub> receptore, dok većina drugih antipsihotika ove skupine ima relativno slabu sposobnost vezivanja za njih. Blokada 5-HT<sub>3</sub> receptora također ima antiemetički učinak (13).

Serotoninaski 5-HT<sub>7</sub> receptori također su važni regulatori otpuštanja serotonina. Njihova blokada dovodi do dezinhibicije otpuštanja serotonina, osobito ako se 5-HT<sub>7</sub> antagonisti kombiniraju s inhibitorima ponovnog unosa serotonina. Nekoliko antipsihotika snažno blokiraju 5-HT<sub>7</sub> receptore te im je afinitet prema njima puno veći od afiniteta prema dopaminskim D<sub>2</sub> receptorima (klozapin, kvetiapin, asenapin, risperidon, paliperidon, lurasidon). Vjeruje se da ovaj mehanizam dovodi do antidepresivnih učinaka i poboljšanja kognitivnih funkcija (13).

Klozapin je jedan od osnovnih lijekova ove skupine i on je serotoninasko-dopaminski antagonist. Često se preporučuje u kombinaciji s antipsihoticima prve, druge ili treće generacije, ali se daje i kao monoterapija. Veže se na svih pet tipova dopaminskih receptora, a njegov je afinitet prema D<sub>4</sub> receptorima oko deset puta veći od afiniteta prema D<sub>2</sub> receptorima. Taj učinak zajedno s blokadom serotoninaskih 5-HT<sub>2A</sub> receptora doprinosi smanjenju negativnih simptoma te incidenciji

ekstrapiramidnih simptoma. On ima jedan od najsloženijih farmakoloških profila vezivanja; osim spomenutih receptora, on ostvaruje učinke i na histaminskim H1, muskarinskim M1, M2, M3, M4 (također, njegov je metabolit norklozapin, alosterički modulator muskarinskih M1 i M4 receptora),  $\alpha$ -1,  $\alpha$ 2a,  $\alpha$ 2b i  $\alpha$ 2c adrenergičnim te 5-HT1A, 5-HT2C, 5-HT7 i 5-HT6 receptorima. On može reducirati nasilno ponašanje te je najbolji lijek izbora kod suicidalnih bolesnika (13). Naime, stopa suicida u oboljelih od shizofrenije liječenih klozapinom manja je 3 do 4 puta u usporedbi sa stopom suicida u bolesnika liječenih drugim antipsihoticima (3). Također, smanjuje žudnju kod ovisnosti o psihoaktivnim supstancama. Poznato je da oko 30-40 % bolesnika ne postiže adekvatan odgovor na terapiju shizofrenije. Zato su provedene brojne studije u kojima su se uspoređivali učinci raznih antipsihotika, a najučinkovitijim se pokazao upravo klozapin, koji i danas predstavlja zlatni standard te jedini antipsihotik s dodatnom indikacijom u liječenju terapijski rezistentne shizofrenije (13, 26).

Iako smanjuje rizik od ekstrapiramidnih simptoma te može pomoći u liječenju tardivne diskinezije uzrokovane drugim antipsihoticima, klozapin ne predstavlja prvu liniju terapije. Razlog je to što on može uzrokovati agranulocitozu i samim time, ako se agranulocitoza na vrijeme ne utvrdi, odvesti bolesnika u smrt. Bolesnici koji se liječe klozapinom zbog toga bi trebali redovito monitorirati razinu leukocita; tijekom prvih šest mjeseci liječenja svakog tjedna (tada postoji najveći rizik za razvoj agranulocitoze), a kasnije svaka dva tjedna (5).

Olanzapin je kemijski analog klozapina i ima slična farmakološka svojstva, ali uzrokuje manje nuspojava te nije povezan s rizikom razvoja agranulocitoze. Njegov je afinitet prema 5-HT2A receptorima dvostruko veći od afiniteta prema D2 receptorima. Od klozapina pokazuje slabiji antagonizam prema muskarinskim i  $\alpha$ -1 adrenergičnim receptorima, ali zato ima veliki afinitet prema histaminskim H1 receptorima. Činjenica da snažno blokira i 5-HT2A i H1 receptore doprinosi njegovoj sklonosti uzrokovanja porasta tjelesne težine te on spada u antipsihotike s najvećim poznatim kardiometaboličkim rizikom jer dovodi do izrazitog porasta razine triglicerida te uzrokuje inzulinsku rezistenciju. Antagonizam 5-HT2C i 5-HT7 (nešto slabiji) receptora doprinosi stabilizaciji raspoloženja. Klinička su ispitivanja pokazala da je njegova učinkovitost u smanjenju pozitivnih shizofrenih simptoma usporediva s učinkovitosti haloperidola, no mnogo je potentniji u djelovanju na kognitivne i negativne simptome te uzrokuje puno manje nuspojava od haloperidola (5, 13).

Risperidon je otkriven dvadeset godina nakon predstavljanja klozapina. Njegov farmakološki profil uključuje jak 5-HT2A i D2 antagonizam te on pokazuje jak afinitet prema  $\alpha$ -1 i  $\alpha$ 2C adrenergičnim, 5-HT7, D3 te D4 receptorima, a umjeren prema histaminskim H1 i 5-HT1 receptorima.  $\alpha$ 2 antagonistička svojstva mogu pridonijeti učinkovitosti u liječenju depresije, no istovremeni  $\alpha$ -1 antagonizam može ga umanjiti, a i pridonijeti ortostatskoj hipotenziji. Risperidon se u visokim dozama može ponašati poput antipsihotika prve generacije, odnosno može izazvati ekstrapiramidne simptome. Zato se on favorizira u shizofreniji u kojoj se mogu koristiti srednje i niske doze antipsihotika, kao što

je to slučaj u oboljele djece i adolescenata (13). S obzirom na to da je učinkovit u djelovanju ne samo na pozitivne, već i na negativne i kognitivne simptome te ima antidepresivni učinak, risperidon je jedan od najpropisivanijih antipsihotika. No, iako je „atipičan“ u smislu smanjenog uzrokovanja ekstrapiramidnih simptoma, on podiže razinu prolaktina čak i u niskim dozama (5, 13). Njegov je aktivni metabolit paliperidon te oni dijele brojna zajednička farmakološka svojstva. Jedna farmakokinetička razlika između njih očituje se u činjenici da se paliperidon ne izlučuje jetrom; njegova se eliminacija temelji na izlučivanju urinom, što znači da ima malo interakcija s drugim lijekovima. Druga je razlika u tome što je oralni oblik paliperidona s postupnim otpuštanjem, što nije slučaj s risperidonom (13).

