

Poremećaji spavanja u shizofreniji

Brozić, Kristina

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:105:063307>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-08**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Kristina Brozić

**Poremećaji spavanja u
shizofreniji**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za psihijatriju Vrapče pod vodstvom doc. dr. sc. Miroslava Hercega i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

Mentor rada: doc. dr. sc. Miroslav Herceg

POPIS KORIŠTENIH KRATICA

DSM-5 – *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fifth Edition*

(Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje – peto izdanje)

MKB-10 – Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema, 10. revizija

EEG – *electroencephalography* (elektroencefalografija)

NREM – *non-rapid eye movement* (spori pokreti očiju)

REM – *rapid eye movement* (brzi pokreti očiju)

AASM – *American Academy of Sleep Medicine* (Američka akademija za medicinu spavanja)

SWS – *slow-wave sleep* (sporovalno spavanje)

PTSP – posttraumatski stresni poremećaj

ICSD-3 – *International Classification of Sleep Disorders* (Međunarodna klasifikacija poremećaja spavanja)

PSQI – *Pittsburgh Sleep Quality Index* (Pittsburgh indeks za procjenu kvalitete spavanja)

PSG – *polysomnography* (polisomnografija)

OSA – *obstructive sleep apnea* (opstruktivna apneja u spavanju)

EMG – *electromyography* (elektromiografija)

EOG – *electrooculography* (elektrookulografija)

BMI – *body mass index* (indeks tjelesne mase)

CPAP – *continuous positive airway pressure* (kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima)

RLS – *restless leg syndrome* (sindrom nemirnih nogu)

PLMD – *periodic limb movement disorder* (poremećaj periodičkog pokretanja udova)

NES – *night eating syndrome* (sindrom noćnog jedenja)

CATIE – *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (klinička studija ispitivanja učinkovitosti antipsihotične intervencije)

UHR – *ultra-high risk* (ultra visoko rizično)

ARMS – *at risk mental state* (u rizičnom mentalnom stanju)

QOL – *quality of life* (kvaliteta života)

APCRD – *advanced phase circadian rhythm disruption* (napredna faza poremećaja)

SOL – *sleep onset latency* (latencija uspavlivanja)

5-HT₂ – *5-hydroxytryptamine receptors* (5-hidroksitriptaminski receptori)

KBT – kognitivno-bihevioralna terapija

SADRŽAJ

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD	1
3.1. Shizofrenija	1
3.2. Spavanje i arhitektura spavanja	2
3.3. Poremećaji spavanja	3
4. POREMEĆAJI SPAVANJA U SHIZOFRENIJI	5
4.1. Epidemiologija	5
4.2. Dijagnostika.....	6
4.3. Najčešći poremećaji spavanja.....	8
4.3.1. Insomnija	8
4.3.2. Opstruktivna apneja u spavanju.....	10
4.3.3. Sindrom nemirnih nogu i sindrom periodičnog pokretanja udova	11
4.3.4. Poremećaji cirkadijanog ritma.....	12
4.3.5. Ostali poremećaji spavanja.....	13
4.4. Rane psihoze i poremećaji spavanja.....	13
4.5. Utjecaj poremećaja spavanja na kvalitetu života.....	15
5. ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA SPAVANJE U BOLESNIKA SA SHIZOFRENIJOM	17
5.1. Utjecaj antipsihotika na spavanje	22
6. TERAPIJA POREMEĆAJA SPAVANJA	24
6.1. Specifičnosti terapije u bolesnika sa shizofrenijom	24
6.2. Kognitivno-bihevioralna terapija.....	28
6.3 Farmakološka terapija poremećaja spavanja	32
7. ZAKLJUČAK	35
8. ZAHVALE	37
9. LITERATURA	38
10. ŽIVOTOPIS	41

SAŽETAK

Naslov: Poremećaji spavanja u shizofreniji

Kristina Brozić

Spavanje je normalna, fiziološka manifestacija promijenjenog stanja svijesti i snižene motoričke aktivnosti. Zbog sve veće učestalosti, poremećaji spavanja danas su veliki medicinski i javnozdravstveni problem. Poremećaji spavanja česti su u shizofreniji, no unatoč visokoj pojavnosti ne pripadaju dijagnostičkim kriterijima shizofrenije, nego se radi o popratnim poremećajima koji se često prijavljuju u sklopu osnovne bolesti. Velika učestalost problema sa spavanjem primijećena je u populaciji bolesnika pod rizikom za razvoj psihoze te se oni mogu proučavati kao prediktorni čimbenici tranzicije u psihozu u visoko rizičnih pacijenata ili kao vjerodostojni prediktori relapsa u već dijagnosticiranih bolesnika. Djelomična ili potpuna deprivacija spavanja vodi do ozbiljnih posljedica po psihičko i fizičko zdravlje pojedinca te ima značajan utjecaj na cjelokupnu kvalitetu života. Istraživanja su identificirala dvanaest čimbenika koji imaju najveći utjecaj na spavanje u shizofrenih bolesnika, a to su: okoliš neprikladan za spavanje, nedostatak danje i večernjih aktivnosti, poremećen cirkadijani ritam, bijeg u spavanje, strah od kreveta, noćne more, noćna buđenja, spavanje prekinuto glasovima ili paranoidnim doživljajima, zabrinutost, nuspojave neuroleptika i redukcija hipnotika. Problemima spavanja u shizofreniji treba pristupiti tako da se prvo odredi njihov uzrok, odnosno svi čimbenici koji mogu imati utjecaj na kvalitetu spavanja u pojedinca te ovisno o njima prilagodi terapija. Unatoč tome što su poremećaji spavanja intrinzični dio shizofrenije i dalje ne postoje jasne smjernice koje bi stavile fokus na njihovo liječenje. Trenutačna istraživanja pokazuju veliku korist primjene kognitivno-bihevioralne terapije jer je njenom primjenom uspješno smanjen intenzitet poremećaja spavanja, uz smanjeno odustajanje pacijenata od terapije i smanjene potrebe za korištenjem hipnotika.

Ključne riječi: poremećaji spavanja, shizofrenija, kvaliteta života, terapija

SUMMARY

Title: Sleep disorders in schizophrenia

Kristina Brozić

Sleep is a normal, physiological manifestation of an altered state of consciousness and decreased motor. Due to its increasing incidence, sleep disorders are a major medical and public health problem today. Sleep disorders are common in schizophrenia, but despite their high incidence, they do not belong to the diagnostic criteria of schizophrenia but are concomitant disorders that are often reported as part of the underlying disease. A high incidence of sleep problems has been observed in the population of patients at risk for developing psychosis. They can be considered as predictors of transition to psychosis in high-risk patients or as credible predictors of relapse in already diagnosed patients. Partial or complete sleep deprivation leads to serious consequences for the mental and physical health of the individual and has a significant impact on the overall quality of life. Studies have identified twelve factors that have the greatest impact on sleep in schizophrenic patients, namely: environment unsuitable for sleep, lack of day and evening activities, disturbed circadian rhythm, sleep deprivation, fear of bed, nightmares, night awakenings, sleep interruption voices or paranoid experiences, anxiety, neuroleptic side effects, and hypnotic reduction. Sleep problems in schizophrenia should be approached by first determining their cause, or all the factors that may affect the quality of sleep in an individual, and adjusting therapy accordingly. Despite sleep disorders being a proven intrinsic part of schizophrenia, there are still no clear guidelines to focus on their treatment. Current research shows a great benefit of cognitive-behavioral therapy because its application has successfully reduced the intensity of sleep disorders, and it also significantly reduced the need to use hypnotics.