Kvetiapin nema jak afinitet za dopaminske D2 receptore, a njegova istaknuta histaminska H1 antagonistička svojstva vjerojatno pridonose njegovoj sposobnosti pojačavanja spavanja, a isto tako i dnevnoj sedaciji, posebice u kombinaciji s  $\alpha$ -1 adrenergičnim i M1 antimuskarinskim svojstvima. Njegov je aktivni metabolit norkvetiapin te on može pridonijeti dodatnim djelovanjima na receptore. Parcijalni agonizam serotoninskih 5-HT<sub>1A</sub> receptora, inhibicija noradrenalinskog prijenosnika te antagonističko djelovanje na 5-HT<sub>2C</sub> receptore mogu pridonijeti kvetiapiinovim svojstvima poboljšanja kognicije i raspoloženja. No, antagonističko djelovanje na 5-HT<sub>2C</sub> u kombinaciji s antagonističkim H1 djelovanjem može pridonijeti porastu tjelesne težine (5, 13).

Amisulprid je antipsihotik koji pak pokazuje mali afinitet za 5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>1A</sub> receptore, no moguće je kako je on više parcijalni agonist nego antagonist s visokim afinitetom za dopaminske D2 receptore. On blokira D2 i D3 receptore te ga mnogi smatraju posebno učinkovitim za kliničke slike shizofrenije s naglašenim negativnim simptomima. Često izaziva EPS i hiperprolaktinemiju (može se klinički manifestirati u obliku galaktoamenoreje, smanjenja libida i/ili potencije). Metabolički je relativno siguran te se kod nekih terapijski rezistentnih shizofrenija pokazao učinkovitim u kombinaciji s klopazinom (3, 5, 13).

Ziprasidon, osim jakog D2 i 5-HT<sub>2A</sub> antagonizma, pokazuje afinitet prema D3 i 5-HT<sub>7</sub> receptorima te inhibira noradrenergični transporter u klinički relevantnim dozama. Značajan je jer može umanjiti metabolički sindrom izazvan nekim drugim antipsihotikom. Lurasidon je također metabolički siguran lijek, a njegovo je najizraženije farmakološko svojstvo snažan antagonizam dopaminskih D4 receptora (učinak nepoznat) te serotoninskih 5-HT<sub>7</sub> receptora, a on dovodi do poboljšanja simptoma raspoloženja, kognicije i spavanja. No, lurasidon se još ne nalazi na hrvatskom tržištu (5, 13).

Svi su antipsihotici druge generacije prisutni u obliku tableta, dok su za parenteralnu primjenu u obliku ampula dostupni olanzapin i ziprasidon. Kao intramuskularni depot pripravci mogu se naći risperidon, paliperidon i olanzapin. Risperidon se aplicira svaka dva tjedna, paliperidon jednom mjesečno ili jednom u tri mjeseca, dok se olanzapin daje jednom na 2-4 tjedna (13).

S obzirom na to da su ovi antipsihotici u uporabi od 1990-ih, velik ih broj trudnica koristi. Kad su na terapiji antipsihoticima druge generacije, žene mogu lakše ostati trudne jer većina ovih lijekova ne diže ili u manjoj mjeri diže razinu prolaktina. Opisana je veća mogućnost komplikacija u trudnoći i više komplikacija u novorođenčeta, vezano uglavnom uz dobivanje na težini i dijabetes. Jedna od novijih studija ustanovila je rano prolazno usporenje u motornom i kognitivnom razvoju u odnosu na djecu koja nisu bila izložena ovim antipsihoticima (13, 27).

Klozapin je uvršten u B kategoriju sigurnosti, premda ne postoji puno podataka o njegovoj uporabi u trudnoći i dojenju. Spoznaje se mahom temelje na prikazima i serijama prikaza slučajeva. Posljedice uporabe klozapina u trudnoći uključuju dvostruko veći rizik za gestacijski dijabetes, manje anomalije poput cefalhematoma, hiperpigmentacije na koži te sindroma mlitavog djeteta. Opisane su i konvulzije. Agranulocitoza nije bila zabilježena u djece, no preporuka je da se tijekom prvih šest mjeseci od porođaja redovito kontrolira bijela krvna slika radi prevencije razvoja agranulocitoze. U slučaju olanzapina također postoje prikazi slučajeva malformacija i gestacijskih metaboličkih komplikacija, no nedavno je istraživanje pokazalo da je u odnosu na druge antipsihotike ove generacije rizik za gestacijski dijabetes najveći u onih izloženih olanzapinu. Ziprasidon nije pokazao više malformacija izazvanih njegovim korištenjem u trudnoći od ostalih antipsihotika ove skupine. Činjenica je da su metaboličke nuspojave najveći problem liječenja ovom klasom antipsihotika jer je debljina u trudnoći jedan od većih rizičnih čimbenika za komplikacije trudnoće i porođaja. Kod izbora lijeka u pacijentica koje još nisu uzimale psihofarmake bolje je uvesti antipsihotik prve generacije te bi to trebala biti preporuka i kod planiranja trudnoće. Ako je pacijentica već na terapiji antipsihotikom druge generacije, bolje je nastaviti s postojećom terapijom (kojoj je fetus već izložen), nego ju prebaciti na antipsihotik prve generacije (kojem fetus nije bio izložen). O uporabi antipsihotika u dojenju još je uvijek premalo podataka (13, 27).

Osnovne nuspojave ove skupine antipsihotika javljaju se u obliku već spomenutih metaboličkih poremećaja, zbog kojih bolesnici često imaju kraći životni vijek. Pažnja je usmjerena na moguće učinke na metabolizam glukoze i lipida i povezan metabolički sindrom. Ovi lijekovi mogu doprinijeti velikom rasponu poremećaja metabolizma, od blage inzulinske rezistencije pa sve do dijabetičke ketoacidoze (22). Porast tjelesne težine može biti nagao i težak za regulirati, a lijekovi koji nose najveći rizik za debljanje upravo su klozapin i olanzapin. Dokazi također uvjerljivo povezuju ova dva lijeka i s dislipidemijama te pojavom dijabetesa melitusa tipa 2. Najmanji rizik pokazuju ziprasidon i lurasidon koji se smatraju metabolički sigurnim lijekovima. Ranije spomenuta agranulocitoza veže se samo uz klozapin. Ova skupina antipsihotika ne uzrokuje EPS u mjeri u kojoj to čine antipsihotici prve generacije, no povećani rizik pokazuje amisulprid, kao i risperidon i ziprasidon u visokim dozama. Klozapin nije bio povezan s tardivnom diskinezijom, a promjena liječenja s pretežito dopaminskih antagonista na klozapin povećava vjerojatnost njezinog spontanog poboljšanja. Risperidon i olanzapin povezani su s nižim stopama tardivne diskinezije. S obzirom na to da je učestalost ove nuspojave

manja, potrebna je opservacija velikog broja pacijenata kako bi se utvrdilo koliki je zapravo rizik od razvoja tardivne diskinezije kod antipsihotika s pretežito serotoninsko-dopaminskim antagonizmom. Neuroleptički maligni sindrom opažen je i kod bolesnika liječenih ovim antipsihoticima, no značajno manje nego kod antipsihotika prve generacije. Iako u manjoj mjeri, antipsihotici druge generacije također mogu izazvati ranije opisanu hiperprolaktinemiju, s izuzetkom kvetiapina. Ostale nuspojave mogu se očitovati u obliku već opisanih učinaka blokade histaminskih, muskarinskih te adrenergičnih receptora (sedacija, ortostatska hipotenzija te antikolinergični učinci). Klozapin, risperidon, kvetiapin i ziprasidon imaju  $\alpha$  antiadrenergične učinke koji zahtijevaju postupnu titraciju doze kako bi se izbjegla ortostatska hipotenzija. Klozapin može izazvati hipotenziju i tahikardiju više nego drugi antipsihotici, dok ziprasidon i sertindol produljuju QT interval u najvećoj mjeri. Posebna pažnja treba se posvetiti prilikom propisivanja terapije starijim bolesnicima jer je kod njih dokazan povećan rizik od iznenadne srčane smrti, kao i od cerebrovaskularnih komplikacija (13, 27).

### **7.1.3. Antipsihotici treće generacije**

Antipsihotici treće generacije najnoviji su lijekovi iz skupine antipsihotika kojoj pripadaju aripiprazol, breksipiprazol i karpiprazin. Aripiprazol je odobren 2004. godine, dok su breksipiprazol i karpiprazin odobreni 2015. godine. Primjena breksipiprazola i karpiprazina uskoro se očekuje i na našem tržištu. Ovi su se antipsihotici izdvojili zbog svojeg mehanizma djelovanja na dopaminske receptore. Za razliku od svih ostalih antipsihotika, oni nisu antagonisti dopaminskih D2 receptora, već njihovi parcijalni agonisti (5, 13). Kako u koncentracijama dostatnima da zauzmu sve receptore puni agonisti mogu maksimalno aktivirati sustav receptor-efektor, parcijalni ih agonisti vezanjem na iste receptore aktiviraju na isti način, no ne dovode do tako velikog odgovora, čak ni uz najveće koncentracije. To se događa zato što oni imaju slabu intrinzičnu aktivnost (19). Dakle, antipsihotici ove skupine blokiraju receptor u slučaju ekscesivnog dopamina te ga stimuliraju kada dopamina nedostaje (28).

Aripiprazol uz parcijalni agonizam dopaminskih receptora pokazuje i svojstva poput 5-HT<sub>2A</sub> antagonizma, parcijalnog agonizma 5-HT<sub>1A</sub> receptora te 5-HT<sub>7</sub> antagonizma. Njegov je pak antagonistički učinak na dopaminske D2 receptore veći od onog na serotoninske 5-HT<sub>2A</sub> receptore, što ga također razlikuje od starijih antipsihotika. Najmanji afinitet ima prema D<sub>1</sub> i D<sub>5</sub> receptorima, srednje jak prema D<sub>4</sub>, a najjači prema D<sub>2</sub> i D<sub>3</sub> receptorima. Pokazuje i funkcionalnu selektivnost na postsinaptičkim D<sub>2</sub> receptorima, što znači da ima mogućnost aktivirati intracelularne puteve i smanjiti simptome bolesti bez aktiviranja puteva koji imaju štetne učinke. Većina je antipsihotika klinički aktivna pri oko 65 % zauzetosti D<sub>2</sub> receptora, a do EPS dolazi zauzećem većim od 80 %. Da bi aripiprazol bio klinički aktivan, zauzetost receptora mora biti oko 90 %, no, zbog svog opisanog

farmakološkog profila, on ne uzrokuje te nuspojave. To ga čini jedinstvenim u odnosu na druge antipsihotike na tržištu i smatra se prvim dopaminskim stabilizatorom. Slabim se afinitetom veže još na opioidne, muskarinske, histaminske i  $\alpha$ -1 adrenergične receptore. S obzirom na to da ne izaziva sedaciju, ako to klinička slika zahtijeva, može mu se dodati benzodiazepin (5, 13, 28). Pokazuje učinkovitost u tretiranju pozitivnih, negativnih i kognitivnih simptoma, bio on primijenjen kao akutna terapija ili kao terapija održavanja. Dobro se tolerira ako su se bolesnici tretirani nekim drugim antipsihotikom (haloperidol, olanzapin, risperidon) prebacili na aripiprazol. Također, pokazao se kao dobar odabir u slučaju terapijski rezistentne shizofrenije, a koristan je i u slučaju hiperprolaktinemije izazvane drugim antipsihoticima (29). Čini se da ne posjeduje farmakološko djelovanje povezano s porastom tjelesne težine i s povišenim kardiometaboličkim rizikom (poput povišenja plazmatskih triglicerida ili povišenja inzulinske rezistencije) (13). Iako, kao i atipični antipsihotici, pokazuje smanjenju pojavnost EPS-a, povezuje ga se s porastom EPS-a u djece i adolescenata, s incidencijom od 17 % (29).

Breksipiprazol posjeduje farmakološki profil sličan aripiprazolu, više je parcijalni agonist D2 receptor nego što je antagonist te se također snažno veže za 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>1A</sub> i 5-HT<sub>7</sub> receptore, a pokazuje i antagonizam  $\alpha$  adrenergičnih receptora. Nešto je slabiji parcijalni agonist D2 receptora u odnosu na aripiprazol, a njegov navedeni afinitet prema nedopaminskim receptorima snažniji je od onog prema dopaminskim receptorima. To pojačava njegova svojstva atipičnog antipsihotika i smanjuje incidenciju EPS-a, unatoč činjenici da ima slabiji parcijalni agonistički učinak na D2 receptore od aripiprazola. Agonizam 5-HT<sub>1A</sub> receptora i antagonizam 5-HT<sub>7</sub> receptora sugeriraju antidepresivni učinak, utjecaj na stabilizaciju raspoloženja te poboljšanje kognitivnih funkcija. Breksipiprazol pokazuje vrlo slabu aktivnost na histaminskim H<sub>1</sub> receptorima te nikakvu antikolinergičnu aktivnost (13, 30).