Key words: sleep disorders, schizophrenia, quality of life, therapy

3. UVOD

3.1. Shizofrenija

Shizofrenija obuhvaća skupinu duševnih poremećaja kojima je zajedničko postojanje različitih kognitivnih, emocionalnih i bihevioralnih disfunkcija. Sam naziv nastao je 1911. godine, a potječe od grčkih riječi *shisos* – rascjep i *phrenos* – um, čime se zapravo ističe simptom rascjepa dijelova ličnosti, tj. mišljenja, emocija i ponašanja koji se javljaju u ovih bolesnika (1). Incidencija je podjednaka u različitim dijelovima svijeta te iznosi oko 1 %, a u Republici Hrvatskoj shizofrenija je, uz mentalne poremećaje uzrokovane alkoholom, vodeća dijagnostička kategorija u ukupnom broju hospitalizacija zbog mentalnih poremećaja (2). Etiologija same bolesti nije u potpunosti razjašnjena. Unatoč tome što specifičan uzrok ostaje nepoznat, dokazana je biološka osnova ove bolesti te su razvijene razne teorije o njenom nastanku koje se međusobno isprepliću i nadopunjuju, pružajući zajedno jasniju sliku o načinu i dinamici njenog razvoja. Iako dokazana, jasna genetička sklonost govori o nasljeđivanju promjena u procesu razvoju mozga, a ne same bolesti (3). Do nastanka kliničke slike bolesti uz genetičku podlogu potrebno je i djelovanje čimbenika okoline odnosno stresora poput sociodemografskog statusa, stresnih životnih događaja, zlouporabe droge te prenatalnih i perinatalnih čimbenika (1,4).

Ne postoji specifičan test za dijagnozu shizofrenije. Unatoč brojnim istraživanjima na područje genetike i neuroslikovnih metoda, nije pronađen određen patognomičan pokazatelj shizofrenije, tako da se dijagnoza bazira na identificiranju ključnih simptoma i eliminacije najvjerojatnijih diferencijalnih uzroka poput zlouporabe droga, neuroloških ili metaboličkih bolesti (3). Trenutačno se koriste dijagnostički kriteriji dviju klasifikacija, Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, 5. izdanje (DSM-5) i Međunarodna klasifikacija bolesti, 10. izdanje (MKB-10). DSM-5 je definirala pet ključnih značajki psihotičnih poremećaja, a to su

sumanutosti, halucinacije, disocirani govor, veoma dezorganizirano ili katatono ponašanje i negativni simptomi, od kojih moraju biti prisutna barem dva u trajanju od šest mjeseci kako bi se dijagnosticirala shizofrenija. MKB-10 je klasifikacija nastala 1992. godine, te je zbog toga DSM-5, koja je nastala 2013. godine, ipak bolje prilagođena današnjem vremenu (5).

Osnovni princip liječenja shizofrenije i srodnih poremećaja sastoji se u integraciji bioloških, psiholoških i socijalnih metoda liječenja sa svrhom reintegracije u društvo. Antipsihotici prve ili druge generacije osnova su farmakološke terapije te njihov odabir i doza ovise o pacijentu, njegovim specifičnim simptomima i potrebama, ali i mogućim nuspojavama. Uz farmakološku, potrebna je i psihološka terapija te potpuna psihosocijalna rehabilitacija kako bi se prevladao hendikep nastao kao posljedica bolesti (1). Unatoč napretku na svim područjima istraživanja shizofrenije, i dalje postoji određena negativna konotacija vezana uz nju, a bolesnici se i dalje nose sa stigmom koja se neraskidivo veže uz ovu dijagnozu.

3.2. Spavanje i arhitektura spavanja

Spavanje definiramo kao privremeni, periodični i ritmični prekid budnosti, tj. kao fiziološku manifestaciju u kojoj je motorička aktivnost snižena, stanje svijesti promijenjeno, a opažanje smanjeno te kao takvo predstavlja kompleksnu i nužnu fiziološku aktivnost koja ima utjecaj na sve aspekte života pojedinca (1,6). Korištenjem elektroencefalograma (EEG) za snimanje električne aktivnosti mozga, otkriveno je da između spavanja i budnosti postoje osnovne razlike u amplitudi i ritmu moždanih valova koje omogućuju definitivno razlikovanje ova dva različita stanja. Razlike u nalazima EEG-a, mišićnom tonusu i uzorcima disanja primijećene su i u samom procesu spavanja, na temelju čega je spavanje podijeljeno na više ciklusa unutar kojih se međusobno izmjenjuju dva osnovna procesa, NREM (*non-rapid eye movement*) i REM (*rapid eye movement*) faze. Ovu osnovnu organizaciju normalnog spavanja nazivamo

arhitekturom spavanja, te ono započinje uglavnom stadijem 1 NREM faze, nakon čega slijede stadiji 2 i 3 te zatim i REM faza sna (6,7).

NREM ili ortodoksno spavanje opisujemo sinkroniziranim EEG kompleksima s karakterističnim vrstama valova, kao što su vretena spavanja, K-kompleksi i visoko voltažni spori valovi. Američka akademija za medicinu spavanja (AASM) podijelila je NREM na 3 stadija. Osnovna je razlika između ovih stadija zapravo dubina spavanja. U prva dva stadija spavanje je plitko i površno te se djelovanjem podražaja osoba može probuditi. Nasuprot tome, stadij 3 predstavlja stadij dubokog spavanja kojeg neke klasifikacije dijele na dva dijela, 3 i 4. Bez obzira na klasifikaciju, za ovaj je stadij karakteristično sporovalno (*slow-wave sleep*, SWS) spavanje. REM ili paradoksno spavanje se javlja periodično kroz cikluse spavanja izmjenjujući se s NREM spavanjem te svaki novi REM ciklus bude dulji od prethodnog. Karakteristike REM spavanja su upravo suprotne od NREM spavanja: nesinkronizirana EEG aktivnost niskih amplituda, javljanje brzih pokreta očiju, smanjen tonus skeletnih i respiratornih mišića te pojava živopisnih snova. Većina odraslih osoba spava dnevno u prosjeku 7,5 do 8,5 sati, od čega NREM zauzima 75 do 80 %, a REM 20 do 25 % ukupnog vremena spavanja. Iako kroz odrastanje dolazi do neminovnih promjena u arhitekturi spavanja te njegova kvaliteta progresivno pada s godinama, kod zdravih, odraslih osoba poslije puberteta koje ne pate od poremećaja spavanja duljina REM spavanja je konstantna (6–8).

3.3. Poremećaji spavanja

Spavanje ima nezamjenjivu ulogu u oporavku ljudskog organizma i svih njegovih funkcija, zbog čega kod deprivacije istog dolazi do ozbiljnih posljedica po psihičko i fizičko zdravlje pojedinca. Iz tog razloga, poremećaji spavanja danas su veliki medicinski i javnozdravstveni problem. Oni su jedni od češćih problema prijavljenih u psihijatriji. U većini su slučajeva samo

simptom koji se prvi primijeti, a ispod kojeg se krije niz drugih poremećaja poput poremećaja raspoloženja, posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP) ili shizofrenije. Pretpostavlja se da 20-40 % odraslih osoba u jednom trenu svojeg života patilo od poremećaja spavanja, a 17 % ih smatra da je njihov problem ozbiljan te primjećuju posljedice deprivacije spavanja u svakodnevnom životu (9). Općenito, ove poremećaje možemo podijeliti na:

1. poremećaje uspavljivanja i održavanja spavanja
2. poremećaje održavanja budnosti ili hipersomnija
3. poremećaje rasporeda budnost-spavanje
4. poremećaje spavanja povezane s pojedinim stadijima spavanja i/ili parcijalnim buđenjem, tzv. hipersomnije

Prema Međunarodnoj klasifikaciji poremećaja spavanja, ICSD-3, dijelimo ih u sedam kategorija:

1. Insomnia – nesanica
2. Sleep-related breathing disorders – teškoće disanja koje utječu na spavanje
3. Cental disorders of hypersomnolence – hipersomnije centralnog podrijetla
4. Circadian rhythm sleep-wake disorders – poremećaji cirkadijanog ritma
5. Parasomnias – parasomnije
6. Sleep-related movement disorders – poremećaji spavanja udruženi s poremećajima pokreta
7. Other sleep disorders – ostali poremećaji spavanja (10)

Najčešće se javlja insomnija odnosno nesanica. Glavni problem nesaničara, kao i ostalih poremećaja spavanja, je njezin utjecaj na svakodnevni život, poput povećanja napetosti i razdražljivosti, javljanja depresivnih simptoma te poremećaja koncentracije. Dugoročno, ona može dovesti do pojave kroničnih zdravstvenih problema, povećanog korištenja zdravstvenih usluga, lijekova i konzumacije alkohola, odsustva s posla te smanjene produktivnosti i povećane

sklonosti nesrećama (6,11). Iako se svi poremećaji spavanja mogu javiti izolirano, većinom se pojavljuju u sklopu drugih kliničkih, posebice psihijatrijskih, entiteta. Istraživanja pokazuju da je najveća prevalencija poremećaja spavanja (40,8 %) primijećena upravo u pacijenata sa psihijatrijskom dijagnozom, a i DSM-5 prepoznaje važnost i međusobnu interaktivnu i dvosmjernu povezanost psihijatrijskih dijagnoza i poremećaja spavanja (12-15). Liječenje ovih poremećaja je kompleksno i multidisciplinarno te je uobičajeno da obuhvaća različite terapijske postupke. Terapija bi prvenstveno trebala biti usmjerena otkrivanju uzroka samog poremećaja spavanja, te prilagođena rješavanju istog. Ona uključuje psihoterapijske i farmakoterapijske postupke i higijenu spavanja te ako je potrebno i suradnju s drugim granama medicine, kao što je kirurgija ako se radi o opstruktivnoj apneji u spavanja (OSA) (1,6).