Kariprazin ima snažan učinak na D<sub>3</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, D<sub>2</sub> i 5-HT<sub>1A</sub> receptore, a relativno slab na 5-HT<sub>2A</sub> te H<sub>1</sub> receptore. On je također parcijalni agonist D<sub>2</sub> receptora (slabiji od aripiprazola). Njegov je afinitet prema D<sub>3</sub> receptorima deset puta veći od onog prema D<sub>2</sub> receptorima, za razliku od svih ostalih antipsihotika. Uloga D<sub>3</sub> receptora dobrim je dijelom nepoznata, no vjeruje se da je povezana s kognicijom, raspoloženje, emocijama i nagradom/ovisnostima. Kariprazin ima dva aktivna dugodjelujuća metabolita; desmetil-kariprazin i didesmetil-kariprazin. Oni pokazuju zanimljiv potencijal za razvoj dvotjednog ili čak mjesečnog „oralnog depota“. Kao i ostala dva pripadnika ove skupine antipsihotika pokazuje nisku incidenciju EPS-a i vjeruje se da je dobar odabir za liječenje shizofrenije s dominantnim negativnim simptomima (5, 13, 31).

Ovi su antipsihotici dostupni u obliku tableta (aripiprazol, breksipiprazol) i kapsula (kariprazin). Aripiprazol je dostupan i u depot obliku koji se intramuskularno aplicira jednom mjesečno (13).



Nuspojave antipsihotika treće generacije puno su slabije i lakše podnošljivije od onih prve i druge generacije. Kao što je već navedeno, zahvaljujući svojim farmakološkim profilima, svi pokazuju manju incidenciju ekstrapiramidnih simptoma, porasta tjelesne težine, hiperprolaktinemije, hiperkolesterolemije i dislipidemije te disregulacije glukoze. Aripiprazol može uzrokovati akatiziju, agitaciju, insomniju, anksioznost, glavobolje, konstipaciju, mučninu, no u manjoj mjeri u odnosu na ostale antipsihotike (29). Breksipiprazol pak nosi manji rizik od akatizije i mučnina, a zabilježene su nuspojave u obliku infekcija gornjeg dišnog sustava, somnolencije, glavobolja i nazofaringitisa (5). Oba lijeka pokazuju minimalan učinak na QT interval. Kariprazin uzrokuje nuspojave u obliku sedacije, akatizije, mučnina, konstipacije, anksioznosti te vrtoglavice (31).

Baza podataka za antipsihotike treće skupine u trudnoći i dojenju nije velika. Nedavno objavljena studija koja je uključila 26 trudnica pokazala je da aripiprazol ne dovodi do metaboličkog sindroma u trudnoći, ali povećava rizik za hipertenziju, nižu porođajnu težinu te češći prijem novorođenčadi na intenzivnu skrb, no pacijentice nisu bile na monoterapiji aripiprazolom. Rizik za somnolenciju ne može se isključiti, ali liječenje ovim lijekom moglo bi biti povezano s nižim prolaktinom te u tom smislu slabijom proizvodnjom mlijeka. Breksipiprazol i kariprazin nisu kategorizirani, no novorođenčad izložena ovim lijekovima tijekom trećeg trimestra pod rizikom je od ekstrapiramidnih simptoma, kao i od sindroma ustezanja. Nema podataka o dojenju (13, 32, 33).

#### **7.1.4. Ostale farmakoterapijske mogućnosti liječenja shizofrenije**

Antipsihotici čine temeljnu terapiju shizofrenije, no ne „pokrivaju“ sve simptome. S obzirom na to da se njihov učinak ponajviše odnosi na pozitivne simptome te da je velik broj bolesnika refrakteran na antipsihotike, primjena dodatnih lijekova česta je i više je pravilo nego izuzetak. Cilj je ovih lijekova učinak na simptome koji su ostali izraženi i nakon uvođenja antipsihotika, ali i ublažavanje nuspojava antipsihotika. Primjenjuju se: antidepresivi, benzodiazepini, stabilizatori raspoloženja, antikolinergici te ostali lijekovi poput inhibitora kolinesteraze, propranolola, omega-3 masnih kiselina i memantina.

Oko polovine bolesnika oboljelih od shizofrenije dobiva antidepresive. Kod shizofrenije ovi lijekovi mogu imati povoljan učinak na simptome depresije, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, negativne simptome te na akatiziju. Nema dokaza o učinku na pozitivne simptome. Ublažavanje negativnih simptoma zapaženo je kod antidepresiva koji su inhibitori ponovne pohrane noradrenalina (posebice riboksetin) te uz mirtazapin, koji djeluje i na akatiziju. Bupropion pokazuje dobar učinak u liječenju nikotinske ovisnosti u oboljelih od shizofrenije. Ne preporučuje se automatska primjena antidepresiva, već se u svake osobe pažljivo trebaju procijeniti rizik i korist. Također, bitan je oprez kod propisivanja lijekova zbog mogućih interakcija.

Stabilizatore raspoloženja prima oko 15-50 % bolesnika. Koriste se litij te antiepileptici (valproat, topiramet, lamotrigin, karbamazepin, pregabalin i gabapentin). Učinak litija istraživani su kod afektivnih simptoma, a antiepileptika kod agitacije i agresije te terapijski rezistentne shizofrenije jer, iako je klopazin terapija izbora kod nje, samo 30-60 % bolesnika ima povoljan terapijski odgovor na njega.

Benzodiazepine prima pak oko dvije trećine oboljelih od shizofrenije, no kliničke studije i meta-analize pokazuju da ova praksa nije opravdana. Prije svega korisni su dodatna terapija u liječenju akutne agitacije, najviše u kombinaciji s haloperidolom. Ako su primijenjeni sa sedirajućim antipsihoticima, npr. klopazinom ili olanzapinom, mogu dovesti do pretjerane (neželjene) sedacije. Učinkoviti su u liječenju katatonije, a na prvom se mjestu nalazi lorazepam (njegov parenteralni oblik nije odobren na hrvatskom tržištu). Najčešće su im nuspojave vrtoglavice i sedacija te se ne bi trebali koristiti dulje od mjesec dana.

Memantin je pokazao učinkovitost kod terapijski rezistentne shizofrenije te djeluje na negativne simptome, dok inhibitori kolinesteraze (donepezil, galantamin, rivastigmin) pokazuju učinak na opće i negativne simptome, a u manjoj mjeri i na kognitivne simptome.