4. POREMEĆAJI SPAVANJA U SHIZOFRENIJI

4.1. Epidemiologija

Poremećaji spavanja često se javljaju u sklopu raznih duševnih poremećaja, pa tako i psihoza. Pokazalo se da je oko 40 % bolesnika s nesanicom i oko 46 % bolesnika s hipersomnijom u sklopu istraživanja (16) imalo od prije dijagnosticiran psihijatrijski poremećaj, od kojih su se najčešće javljali anksiozni poremećaj, depresija i zloupotreba alkohola i drugih supstanci. Poremećaji spavanja su i dijagnostički kriterij za neke od ovih duševnih poremećaja, kao što su depresija, posttraumatski stresni poremećaj, generalizirani anksiozni poremećaj i poremećaji povezani s zloupotrebom opojnih supstanci (16).

Unatoč visokoj pojavnosti, poremećaji spavanja ne pripadaju dijagnostičkim kriterijima za shizofreniju, nego se radi o popratnim poremećajima koje pacijenti često prijavljuju (6,17). Oni se često pojavljuju u sklopu psihoza, bile one organske ili funkcionalne, no najviše se istraživanja i literature iz tog područja odnosi upravo na shizofreniju kao najčešću funkcionalnu

psihozu. U otprilike 80 % oboljelih od shizofrenije javlja se bar jedan, a nerijetko i više poremećaja spavanja. Prevalencija poremećaja ovisit će o više čimbenika, poput starosti, spola, težini kliničke slike i drugih, a primijećena je i razlika u pojavnosti između akutne i kronične faze bolesti: u akutnoj se poremećaji spavanja javljaju u 81 %, a u kroničnoj u 47 % bolesnika (6).

4.2. Dijagnostika

Za procjenu kvalitete spavanja u istraživanjima se najčešće koriste upitnici koje ispitanici sami ispunjavaju, poput Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale ili STOP-BANG za procjenu opstruktivne apneje u spavanju (OSA). Iako ne pripadaju u dijagnostičke testove, ovi upitnici su korisni jer određuju nužnost daljnje procjene spavanja. Dnevnici spavanja korisna su metoda koja omogućuje osobama s poremećajem spavanja praćenje njihova spavanja iz noći u noć te se smatra zlatnim standardom subjektivne procjene spavanja. Postoje različiti načini na koje se dnevnik može ispunjavati, odnosno različiti podaci koje on može sadržavati, što značajno limitira usporedbu rezultata istraživanja koja se bave poremećajima spavanja. Iz tog se razloga razvila potreba za izradom univerzalnog dnevnika spavanja, prvenstveno za istraživanja, no s ciljem dizajniranja dovoljno općenite strukture dnevnika kako bi bio primjenjiv i u kliničkoj praksi. Dnevnik bi se trebao ispunjavati svaki dan i sadržavati odgovore na pitanja kada je osoba legla u krevet, kada je počela pokušavati zaspati, koliko dugo joj je trebalo da zaspi, koliko puta se budila po noći i koliko dugo su ta buđenja trajala, kada se ujutro probudila, kada se ustala iz kreveta i kako bi ocijenila kvalitetu svog spavanja. S obzirom da je svaka osoba različita, dnevnike bi trebalo prilagoditi njihovim osobnim preferencijama te zapamtiti da je on korisno sredstvo koje nam može pružiti informacije o nekim, ali ne i svim, aspektima spavanja, zbog čega ga uvijek treba koristiti uz druge dijagnostičke metode (18). Za objektivnu procjenu spavanja koriste se drugi dijagnostički alati, poput aktigrafije i

polisomnografije (PSG). Aktigrafija je metoda koja bilježi i analizira aktivnost odnosno pokrete osobe pomoću malih uređaja koji se nose na tijelu. Najčešće se radi o satovima nošenim na nedominantnoj ruci. Dostupni podaci o pouzdanosti i valjanosti aktigrafskih mjerenja sugeriraju da je spavanje procijenjeno na ovaj način relativno konzistentno s rezultatima dobivenim polisomnografijom. Preciznost je uobičajeno značajno smanjena kada se radi o dijagnostici specifičnih poremećaja spavanja, a teško se razlikuju pravo spavanje i stanje takozvane budne neaktivnosti koja je česta u pacijenata sa shizofrenijom. Zbog toga je uloga aktigrafije u kliničkoj dijagnostici ograničena. Ona pruža korisne informacije o ciklusima spavanja i budnosti i samoj kvaliteti spavanja te je prikladna metoda za proučavanje varijacija obrazaca spavanja i praćenje učinka terapije. Unatoč nedostacima, aktigrafija je korisna i financijski isplativija alternativa PSG-u za procjenu spavanja, posebice u istraživačke svrhe (19,20). Kao zlatni standard objektivne procjene spavanja koristi se PSG. PSG istovremeno koristi razne metode, poput elektrofiziološkog mjerenja moždane aktivnosti (EEG), mjerenja aktivnosti mišića (elektromiografija, EMG), pokreta očiju (elektrookulografija, EOG) i drugih, što omogućuje kontinuirano snimanje i praćenje neurofizioloških, kardiopulmonalnih i ostalih fizioloških parametara. Snimanje se odvija kroz nekoliko sati, a optimalno je snimanje tokom cijele noći. Na ovaj način omogućena je procjena različitih varijabli koje definiraju kontinuitet i arhitekturu spavanja te kvalitativna i kvantitativna dokumentacija abnormalnosti spavanja i budnosti, što omogućava otkrivanje i onih poremećaja spavanja kojih pacijenti nisu svjesni (21). Razvoj ovih specifičnih dijagnostičkih alata značajno je pridonio napretku u istraživanju poremećaja spavanja te je u zadnjih šezdesetak godina PSG glavna metoda analize spavanja, ali i glavno dijagnostičko sredstvo u grani medicini koja se bavi proučavanjem spavanja. Nastanak standardiziranih sustava bodovanja specifičnih za faze spavanja bio je iznimno značajan jer je omogućio usporedbu rezultata većeg broja različitih istraživanja (16).

Rezultati PSG istraživanja u pacijenata sa shizofrenijom pokazali su produljeno vrijeme uspavljivanja, smanjeno ukupno vrijeme spavanja i smanjeno kratkovalno spavanje (SWS). Novija su istraživanja potvrdila postojanje produljenog vremena uspavljivanja, smanjenog vremena spavanja te smanjene ukupne kvalitete spavanja, dok se razlika u SWS između pacijenata sa shizofrenijom i kontrola nije primijetila. Kod bolesnika s pozitivnim simptomima shizofrenije (iluzije, halucinacije, poremećaji mišljenja...) zamijećena je povećana latencija uspavljivanja i gustoća REM faze dok je samo spavanje fragmentirano, a dubina spavanja smanjena. U bolesnika s negativnim simptomima poput osjećajne otupjelosti, osiromašenog govora i anhedonije, dolazi do zamjene dana za noći, tako da kod njih prevladava danji umor uz smanjenu dubinu spavanja (6,22,23). Istraživanja provedena u skupinama ljudi koji su već koristili antipsihotičnu terapiju i onih koji ju nikad nisu koristili pokazala su da je početak spavanja i njegovo održavanje poremećeno i u jednih i drugih, što ukazuje na to da poremećaji spavanja nisu izravna posljedica antipsihotične terapije nego intrinzični dio same bolesti (24). Iako se rezultati PSG istraživanja većinom slažu oko pojedinosti promjena u arhitekturi sna, postoje ipak i manje nekonzistencije u samim rezultatima. Moguć uzrok tih nekonzistentnosti mogu biti metodološki nedostaci prisutni u istraživanjima kvalitete spavanja u ovih bolesnika. Neki od mogućih nedostataka su mali uzorak bolesnika, čimbenici zabune poput godina, spola i korištenih lijekova, heterogenost skupina pripisana neuspjehu podjele u skupine koje odgovaraju kliničkom tijeku bolesti i drugi (24).

4.3. Najčešći poremećaji spavanja

4.3.1. Insomnija

Insomnija ili nesаница je pojam koji se često koristi za opis nedovoljno zadovoljavajućeg spavanja. Nekad se ona dijelila na primarne i sekundarne, naglašavajući time kako je

sekundarna nesanica dio kliničke slike nekog drugog poremećaja te ju se ustvari nije promatralo kao zaseban klinički entitet. Brojna su istraživanja ukazala na mnoge propuste ove podjele, od kojih se najznačajnijim pokazalo upravo to da insomnija nastavlja perzistirati unatoč postizanju remisije primarnog poremećaja. Ovo saznanje, uz već poznate informacije o mnogim zajedničkim karakteristikama koje kronične nesanice dijele te teškoće u utvrđivanju prirode i smjera kauzalnosti u slučajevima komorbiditetnih nesanica, dovelo je do napuštanja njihove podjele na primarne i sekundarne. Danas, DSM-5 i ICSD 3 definiraju nesanicu kao poremećaj koji je karakteriziran nezadovoljavajućom kvalitetom i/ili kvantitetom spavanja, a koja traje tijekom duljeg razdoblja (5,6,10).

Insomnija i shizofrenija često se istodobno javljaju: čak 54 % pacijenata sa shizofrenijom imalo je kroničnu insomniju, 30 % ih je imalo subklinički oblik, a samo 16 % njih je bilo zadovoljno kvalitetom svog spavanja (25). Ovako velika učestalost ovog poremećaja spavanja vjerojatno je posljedica disfunkcije dopaminskih D2 receptora. Pretjerana aktivnost ovih receptora u striatumu već je od prije bila povezana s javljanjem pozitivnih simptoma shizofrenije, a istraživanja na životinjskim modelima povezala su ovu aktivnost s pojačanom budnošću koja u konačnici vodi u insomniju (17). U osoba oboljelih od shizofrenije česte su komorbiditetne somatske bolesti kao i korištenje raznih psihostimulansa i ostalih sredstava koje izazivaju ovisnost. Zlouporaba psihostimulansa može također biti odgovorna za nastanak i nesanica i tzv. *rebound* nesanica koje se javljaju nakon prekida uzimanja benzodiazepina ili hipnotika (6). Značajno je istaknuti da su svi antipsihotici barem djelomični antagonisti D2 receptora te su kao takvi efektivni u liječenju pozitivnih simptoma shizofrenije, ali imaju i pozitivan učinak na strukturu spavanja. Unatoč njihovoj efektivnosti, velik broj pacijenata ne pridržava se zadanog režima uzimanja lijekova, a nagli prekid uzimanja terapije također vodi u pogoršanje kvalitete spavanja. Za one pojedince koji imaju nesanicu prije prekida terapije, težina nesanice snažno je povezana s težinom psihotičnih simptoma nakon prekida. Takva otkrića sugeriraju da pacijenti

sa shizofrenijom i poremećajima spavanja imaju veći rizik od razvoja ozbiljnih psihotičnih simptoma nakon prekida uzimanja antipsihotika od onih bez prethodnih poremećaja spavanja (17).

4.3.2. Opstruktivna apneja u spavanju

Dostupni podaci pokazuju da je opstruktivna apneja u spavanju (engl. *Obstructive sleep apnea*, OSA), prisutna u 15-48 % bolesnika koji boluju od shizofrenije te je drugo najčešće patološko stanje respiratornog puta (6). Ako ove podatke usporedimo sa prevalencijom OSA-e u općoj populaciji koja iznosi 3-7,5 % u muškaraca i 2-3 % u žena, možemo zaključiti da su bolesnici oboljeli od shizofrenije u visoko rizičnoj skupini za obolijevanje od ove bolesti (26). Spol, dob, indeks tjelesne mase (BMI) i kronična upotreba antipsihotika svi imaju značajan efekt na pojavu OSA-e. Osobe oboljele od shizofrenije češće su pretile u usporedbi s općom populacijom, djelomično zbog toga što je jedna od češćih nuspojava antipsihotika upravo dobivanje na težini, a djelomično zbog toga što su općenito lošijeg tjelesnog zdravlja. Osim toga, u ovoj je skupini bolesnika česta konzumacija alkohola i cigareta, što se također navodi kao jedan od rizičnih faktora za pojavu OSA-e (17,26). Važnost pravilnog prepoznavanja i liječenja ove bolesti možda se najbolje očituje po podacima iz literature gdje se navodi opis bolesnika sa shizofrenijom i popratnom apnejom u spavanju kod kojih je liječenje kontinuiranim pozitivnim tlakom u dišnim putovima (engl. *Continuous positive airway pressure*, CPAP) rezultiralo smanjenjem psihotičnih simptoma, simptoma depresije i umjerenim kognitivnim poboljšanjem (26). Također, OSA predstavlja jedan od važnijih kardiovaskularnih čimbenika rizika. Dokazano je da ona svojim djelovanjem na simpatički i parasimpatički sustav, indukcijom oksidativnog stresa i aktivacijom upalnih medijatora i trombocita omogućuje olakšani razvoj mnogih kardiovaskularnih bolesti poput arterijske hipertenzije, koronarnih i srčanih bolesti te moždanog udara. Kako je anamneza shizofrenih bolesnika već karakteristično opterećena

brojnim komorbiditetima, OSA predstavlja poremećaj koji se mora na vrijeme uočiti i liječiti (6).

4.3.3. Sindrom nemirnih nogu i sindrom periodičnog pokretanja udova

Sindrom nemirnih nogu (engl. *Restless leg syndrome*, RLS) i sindrom periodičnog pokretanja udova (engl. *Periodic limb movement disorder*, PLMD), su poremećaji pokreta koje karakterizira uznemirujuća želja za pomicanjem nogu i drugih udova dok osoba spava, što u konačnici dovodi do pogoršanja kvalitete spavanja. Procjenjuje se da je prevalencija RLS-a u Europi i Sjedinjenim Američkim Državama između 2 i 29 % u odrasloj populaciji, dok se procijenjena incidencija i prevalencija u skupinama shizofrenih bolesnika kreće između 21 i 48 % (6,17). Osobina je ovih poremećaja javljanje karakterističnog neugodnog osjećaja u nogama, a nekad i u rukama i po cijelom tijelu osim glave. Pojava ovih senzacija prati cirkadijani ritam: započinje u kasnim popodnevnim satima, kada pacijent počinje mirovati i opuštati se te se nastavlja periodično kroz noć i smanjuje pred jutro. Spomenute se senzacije mogu privremeno ublažiti kretanjem, masiranjem ili pomicanjem zahvaćenog uda (6). Za patofiziologiju oba poremećaja značajan je manjak dopamina, a s obzirom da djelotvornost većine antipsihotika leži u njihovoj sposobnosti blokade D2 receptora i smanjenja količine dopamina, zbog njihove uporabe može doći do pojave ili egzacerbacije RLS i PLMD. Pacijenti koji su uz shizofreniju oboljeli i od RLS pokazali su više anksioznih i depresivnih simptoma te veću učestalost poremećaja mišljenja (17). Diferencijalno dijagnostički važno je razlučiti pojavu akatizije od pojave RLS-a i PLMD- a. Akatizija je jedna od nuspojava koja se javlja kao posljedica terapije konvencionalnim antipsihoticima, a ključna je razlika između ovih fenomena to što kod akatizije pojava nemira u nogama traje cijeli dan i ne prati karakteristični cirkadijani ritam te pacijenti nemaju subjektivne smetnje u udovima (6).