Već spomenuti antikolinergici (u Hrvatskoj dostupan biperiden) daju se samo radi prevencije EPS-a.

Omega-3 masne kiseline ublažuju simptome prodromalne faze te smanjuju stupanj konverzije u psihozu. No, imaju suprotan učinak kod kroničnih bolesnika, gdje pogoršavaju simptome u akutnim egzacerbacijama. Zato se njihova primjena preporučuje samo u ranim, ali ne i uznapredovalim fazama shizofrenije.

Propranolol (beta blokator) ublažava simptome simpatičke hiperaktivnosti te ima antiagresivni učinak.

S obzirom na to da za sve navedene lijekove nisu provedene velike studije kod oboljelih od shizofrenije te nisu brojne, teško je donijeti zaključak je li ova dodatna terapija opravdana u svakog bolesnika (13).

## 7.2. Nefarmakološki oblici terapije shizofrenije

### 7.2.1. Psihoterapija

S obzirom na to da osobe oboljele od shizofrenije imaju teškoća u komunikaciji, ostvarivanju samostalnog života, brizi o sebi i drugima, organizaciji slobodnog vremena, prihvaćanju odgovornosti te obavljanju svakodnevnih aktivnosti, u procesu njihove rehabilitacije neophodan je integrativni pristup. Brojne su studije istaknule potrebu za sveobuhvatnim pristupom, uključujući biološke, psihološke i socijalne metode liječenja. Dakle, psihoterapija je uz farmakoterapiju neizostavan dio liječenja shizofrenije, a sama riječ izvedenica je iz grčkog jezika te označava liječenje duše. Osobe sa shizofrenijom imaju poteškoće na sve tri razine poimanja stvarnosti; na razini diskriminacije vanjskih i unutarnjih izvora percepcije, diskriminacije granica sebe i okoline te poimanja socijalnih kriterija stvarnosti. Imaju problem s riječima te izražavanjem vlastitog unutarnjeg stanja. Poremećen im je kapacitet emocionalnog vezivanja, kao i samo pokazivanje emocija (32).

Primjena psihoterapije svoje mjesto ima u bolnicama, dnevnim bolnicama te u ambulantnom tretmanu. Dosadašnja klinička praksa u Hrvatskoj govori nam da se većina osoba s prvom psihotičnom epizodom liječi hospitalno, ali liječenje u dnevnim bolnicama ili ambulancama kojim se provodi rana intervencija sve češće postaje prvi kontakt sa psihijatrijskom službom (13).

Psihoterapija je planirani terapijski postupak u kojem terapijska metoda uključuje psihološki učinak na odnos pojedinca ili grupe sa psihoterapeutom. Uvjet za učinkovitu psihoterapiju upravo je bolesnikova motivacija za promjenom, kao i njegova aktivna suradnja. Metode psihoterapije uključuju kognitivno-bihevioralnu, psihodinamsku, psihoanalitičku, integrativnu i interpersonalnu psihoterapiju. Kod oboljelih od shizofrenije najzastupljenija je primjena kognitivno-bihevioralne, a manjim dijelom i psihodinamske terapije. Terapijsko okruženje (engl. *setting*) može biti individualno, bračno/partnersko, obiteljsko i grupno, a prema cilju psihoterapija je suportivna, reedukativna ili rekonstruktivna. Ovi bolesnici često su na početku psihoterapije skloniji individualnoj terapiji te kao prednosti navode vrijeme seanse koje imaju samo za sebe, lakšu verbalizaciju pred psihoterapeutom nego pred grupom nepoznatih ljudi, strah i nesigurnost (13).

Najzastupljenija vrsta psihoterapije, kognitivno-bihevioralna terapija (KBT), kao osnovnu premisu postavlja utjecaj maladaptivnih kognicija (obrazaca) na održavanje emocionalnog distresa i ponašajnih problema. Maladaptivna kognicija dovodi do stvaranja automatskih misli koje su podložne djelovanju i terapijskoj promjeni. KBT ne dovodi do promjena dubinskih dijelova ličnosti jer ona nije rekonstruktivna, već reedukativna metoda psihoterapije. Pomaže oblikovati nepoželjne obrasce

mišljenja i uključuje strategije samopomoći, što ima pozitivan učinak na smanjenje simptoma shizofrenije (33).

„Prvi val“ kognitivno-bihevioralnih terapija pojavio se 1940-ih i 1950-ih godina, kada se na temelju eksperimentalno utvrđenih zakonitosti učenja razvijaju bihevioralne tehnike, a „drugi val“ počeo se razvijati 1960-ih godina, kada nastaju kognitivne terapije. 1970-ih i 1980-ih bihevioralna i kognitivna terapija sve se više spajaju te se počinje koristiti zajednički naziv: kognitivno-bihevioralna terapija. KBT za psihoze (KBTp) dio je drugog vala u kojem je pristup usmjeren na simptome. U kliničku je praksu ušla kasnih 80-godina prošlog stoljeća te kao cilj ima omogućiti bolje razumijevanje psihotičnog poremećaja kod oboljelih i članova obitelji, promovirati adaptaciju i samostalno ovladavanje simptomima, prevenirati relaps i sekundarni morbiditet te smanjiti emocionalnu osjetljivost. Standardna KBTp sastoji se od oko 16 terapija (12 do 20) tijekom 4 do 6 mjeseci, dok kratka KBTp uključuje 6 do 10 terapija koje se provode u razdoblju kraćem od 4 mjeseca. KBT posljednjeg desetljeća evoluirala te se odmiče od pristupa usmjerenog na simptome, a cjeloviti pristup funkcionalnom ishodu psihotičnih poremećaja omogućen je razvojem trećeg vala KBT-a (metakognitivni trening, terapija usmjerena na suosjećajnost, terapija prihvatanja i posvećenosti, itd.) Metakognitivni trening razvijen je s ciljem mijenjanja kognitivne infrastrukture sumanutih ideja te se primjenjuje u svakodnevnoj kliničkoj praksi (13).

Kognitivno-bihevioralna terapija primjenjuje se kao strukturirana i vremenski ograničena terapija. Većina studija govori o prosječno 10 seansi koje se održavaju 1-2 puta tjedno, iako je u nekih bolesnika potrebno i do 30 seansi u duljem razdoblju. U njezinom je konceptu izrazito važan intervju, a on se sastoji od definiranja problema bolesnika, opisa razvoja problema (precipitanti, vremenski tijek, predisponirajući čimbenici) i opisa problema ponašanja (što, gdje, kako, s čim ili s kim, koliko uznemiruje) kojima se postiže procjena bolesnika, nakon čega se konceptualizira slučaj te odredi terapijski plan. Važne elemente tijekom procjene predstavljaju dnevници, samoocjenjski instrumenti, procjena doživljaja bolesti i ponašanja povezanog s problemom koji se rješava. Psihoedukacija je vrlo važan dio KBT-a, a individualizirani pristup od ključne je važnosti (3).