4.3.4. Poremećaji cirkadijanog ritma

Cirkadijani ritam ili proces C odgovoran je za dnevni ritam i ponašanje ljudi. On regulira ciklus spavanje – budnost, modulira tjelesnu aktivnost i konzumaciju hrane, a tijekom dana kontrolira tjelesnu temperaturu, tonus mišića, puls i lučenje hormona. Ciklus cirkadijanog ritma određen je neuronskim strukturama unutar hipotalamusa koje funkcioniraju kao svojevrsan biološki sat. On je genetski predodređen na trajanje od 24 sata te se za svoje funkcioniranje koristi informacijama iz okoline o ciklusima izmjene svjetlosti i tame. Najpouzdaniji pokazatelji funkcioniranja cirkadijanog sustava su nam biološke funkcije poput tjelesne temperature i melatonina u plazmi. Za tjelesnu temperaturu, primjerice, znamo da je viša danju nego noću. Za ovaj noćni pad temperature odgovorna je smanjena proizvodnja topline i njen povećani gubitak što zajedno pozitivno utječe na početak i održavanje sna. Nasuprot tome, nekoliko sati prije buđenja tjelesna se temperatura postepeno povisuje, šaljući tako signal koji poremeti spavanje i potiče buđenje, što je samo jedan od primjera koji pokazuje na koji način cirkadijani ritam upravlja procesima ljudskog tijela te ističe njegovu važnost (6,16).

Poremećaje cirkadijanog ritma definiramo kao poremećaje karakterizirane stalnim ili rekurentnim poremećenim obrascem spavanja nastalim zbog promjena cirkadijanog sustava ili neusklađenosti između endogenog cirkadijanog ritma i rasporeda spavanja i budnosti. Na pojavu neusklađenosti utječu životni stil, obrasci ponašanja te prisutnost i intenzitet psihijatrijskih simptoma pojedinca. Također, pokazalo se da dugoročna terapija visokim dozama antipsihotika može negativno utjecati na cirkadijani ritam osobe (17,27). Promjene cirkadijanog ritma u osoba sa shizofrenijom mogu imati značajan utjecaj na njihovo sveukupno funkcioniranje i na njihovu sposobnost održavanja adekvatnih socijalnih kontakata. Poremećeni ciklusi spavanja i budnosti mogu povećati težinu psihotičnih simptoma i prethoditi relapsu psihotičnih epizoda, dok bi terapijska intervencija mogla dovesti do smanjenja težine psihotičnih simptoma (28).

4.3.5. Ostali poremećaji spavanja

Osim nabrojanih, u oboljelih od psihotičnih bolesti mogu se javiti i ostali poremećaji spavanja, poput hipersomnije, narkolepsije, sindroma hranjenja u snu (NES), somnambulizma, noćnih mora i drugih. Prema CATIE studiji (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*) u 24-31 % sudionika primijećena je hipersomnija, odnosno prekomjerno spavanje ili pospanost (6). Hipersomnija je ustvari širok dijagnostički pojam. Ona u sebi uključuje pretjeranu količinu spavanja, pogoršanu kvalitetu budnosti i pojavu inercije spavanja odnosno razdoblja nakon buđenja za vrijeme kojeg je pojedinac naizgled budan, ali ima smanjenu sposobnost funkcioniranja, smanjene motoričke sposobnosti, moguće neprikladno ponašanje te razdoblja kratkotrajne amnezije, što može trajati od nekoliko minuta do nekoliko sati. Iako ovi pojedinci znaju spavati i više od devet sati u komadu, njihovo spavanje nije dovoljno okrepljujuće, te ga prati teško jutarnje buđenje. Pojedinac se tijekom dana bori protiv potrebe za spavanjem što doprinosi smanjenoj učinkovitosti i koncentraciji. Ovakvo smanjenje produktivnosti može rezultirati teškoćama u izvršavanju dnevnih obaveza, a može biti i opasno i za pojedinca i za njegovu okolinu (5).

Noćne more često se javljaju zajedno sa insomnijom, a neke studije ističu da je i do 55 % ispitanika oboljelih od shizofrenije imalo noćne more, što je puno više od prevalencije od 0,9-6,8 % u općoj populaciji. One su karakterizirane naglim buđenjem u REM fazi spavanja uz sjećanje na uznemirujući događaj koji se dogodio u snovima. Češća pojava noćnih mora utječe na kvalitetu i učinkovitost spavanja i sna, što za posljedicu ima, kao i ostali poremećaji spavanja, pogoršanje deluzija, depresivnih i anksioznih simptoma te povećanje rizika suicida (29).

4.4. Rane psihoze i poremećaji spavanja

Teškoće spavanja danas su prepoznate kao dio kliničke slike shizofrenije te se pridaje veliki značaj njihovom istraživanju i boljem razumijevanju, no većina se istraživanja bazira na proučavanju osoba koje već dulje vrijeme imaju dijagnozu shizofrenije, dok se manje pažnje posvetilo istraživanju pojave poremećaja spavanja u ranim fazama bolesti ili kod osoba koje su doživjele samo jednu psihotičnu epizodu (30). Prve psihotične epizode uobičajeno se javljaju u adolescenciji ili u ranom odraslom razdoblju, a pokazalo se da će čak 80 % osoba doživjeti još jednu epizodu u razdoblju od pet godina. Upravo je ovaj period ključan za razvoj neuralnih struktura te emocionalni i kognitivni razvoj, zbog čega razvoj shizofrenije kao kronične i izrazito iscrpljujuće bolesti dovodi do zastoja u ovom procesu razvoju mozga. Kako bi se smanjio utjecaj ove bolesti na obiteljske, ekonomske, socijalne i zdravstvene sfere života pojedinaca potrebno je osmisliti adekvatne preventivne strategije borbe protiv bolesti. Fokus djelovanja trebao bi biti razvitak efektivnog tretmana za liječenje ranijih stadija bolesti i identifikacija ključnih rizičnih faktora za početak ili relaps psihotične epizode. Razvitak ovakvih strategija implicirao bi znanje o procesu razvoja iz zdravog u bolesno stanje, tj. prepoznavanje prodromalnog stadija bolesti i načina na koji on utječe na težinu kliničke slike (28,30).

Prodromalnu fazu definiramo kao epizodu koja prethodi pojavi psihotične, a karakterizirana je smanjenom pozornošću i motivacijom, osjećajima depresije, anksioznosti, sumnjičavosti, socijalnim povlačenjem i poremećajima spavanja. Osobe u ovom stadiju smatra se „ultra visoko rizičnima“ (engl. *Ultra-high risk*, UHR) ili „u rizičnom mentalnom stanju“ (engl. *At risk mental state*, ARMS) za razvoj kroničnog psihotičnog poremećaja (30). U daljnjim se istraživanjima naglasak stavio upravo na poremećaje spavanja s obzirom da su prepoznati kao potencijalni egzacerbirajući faktor nastanka i održavanja bolesti te kao potencijalna meta terapije. Poremećaji spavanja često se javljaju u UHR i ARMS populaciji, ili kao subjektivan doživljaj bolesnika ili kao objektivan nalaz potvrđen PSG-om. Otprilike 21-100 % UHR i ARMS

ispitanika prijavio je umjeren ili težak poremećaj spavanja u prodromalnoj fazi razvoja bolesti. Za ovako širok raspon odgovorni su mali uzorci ispitanika te ostale spomenute metodološke greške. Unatoč tome, možemo zaključiti da je učestalost poremećaja spavanja u ranim psihozama prilično visoka te predstavlja značajan problem. (30,31). Najčešće prijavljeni problemi bili su problemi uspavljivanja, održavanja spavanja, noćne more, promjene cirkadijanog ritma te pojava danje pospanosti, a ove pritužbe iznosili su sami bolesnici ili članovi njihovih obitelji (6). Za kompletnu obradu ove problematike trebalo bi kombinirati standardizirane upitnike za samoprocjenu kvalitete spavanja sa nalazima PSG-a.

Iako se u istraživanjima pokazala nekonzistentnost PSG nalaza, ono što možemo zaključiti je da je u usporedbi s kontrolom, u grupi osoba pod povećanim rizikom za razvoj psihoze primijećeno kašnjenje početka spavanja kao i kašnjenje početka REM faze spavanja i puno kraće vrijeme provedeno u NREM stadiju 3, odnosno stadiju dubokog spavanja. Ako usporedimo dio populacije koja nema dijagnosticiran poremećaj spavanja sa dijelom koji ima, vidjet ćemo da je u grupi sa poremećajem zamijećena prisutnost klinički težih oblika psihotičnih poremećaja, odnosno ozbiljnijih oblika paranoje, halucinacija i kognitivne dezorganizacije, bez utjecaja na pojavu osjećaja grandioznosti u bolesnika. Pojedinci s dijagnozom bar jednog poremećaja spavanja imali su pojačane simptome anksioznosti i depresije te je u njih primijećena i niža samoprijavljena kvaliteta života i češće su se javljale suicidalne ideje i misli (32).

Na temelju svih navedenih podataka, može se zaključiti da su smetnje spavanja vrlo čest simptom kod osoba pod rizikom od psihoze u prodromalnoj fazi bolesti. Ovdje nam se pruža mogućnost preventivnog djelovanja – ako poremećaje spavanja počnemo proučavati kao prediktorne čimbenike tranzicije u psihozu mogli bi se približiti shvaćanju patofiziologije razvoja psihoza (6).

4.5. Utjecaj poremećaja spavanja na kvalitetu života

Prema dostupnim podacima možemo zaključiti da je povezanost psihotičnog stanja u shizofreniji i poremećaja spavanja dvosmjernan, pri čemu oni međusobno facilitiraju jedni druge. Spavanje je po noći pogoršano djelovanjem pozitivnih simptoma, a na njega utječu i snižene razine dnevnog funkcioniranja, izloženosti danjem svjetlu i smanjena aktivnost, što potencijalno vodi u začarani krug između lošeg spavanja, pogoršanja simptoma i otežanog dnevnog funkcioniranja (6,30). Kod osoba u kojih je prisutna djelomična ili potpuna deprivacija spavanja, mogu se brzo primijetiti ozbiljne negativne posljedice po psihičko i fizičko zdravlje te osobe. Kod deprivacije površnih non-REM faza spavanja u početku se ne vide značajnije promjene, te se smatra da se ona bolje podnosi od deprivacije dubokih non-REM i REM faza spavanja. Dulja deprivacija površinskih faza spavanja vodi do pojave umora, slabije koncentracije, promjena raspoloženja te otežane koordinacije pokreta, dok kod deprivacije dubljih faza spavanja već kroz par dana dolazi do nastupa konfuzije, dezorijentiranosti, raznih psihotičnih fenomena poput halucinacija i sumanutosti i raznih tjelesnih promjena kao što su povišenje tlaka, glavobolja i nistagmus. Sve to navodi nas na zaključak da se problemi sa spavanjem negativno reflektiraju na sva područja svakodnevnog života i funkcioniranja (6).

Kako bi se preciznije odredila veličina utjecaja koju poremećaji spavanja imaju na život bolesnika, korisno je koristiti procjenu kvalitete života (engl. *Quality Of Life*, QOL). Iako ne postoji univerzalna definicija koja jasno govori koji sve čimbenici određuju i utječu na kvalitetu života, većinom se istraživanja slažu da QOL obuhvaća nespecifičnu percepciju svih aspekata koji određuju individualno postojanje, pokazatelje subjektivne dobrobiti i zadovoljstva i dimenziju mentalnog zdravlja. Pomoću njega procjenjuje se život kao cjelina, zasnovan na ravnoteži između individualnih potreba i želja. Loša kvaliteta spavanja jedan je od faktora koji se povezuje s lošijom kvalitetom života kako u općoj, tako i u populaciji oboljelih od težih, kroničnih bolesti poput kardijalnih, plućnih i duševnih bolesnika (33).

Utjecaj nesanice kao predstavnika poremećaja spavanja koji se najčešće javlja na QOL može biti jako izražen i značajan te utjecati na različite aspekte života. Sama bolesnikova percepcija o vlastitom zdravstvenom stanju uobičajeno je izrazito narušena i negativna, a češće se javljaju nuspojave lijekova, odnosno antipsihotične terapije, što može biti povezano s pogoršanjem anksioznih i depresivnih simptoma u bolesnika. Uz to, s insomnijom je povezana i pojava boli koja često bude nespecifična (33,34). Pojavljivanje i progresija anksioznih i depresivnih simptoma ima prediktivnu vrijednost za razvoj kroničnog oblika insomnije. U bolesnika s kroničnom nesanicom karakteristično je javljanje problema koji uz njihovo zdravlje zahvaćaju i njihove sposobnosti nužne za optimalno funkcioniranje, poput obavljanja svakodnevnih obaveza ili sudjelovanja u aktivnostima društva. Česta pojava poremećaja u kognitivnom i emocionalnom funkcioniranju vezana uz insomniju utječe na njihove socijalne i radne odnose, dovodeći do čestog izostajanja s posla i problema na radnom mjestu. Djelovanje svih nabrojanih faktora ima negativnu terapijsku vrijednost te djeluje kao prepreka napretku pacijenata oboljelih od shizofrenije u njihovoj prilagodbi na izazove svakodnevnog života (34).

5. ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA SPAVANJE U BOLESNIKA SA SHIZOFRENIJOM

Poremećaji spavanja su, kao što je već utvrđeno, česti u pacijenata sa shizofrenijom te pacijenti nerijetko traže pomoć u svladavanju istih. Problemima spavanja treba pristupiti tako da prvo pokušamo naći njihov uzrok, a onda ovisno o njemu prilagoditi liječenje. Postoje razni čimbenici koji mogu djelovati na spavanje, kako u općoj populaciji tako i u populaciji bolesnika sa shizofrenijom. Kroz kliničku praksu i provedbu raznih istraživanja, identificirano je dvanaest čimbenika za koje se pokazalo da imaju najveći utjecaj na spavanje u shizofrenih bolesnika, a to su: okoliš neprikladan za spavanje, nedostatak danje i večernjih aktivnosti, poremećen

cirkadijani ritam, bijeg u spavanje, strah od kreveta, noćne more, noćna buđenja, spavanje prekinuto glasovima ili paranoidnim doživljajima, zabrinutost, nuspojave neuroleptika i redukcija hipnotika (6,35).

1. Okoliš neprikladan za spavanje

Okoliš u kojem osoba spava ima velik utjecaj na poticanje ili ometanje spavanja. Velik broj bolesnika sa shizofrenijom ne spava u prikladnom okolišu. Često spavaju u sobi s previše svjetla ili previše buke, na neudobnom krevetu ili dijele prostor za spavanje s više ljudi koji možda imaju različit dnevno/noćni ritam od njih, a neki niti nemaju krevet nego za spavanje koriste kauč. Ovo može biti posljedica lošijeg ekonomskog stanja bolesnika, ali i intrizični dio njihove bolesti. Iako naizgled manje važan faktor, adekvatan okoliš za spavanje važan je temelj boljeg spavanja (6,35).

2. Nedostatak danje aktivnosti

Manjak danje aktivnosti uobičajena je karakteristika oboljelih od shizofrenije. Inaktivnost može biti posljedica danjeg umora zbog noćne insomnije ili nedostatka planiranih dnevnih aktivnosti, što je uzrok razvoja nedostatka motivacije za jutarnjim izlaskom iz kreveta, čestim odmorima i spavanjem tijekom dana te razvoja lošeg općeg raspoloženja. Dnevne aktivnosti u prirodi izlažu ljudski organizam svjetlosti intenziteta i do 10 000 luksa te se takvim aktivnostima na otvorenom poboljšava održavanje normalnog cirkadijanog ritma. Usporedbe radi, jačina prosječnog sobnog svjetla je između 50 i 500 luksa, zbog čega zadržavanje u zatvorenom, dugo ležanje u krevetu i prerani odlazak na spavanje uzrokuju poremećaj ritma i hipersomniju. Zaključno možemo reći da nedostatak danje aktivnosti reducira želju za spavanjem po noći, remeti odnos krevet-spavanje i pridonosi lošijem raspoloženju (35).