Psihodinamska se pak psihoterapija temelji na psihoanalitičkom razumijevanju razvoja i funkcioniranja ličnosti, a u praksi je visoko integrativna i koristi kombinaciju personaliziranih psihoanalitičkih tehnika liječenja i raznih drugih humanističkih pristupa. U psihodinamskoj psihoterapiji središnji naglasak ostaje u području između sudionika psihoterapije ili skupine i psihoterapeuta. Usredotočuje se prvenstveno na otkrivanje nesvjesnih čimbenika koji zajedno stvaraju ili pokreću neželjena ponašanja. Ako se neželjeni simptomi riješe bez otkrivanja nesvjesnih uzroka, simptomi će se ponoviti. Psihodinamska psihoterapija omogućuje dublje istraživanje vlastitog nesvjesnog, neželjenog ponašanja i koristi različite psihoterapijske tehnike poput tehnike razgovora, gestalt psihoterapije te psihodrame. Najčešće se sastoji od jedne seanse tjedno u trajanju od 30 do 45

minuta za individualne postupke, a 60 do 90 minuta za postupke u grupi. Psihodinamski usmjerena psihoterapija rijetko se primjenjuje u oboljelih od shizofrenije (34).

Važno mjesto u daljnjem procesu poboljšanja kvalitete života bolesnika i njegove obitelji zauzimaju psihosocijalne intervencije. Metode koje se primjenjuju uključuju psihološku pomoć, suportivnu terapiju, učenje vještina (osnovne životne vještine, komunikacijske vještine), treniranje kognitivnih funkcija, radnu terapiju (ručni rad, kuhanje, likovne umjetnosti, biblioterapija, glazba) te socioterapiju (natjecanja, izleti, sastanci, rekreacija, kulturne i obrazovne aktivnosti). Psihoedukacija također predstavlja jednu od važnijih metoda, a uloga joj je prenošenje znanja o bolesti i simptomima, metodama liječenja, metodama nošenja sa simptomima te davanje informacija o dostupnim ustanovama za terapiju i bolesnikovim pravima. Sve navedene metode psihoterapije vrlo su važan dodatak farmakoterapiji jer pomažu bolesniku integrirati se u društvo te nositi se sa svakodnevnim izazovima (13).

### **7.2.2. Elektrokonvulzivna terapija (EKT)**

Elektrokonvulzivna terapija (EKT) nastala je 1930-ih godina te predstavlja metodu liječenja električnom energijom koja proizvodi generalizirane cerebralne konvulzije u bolesnika pod općom anestezijom. S ciljem destigmatizacije predlaže se naziv elektrostimulativna, iako bi ispravan naziv bio elektroneuromodulatorna terapija. Indicirana je kod bolesnika s akutnim i tvrdokornim, katatonim ili afektivnim simptomima. Terapijski se postupak izvodi u bolnici, a prisutni moraju biti psihijatar, anesteziolog te medicinska sestra. Razlikujemo nativni EKT (koji je danas opsolentan), kada se električnom strujom izazivaju konvulzije grand-mal tipa i današnji EKT, izvođen u anesteziji i miorelaksaciji. Za terapijski je učinak potrebna struja napona 70-130 volti, jakosti 200-1600 miliampera, u trajanju 0,1-0,5 sekundi. Bolesnik se u san uvodi davanjem barbiturata (tiopental) ili lijekova sličnih propofolu, a zbog davanja miorelaksansa (sukcinkolin) ne dolazi do mišićnih kontrakcija prilikom grand-mal napadaja. Tijekom aplikacije električne struje može se zamijetiti blaga plantarna fleksija stopala sa znakom Babinskog te facijalni spazam. Da bi se spriječila aspiracija i hipersekrecija (koja je posljedica podražaja vagusa), preventivno se daje 0,5 miligrama atropina, a može se dati i beta blokator radi sprečavanja simpatičke stimulacije. Dvije se elektrode smještaju na površinu bolesnikove glave pa između njih u oba smjera prolazi vrlo kratak električni strujni impuls koji izazove konvulziju, a ona obično dovodi do remisije simptoma (3, 35). Postoje bilateralna (bitemporalna i bifrontalna) i unilateralna (lijeva i desna) pozicioniranja elektroda. Iako je to predstavljalo dileme, utvrđeno je da gotovo nema razlika u odnosu na to kako se one postave, no

vjeruje se da bi bifrontalno pozicioniranje elektroda (u teoriji) moglo postići bolji neurokognitivni učinak od bitemporalnog (36).

Mehanizam djelovanja EKT-a složen je i nije u potpunosti razjašnjen. Utvrđeno je kako mijenja funkciju različitih neurotransmiterskih sustava. Dovodi do porasta broja i gustoće postsinaptičkih serotoninских 5-HT receptora te do promjena u postsinaptičkoj regulaciji oslobađanja serotonina, do smanjene sinteze i oslobađanja GABA-e, do down-regulacije postsinaptičkih  $\beta$  receptora i muskarinskih receptora te do porasta aktivnosti endogenih opijata (13). Vjeruje se i da potencijalno utječe na rebalans hormona; kortikotropin-oslobađajućeg hormona, adrenokortikotropnog hormona, tireotropin-oslobađajućeg hormona, prolaktina te vazopresina (36). Teorija o masazi diencefalona kao terapijskom mehanizmu temelji se na zapažanju poboljšanja spavanja, porasta tjelesne mase te drugih promjena hipotalamičke funkcije. Teorija disolucije i konstrukcije terapijski učinak EKT-a objašnjava poništenjem patoloških bioelektričnih potencijala nakon čega dolazi do uspostave normalnih bioelektričnih potencijala u središnjem živčanom sustavu. Slikovito se može usporediti s resetiranjem računala, odnosno elektrokverzijom srčane aritmije u kardiologiji. Prema rekonekcijskoj teoriji EKT potiče ponovno povezivanje pojedinih neurona i uspostavljanje narušenih neuralnih krugova, dok teorija hipokampalne neurogeneze govori kako EKT stimulira neurogenezu u hipokampalnom girusu dentatusu (3).