3. Nedostatak večernjih aktivnosti

Nedostatak večernjih aktivnosti, poput druženja i ostalih socijalnih djelatnosti često rezultira ranijim odlaskom bolesnika u krevet. Osobe u tom trenu uglavnom nisu spremne na spavanje

te leže budne i po nekoliko sati u krevetu. Na taj način dolazi do povezivanja kreveta s nemogućnošću spavanja i insomnija se pogoršava (35). Osim toga, javlja se i pojava pomicanja cirkadijanog ritma, takozvani pomak faze spavanja unaprijed (engl. *Advanced phase circadian rhythm disruption*, APCRD), što znači da će se osobe s vremenom prilagoditi na ranije ležanje u krevet te će ranije odlaziti na spavanje, ali se i prerano buditi ujutro (6).

4. Poremećen cirkadijani ritam

Poremećaji cirkadijanog ritma česti su u osoba sa shizofrenijom. U njih se nerijetko primjećuju izmjene faza nespavanja s fazama hipersomnije. Nije neuobičajeno da pacijenti koriste dulje spavanje kao način nošenja s neugodnim simptomima psihotičnih epizoda, s obzirom na dokazanu povezanost lošijeg i nedostatnog spavanja s razvojem psihoza. Hipersomnija će s vremenom neupitno dovesti do pojave upravo suprotnog: predugo spavanje jednog dana rezultira nespavanjem idućeg zbog redukcije potrebe za istim, što u kombinaciji s mnogim nezdravim navikama, poput nekvalitetne prehrane i konzumacije kofeina i nikotina može poremetiti rad „unutarnjeg sata“ svake osobe i poremetiti cikluse spavanja – budnosti. Ovi poremećaji su važna kategorija poremećaja spavanja te je njihov ispravak, odnosno ponovno „podešavanje“ cirkadijanog ritma složen proces čije provođenje može potrajati (17,35).

5. Bijeg u spavanje

Deluzije i halucinacije jedno su od osnovnih obilježja shizofrenije (5). San može pružiti potreban predah od ovakvih neugodnih doživljaja. To uobičajeno završava jednim od dva načina: ako osoba pokuša zaspati u vrijeme kada nije spremna na spavanje, ona će satima ležati budna bez odvrćanja psihotičnih simptoma što će dovesti do rasta njenih frustracija i očajja, dok će osobama koje uspiju zaspati spavanje postati instrument bijega od psihotičnih doživljaja te će ih ta strategija dovesti do razvoja hipersomnije. Veći dio dana proveden spavajući znači propuštanje mogućnosti za razvoj socijalnih i ostalih dnevnih društvenih

aktivnosti te povećava već prisutne osjećaje izolacije, beznađa i umora. Oslanjanje na spavanje kao na način bijega od psihotičnih epizoda dugoročno ima neželjen učinak jer mijenja strukturu i kvalitetu spavanja čime se psihotični simptomi ne smiruju nego – upravo suprotno – pogoršavaju (35).

6. Strah od kreveta

Krevet može biti povezan s mnogim neugodnim doživljajima u shizofrenih pacijenata.

On bi trebao biti mjesto povezano sa spavanjem, no mnogi ga pacijenti povezuju s nemogućnošću da zaspu i sa pojavom neugodnih psihotičnih epizoda. Krevet na taj način postaje mjesto kojeg se boje i koje izbjegavaju, a njegovo izbjegavanje rezultira poremećenim spavanjem. Neki od njih mogu imati iskustva s fizičkim sputavanjem u bolnicama te povezivati krevet sa strahom od napada, noćnih mora ili čak smrti. S obzirom na različitu etiologiju straha od kreveta, potrebno je identificirati što se nalazi u njegovoj podlozi kako bi se mogao odabrati prikladan oblik terapije (6,35).

7. Noćne more

Noćne more su česta pojava u oboljelih od shizofrenije: procjenjuje se da čak do 55 % oboljelih prijavljuje noćne more na tjednoj bazi. Posebice uznemirujuće noćne more pozitivno koreliraju s deluzijama, anksioznošću, stresom i teškoćama u svakodnevnom životu (29). Noćne se more češće javljaju za vrijeme REM faza spavanja, a kako se duljina REM faza povećava s duljinom spavanja, veća je vjerojatnost pojave uznemirujućih snova kod osoba s hipersomnijom, ali se oni mogu pojaviti i kao nuspojava djelovanja nekih psihijatrijskih lijekova, poput antidepresiva (6).

8. Noćna buđenja

Kraća buđenja svakih 60 do 90 minuta mogu biti normalan dio ciklusa spavanja. Kod pacijenata sa shizofrenijom karakteristično je javljanje niza neobičnih i neugodnih doživljaja nakon faza noćnih buđenja. Neka od tih iskustava mogu biti hipnogogne i hipnopompne

halucinacije, noćna panika i pojava depersonalizacije nakon buđenja, kada pacijenti imaju dojam da njihov život nije njihov te da su oni zapravo druge osobe (35).

9. Spavanje prekinuto glasovima ili paranoidnim doživljavanjima

Psihotični su doživljaji osnovna obilježja shizofrenije, te mogu imati izravan utjecaj na kvalitetu i arhitekturu spavanja. Glasovi koje osobe čuju mogu prijetiti da će ih ozlijediti ili ubiti ako zaspu, a pokoravanje tim glasovima, odnosno pokušaj izbjegavanja ili ograničavanja spavanja, rezultira odgođenim početkom spavanja, fragmentiranim spavanjem i pretjeranim noćnim buđenjem. S druge strane, glasovi mogu i zapovijedati pacijentima da zaspu, što vodi do pomaka faze spavanja, tj. pojave APCRD-a (35). Naravno, moguće su mnoge druge opcije i varijacije psihotičnih doživljaja kojima je zajedničko da prekidaju spavanje i izravno dovode do razvoja pojačane zabrinutosti i straha od kreveta (6).

10. Zabrinutost

Redovito se u shizofrenih bolesnika pojavljuju razne paranoidne i sumanute ideje, da ih netko prati, upravlja njihovim ponašanjem ili ih na bilo koji način želi povrijediti i poniziti. Ovakve deluzije uzrokuju povećanu zabrinutost tih bolesnika te im onemogućuju kvalitetno i neprekinuto spavanje (1). Možemo zaključiti da se kod shizofrenih osoba briga, odnosno zabrinutost, uobičajeno odnosi na strah od pojave psihotičnih iskustava, a rjeđe na negativne učinke koje nesanica ima na dnevno funkcioniranje u bolesnika. Na dnevne učinke nesаницe (35).

11. Nuspojave neuroleptika

Kod pacijenata na antipsihotičnoj terapiji često kao nuspojava djelovanja lijekova može doći do razvoja sedativnog učinka, što je posebice izraženo u antipsihotika novije generacije. Ovakav učinak u agitiranih bolesnika djeluje terapijski, ali u dugotrajnoj terapiji može biti neugodna nuspojava i dovesti do problema sa spavanjem (1). Posebnu pozornost treba obratiti kod diferencijalne dijagnostike specifičnih poremećaja spavanja kao što su RLS,

poremećaji disanja, sindrom noćnog jedenja, somnambulizam i poremećaj ritma budnost – spavanje, jer se ovi sindromi mogu javiti kao nuspojava antipsihotika te ih je potrebno međusobno razlikovati (6).

12. Redukcija hipnotika

Hipnotici su lijekovi koji djeluju tako da olakšavaju uspavljivanje i omogućuju spavanje, a nerijetko se prepisuju u kombinaciji s antipsihoticima. Kod njihova učestalog korištenja poznata je i zabilježena pojava razvoja tolerancije i *rebound* fenomena. *Rebound* nesanica javlja se nakon prekida uzimanja hipnotika, no ona je ipak prolazna jer se pokazalo da prekid njihova uzimanja dovodi do dugoročnog poboljšanja spavanja (1,6). Iz tog razloga, hipnotici bi se uvijek trebali koristiti s oprezom, posebice kada se uzimaju u kombinaciji s ostalim lijekovima te je njihove doze uvijek potrebno individualno prilagoditi.