Problem kod EKT-a predstavlja mogućnost gubitka anterogradne i retrogradne memorije kod bolesnika. Retrogradna se memorija vrlo često vraća, dok se ona anterogradna uoči samog postupka EKT-a ne vraća u potpunosti. Postoji veća šansa za ove pojave ako je bolesnik već ranije imao kognitivnih problema. Drugi problem predstavlja prolaznost redukcije simptoma. Naime, kad se EKT prestane provoditi, simptomi se vraćaju u oko 50 % bolesnika. S obzirom na to da je teško objasniti kako ova terapija funkcionira, razumljivo je zašto je nejasan prestanak njezinog učinka. EKT ne uzrokuje oštećenja mozga, rizik za smrt tijekom izvođenja postupka jednak je riziku primanja opće anestezije, a neke od ostalih nuspojava mogu biti: hipertenzija, aritmije, hiponatremija te migrene. Ne postoje apsolutne kontraindikacije izvođenja ovog postupka, no rizik je povišen kod kardiovaskularnih bolesnika, bolesnika s aneurizmom i/ili nedavno preboljelim moždanim udarom, kod onih s povišenim intrakranijalnim tlakom (npr. zbog tumora) te kod plućnih bolesnika (35).

Brojne studije raznih zemalja, kao i meta-analize prijašnjih studija, potvrdile su postojanje dokaza o pojačanom učinku EKT-a kao dodatku antipsihoticima u terapiji shizofrenije. Potvrdile su kako je EKT dodan klozapinu u liječenju terapijski rezistentne shizofrenije pokazao sinergistički učinak te je ova metoda puno bolji odabir od terapije samim klozapinom u bolesnika s najtežom kliničkom slikom. Iako su neki autori istaknuli učinak na pozitivne shizofrene simptome, većina ne spominje učinke na halucinacije ni sumanute misli. U nekoliko studija spominje se povoljan utjecaj EKT-a na kognitivne simptome. U brojnim zemljama postoje razlike u odabiru EKT-a kao jedne od metode liječenja, kao i

u načinu izvođenja EKT-a (parametri, pozicioniranje elektroda, rasporedi tretmana). Najčešće su izvođeni kratak puls te bilateralno postavljanje elektroda (36).

Istraživanja o sigurnosti primjene EKT-a u trudnoći pokazala su razne rezultate. Neke su studije opisale nuspojave u obliku vaginalnog krvarenja, bolova u abdomenu i fetalnih spazama. Najbrojnijima su se pokazale fetalna aritmija, fetalna bradikardija, prijevremeni porod, kontrakcije uterusa, abrupcija placente te opasnost od pobačaja. Opisani su i slučajevi pobačaja, no nije utvrđeno je li im uzrok upravo EKT. Neke su studije zaključile kako je EKT sigurno primijeniti tijekom trudnoće jer je rizik za majku i fetus nizak, ali i kako bi EKT trebala biti smatrana posljednjom linijom terapije. Kao metode smanjenja potencijalnog rizika navode se: elevacija desnog kuka trudnice, vanjsko monitoriranje fetalnog srca, intubacija te izbjegavanje hiperventilacije (37).

### **7.2.3. Transkranijalna magnetska stimulacija (TMS)**

Transkranijalna magnetska stimulacija (TMS) predstavlja relativno novu i sofisticiranu terapiju. Uključuje aplikaciju jakog magnetskog polja blizu površine bolesnikove glave, čiji jaki puls stimulira mozak i neuronsku mrežu. Ovo je relativno bezbolna, neinvazivna metoda koja djeluje na cerebralni korteks te se smatra relativno dobrim odabirom terapije kod bolesnika s perzistentnim slušnim halucinacijama i kod onih nesuradljivih. No, zasad još nema dovoljno dokaza o učinkovitosti ove terapijske metode, kao ni dokaza o njezinom sinergističkom učinku s antipsihoticima (38).

## **8. PROGNOZA**

Suvremeno liječenje shizofrenije velikoj većini bolesnika (oko 90 %) omogućuje život izvan institucije. Međutim, ishod liječenja daleko je optimalnog. U razdoblju od 10 godina nakon prve psihotične epizode 15-20 % bolesnika ne uspije se oporaviti, a oko 50 % bolesnika ima remisije u trajanju od 2 i više godina. Također, vjeruje se da antipsihotici barem djelomično mogu izgubiti svoju učinkovitost nakon prve 3 ili 4 godine terapije. Dugoročno povoljni dijagnostički pokazatelji uključuju pozitivne simptome bolesti, akutni nastanak te dobru potporu okoline, dok oni nepovoljni uključuju negativne simptome, spororazvijajući oblik bolesti, nedostatak socijalne podrške te povećanje lateralnih ventrikula. Prisutan je povećan rizik od prerane smrti zbog suicida ili, češće, tjelesnih bolesti, posebno kardiovaskularnih i metaboličkih (13, 39). Također, njihov je očekivani životni vijek kraći od onog zdravih osoba te oni žive prosječno 10-15 godina kraće (21).

## 9. ZAKLJUČAK

Iako shizofrenija nije u potpunosti objašnjena, metode liječenja puno su napredovale od otkrića prvog antipsihotika. Ostaje još puno prostora za istraživanje i razvoj novih lijekova koji bi mogli djelovati selektivnije te izazvati manji broj nuspojava. Postoje brojne studije koje se posvećuju potencijalnim metodama te mehanizmima djelovanja budućih lijekova. Suvremeno liječenje uključuje psihofarmakološke, psihoterapijske i psihosocijalne intervencije. Antipsihotici i dalje predstavljaju temeljnu terapiju shizofrenije, ali važnost ostalih metoda ne smije se podcijeniti jer su one ključne za bolesnikovu lakšu reintegraciju u društvo, nošenje sa svakodnevnim izazovima te razumijevanje vlastite bolesti.



## **10. ZAHVALE**

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Marini Šagud, dr. med. na uloženom trudu i vremenu prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Obitelji, prijateljima i kolegama zahvaljujem na podršci pružanoj tijekom čitavog školovanja.

## 11. LITERATURA

1. Šagud M, Mihaljević-Peješ A. (ur.). *Klinička primjena antipsihotika*. Zagreb: Medicinska naklada, 2015.
2. Krzystanek M, Pałasz A. NMDA Receptor Model of Antipsychotic Drug-Induced Hypofrontality. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1442.
3. Begić D, Jukić V, Medved V. (ur). *Psihijatrija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2015.
4. Guloksuz S, Van Os J. The Slow Death of the Concept of Schizophrenia and the Painful Birth of the Psychosis Spectrum. *Psychol Med*. 2018;48(2):229-244.
5. Stępnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Molecules*. 2018;23(8):2087.
6. Esan OB, Ojagbemi A, Gureje O. Epidemiology of Schizophrenia - an Update with a Focus on Developing Countries. *Int Rev Psychiatry*. 2012;24(5):387-92.
7. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. *Mentalni poremećaji u RH*, Zagreb 2018. Dostupno na URL adresi: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2019/03/Bilten-mentalne.pdf> (pristupljeno 13.04. 2019.)
8. Ohi K, Otowa T, Shimada M, Sasaki T, Tanii H. Shared Genetic Etiology Between Anxiety Disorders and Psychiatric and Related Intermediate Phenotypes. *Psychol Med*. 2019;28:1-13.
9. Zhuo C, Hou W, Li G, Mao F, Li S, Lin X, Jiang D, Xu Y, Tian H, Wang W, Cheng L. The Genomics of Schizophrenia: Shortcomings and Solutions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;93:71-76.
10. Misiak B, Stramecki F, Gawęda Ł, Prochwicz K, Szaśiadek MM, Moustafa AA, Frydecka D. Interactions Between Variation in Candidate Genes and Environmental Factors in the Etiology of Schizophrenia and Bipolar Disorder: a Systematic Review. *Mol Neurobiol*. 2018;55(6):5075–5100.
11. Lau C, Wang H, Hsu J, Liu M. Does the Dopamine Hypothesis Explain Schizophrenia? *Rev. Neurosci*. 2013;24(4):389–400.
12. Yang AC, Tsai SH. New Targets for Schizophrenia Treatment Beyond the Dopamine Hypothesis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):1689.
13. Karlović D, Peitl V, Silić A. (ur). *Shizofrenije*. Zagreb: Naklada Slap, 2019.

14. Kumar A, Yadav M, Parle M, Dhingra S, Dhull DK. Potential Drug Targets and Treatment of Schizophrenia. *Inflammopharmacology*. 2017;25(3):277-292.
15. Hu W, MacDonald ML, Elswick DE, Sweet RA. The Glutamate Hypothesis of Schizophrenia: Evidence From Human Brain Tissue Studies. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1338(1):38–57.
16. Shah UH, González-Maeso J. Serotonin and Glutamate Interactions in Preclinical Schizophrenia Models. *ACS Chem Neurosci* 2019 doi: 10.1021/acchemneuro.9b00044.
17. Eggers AE. A Serotonin Hypothesis of Schizophrenia. *Med Hypotheses*. 2013;80(6):791-4.
18. Müller N. Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. *Schizophr Bull*. 2018;44(5):973-982.
19. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. (ur). *Temeljna i klinička farmakologija*. Jedanaesto izdanje, Zagreb: Medicinska naklada, 2012.
20. <https://psychopharmacologyinstitute.com/antipsychotics/first-generation-antipsychotics/>
21. Cronenwett WJ. Schizophrenia Pharmacology: Past, Present, and Future Targets for Intervention. *Focus*. 2016;14:308–314.
22. Westin AA, Brekke M, Molden E, Skogvoll E, Castberg I, Spigset O. Treatment With Antipsychotics in Pregnancy: Changes in Drug Disposition. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(3):477-484.
23. Muench J. Adverse Effects of Antipsychotic Medications. *Am Fam Physician*. 2010;81(5):617-622.
24. Bryan J. After 30 Years, Clozapine is Still Best for Treatment-Resistant patients. *Pharm J*. 2014;292:7793.
25. Mauri MC, Paletta S, Maffini M, Colasanti A, Dragogna F, Di Pace C, Altamura AC. Clinical Pharmacology of Atypical Antipsychotics: an Update. *EXCLI J*. 2014;13:1163-91.
26. Elkis H, Buckley PF. Treatment-Resistant Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 2016;39(2):239-65.
27. Freeman M, Farchione T, Yao L, Sachin L, Taylor L, Huybrechts KE, Nonacs R, Sosinsky AZ, Viguera AC, Cohen LS. Psychiatric Medications and Reproductive Safety. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(4):13-21.

28. Prommer E. Aripiprazole: A New Option in Delirium. *Am J Hosp Palliat Care*. 2015;34(2):180-185.
29. Tuplin EW, Holahan MR. Aripiprazole, A Drug that Displays Partial Agonism and Functional Selectivity. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(8):1192-1207.
30. Hope J, Castle D, Keks NA. Brexpiprazole: a New Leaf on the Partial Dopamine Agonist Branch. *Australas Psychiatry*. 2018;26(1):92-94.
31. Calabrese F, Tarazi FI, Racagni G, Riva MA. The Role of Dopamine D3 Receptors in the Mechanism of Action of Cariprazine. *CNS Spectr*. 2019;23:1-9.
32. Lotterman AC. Psychotherapy Techniques for Patients Diagnosed with Schizophrenia. *Am J Psychother*. 2016;70(1):63-78.
33. Ganguly P1, Soliman A2, Moustafa AA. Holistic Management of Schizophrenia Symptoms Using Pharmacological and Non-pharmacological Treatment. *Front Public Health*. 2018;6:166.
34. Malmberg L, Fenton M, rathbone J. *Cochrane Database Syst Rev* 2001 (pristupljeno 12.04.2019.)  
Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001360/full>
35. Norman L. Keltner EdD, RN Deborah J, Boschini MSN. *Biological Perspectives Electroconvulsive Therapy*. 2009 (pristupljeno 15.04.2019.) Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1744-6163.2009.00203.x>
36. Sanghani SN, Petrides G, Kellner CH. Electroconvulsive Therapy (ECT) in Schizophrenia: a Review of Recent Literature. *Curr Opin Psychiatry*. 2018;31(3):213-222.
37. Coshal S, Jones K, Coverdale J, Livingston R. An Overview of Reviews on the Safety of Electroconvulsive Therapy Administered During Pregnancy. *J Psychiatr Pract*. 2019;25(1):2-6.
38. Dougall N, Maayan N, Soares-Weiser K, McDermott LM, McIntosh A. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) for Schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 (pristupljeno 15.04.2019)  
Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006081.pub2/full>
39. Volavka J, Vevera J. Very Long-term Outcome of Schizophrenia. *Int J Clin Pract*. 2018;72(7):e13094.

## **12. ŽIVOTOPIS**

Rođena sam 29.9.1993. godine u Zagrebu. Završila sam Osnovnu školu Sesvete te pohađala tečajeve engleskog jezika u Narodnom sveučilištu Sesvete. Nakon osnovne škole upisala sam Gimnaziju Sesvete, opći smjer. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2012. godine. Aktivno se služim engleskim jezikom, a tijekom srednje škole učila sam još i njemački jezik.