Za kvalitetno spavanje potrebno je identificirati ove i ostale čimbenike koji mogu imati utjecaj na spavanje te pokušati ukloniti njihovo djelovanje. Rijetko će samo jedan izolirani čimbenik biti odgovoran za lošu kvalitetu spavanja. Loše je spavanje skup djelovanja različitih čimbenika i prilika te ih uvijek moramo promatrati u cjelokupnom kontekstu: pojava noćnih mora ili glasovima prekinuto spavanje povećavaju učestalost noćnih buđenja, što pak uvjetuje pojavu zabrinutosti i razvoja straha od kreveta. Ovaj nam primjer na jednostavan način ilustrira međudjelovanje ovih čimbenika i u isto vrijeme ističe važnost pravilne dijagnostike kojom bi ih sve uspješno identificirali. Svaka bi uspješna terapija trebala svoje područje djelovanja prilagoditi ovisno o čimbeniku ili čimbenicima koji narušavaju spavanje osoba sa shizofrenijom (35).

5.1. Utjecaj antipsihotika na spavanje

Antipsihotici su skupina lijekova različite kemijske strukture koji djelovanjem putem različitih mehanizama dovode do reorganizacije dezorganiziranih psihičkih struktura i omogućuju povratak bolesnika u stvarnost. Možemo ih podijeliti ovisno o kemijskoj strukturi, farmakološkom profilu ili kliničkim svojstvima, a najčešće se koristi podjela na tipične i atipične. Osnovna je razlika zapravo u mehanizmu djelovanja: tipični (klorpromazin, haloperidol, flufenazin...) imaju veliki afinitet za dopaminergičke receptore u nigrostrijatalnom sustavu dok atipični (klozapin, risperidon, kvetiapin...) selektivno veći afinitet pokazuju za mezolimbicke dopaminergičke receptore i 5-HT₂ serotoninergičke receptore (1). Neovisno o kojoj se skupini antipsihotika radi, pokazalo se da oni imaju nedvojbenu utjecaj na spavanje. Obje se skupine povezuju s povećanjem ukupnog vremena spavanja i poboljšanja sveukupne učinkovitosti spavanja. Ovaj pozitivan efekt postižu ostvarivanjem povoljnog učinka na održavanje strukture spavanja, a manje djelovanjem na samo olakšavanje spavanja. No, zbog interferencije s neurotransitorskim sustavom mogu uzrokovati i poremećaje regulacije spavanja i budnosti te dovesti i do problema spavanja, od kojih se svojom važnošću i učestalošću najviše ističe pojava sedacije (6). Umor, nedostatak energije i pojava danje pospanosti uobičajene su karakteristike osoba sa poremećajima spavanja i shizofrenijom što se također može pripisati nuspojavama lijekova (35). Tipični, odnosno klasični antipsihotici djeluju pretežno smanjujući fazu uspjavanja i noćna buđenja, povećavajući na taj način kvalitetu i dužinu spavanja. Svojim visoko potentnim antipsihotičnim učinkom i razrješavanjem stresne psihotične simptomatike djeluju i na posredno poboljšanje kvalitete spavanja. Većina antipsihotika ove skupine povećava REM latenciju, dok pokazuju mali ili nikakav učinak na ostale faze spavanja. S druge strane, pojava nuspojava poput sedacije može dodatno pogoršati probleme sa spavanjem, a prekid terapije antipsihoticima povezan je s kompletnom promjenom strukture spavanja i pogoršanjem njegove kvalitete. Zbog toga treba obratiti pozornost na to koji se lijekovi prepisuju: promazin i levopromazin imaju puno jače hipnotičko djelovanje od

na primjer haloperidola ili flufenazina. Također, zbog djelovanja na različite neurotransmitske sustave nužno je pratiti i postoji li međudjelovanje antipsihotika i drugih lijekova koje osoba uzima, poput antidepresiva i anksiolitika kako bi se optimizirao utjecaj na ritam budnosti i spavanja. Atipični antipsihotici uz djelovanje na smanjenje faze uspjavanja i noćnih buđenja, učinak ostvaruju i facilitacijom SWS-a i inhibicijom REM spavanja. Oni pokazuju relativno uravnotežen učinak na povećanje kontinuiteta spavanja, s individualno različitim djelovanjem na različite parametre spavanja. I ovdje je sedacija najčešći neželjeni učinak, a najviše je izražena kod klopazina (6).

6. TERAPIJA POREMEĆAJA SPAVANJA

6.1. Specifičnosti terapije u bolesnika sa shizofrenijom

Problemi sa spavanjem dokazani su intrinzični dio shizofrenije. Pojavljuju se u svim fazama bolesti, a pokazali su se i kao vjerodostojni prediktori relapsa i prelaska iz visoko rizičnog stanja u psihozu. Također, njihova je pojava povezana s razvojem mnogih nepovoljnih ishoda, poput pogoršanja psihotičnih simptoma, slabijeg funkcioniranja, lošijeg pridržavanja terapijskih intervencija, razvoja kognitivnih oštećenja, depresije te smanjenja ukupne kvalitete života. Unatoč tome, i dalje ne postoje jasne smjernice za terapiju shizofrenije koje fokus stavljaju i na tretman poremećaja spavanja, odnosno koje bi preporučile tretiranje poremećaja spavanja kao samostalne kategorije unutar shizofrenije te njihovo liječenje uskladile sa smjernicama navedenim u DSM-5. Nedostatak takvih smjernica posljedica je malog broja istraživanja koja se bave tematikom poremećaja spavanja u bolesnika sa shizofrenijom. Jedan od mogućih uzroka toga su prepreke, neke pretpostavljene, neke realne, koje se javljaju kod pokušaja liječenja (36,37). Općenito, najčešće prijavljene prepreke u liječenju ovih poremećaja možemo podijeliti u tri kategorije: probleme povezane sa zdravstvenim djelatnicima, probleme povezane

s pacijentima i probleme povezane s tretmanom i terapijskim opcijama. Sa strane zdravstvenih djelatnika, najčešće su zablude bile da je liječenje poremećaja spavanja zahtjevno, da zahtjeva velike resurse i puno vremena, a da je u stvari refrakterno na terapiju (6,36). Uz to, ispostavilo se i da zdravstveni djelatnici nisu uvijek bili adekvatno educirani te je problem predstavljao njihov nedostatak znanja o pravilnoj procjeni i liječenju poremećaja spavanja. Iako se većina slaže oko važnosti, raširenosti i kompleksnosti poremećaja, strukturirana i pravilna procjena istih se rijetko primjenjuje. Kao najčešća metoda dijagnostike koristi se neformalni razgovor s pacijentom. No, istraživanja pokazuju da samo oko 56 % pacijenata sa shizofrenijom može točno procijeniti svoje probleme sa spavanjem. Stoga, oslanjanjem isključivo na razgovor kao dijagnostički alat propuštaju se dijagnosticirati drugi poremećaji spavanja kod kojih je potrebna opsežnija obrada za postavljanje konačne dijagnoze, kao u slučaju OSA-e za koju je potrebno napraviti i PSG nalaz. Na taj se način također propušta i identifikacija čimbenika koji utječu na spavanje i mogućih medicinskih stanja koja mogu biti u podlozi poremećaja spavanja ili nastati kao njihova posljedica (36). Zaključno, možemo reći da je pravilna dijagnostika važna jer je ona prvi korak prema pravilnom liječenju. Sa strane pacijenata, prepreke u liječenju predstavljali su nepridržavanje zadane terapije, manjak uvida u bolest i manjak motivacije za liječenjem, dok je kod samog tretmana najveći problem bio nedovoljno postavljen fokus na spavanje i pojava nuspojava lijekova, često korištenih kao prva i jedina linija terapije. Iako naizgled prihvaćeni kao problemi u sklopu osnovne bolesti i time teško premostivi, pokazalo se da problemi koje pacijenti primjećuju nisu uvijek takvi te da ih je pravilnom terapijom moguće regulirati. Manjak uvida u simptome bolesti karakteristika je shizofrenije, no mnogi pacijenti zapravo imaju uvid u svoje probleme sa spavanjem te im je poboljšanje spavanja jedan od važnijih terapijskih ciljeva. Nadalje, nedostatak motivacije moguća je posljedica vjerovanja da promjena nabolje nije moguća, a ne rezultat mišljenja da je terapija spavanja nevažna. Liječenje poremećaja spavanja, osim što olakšava spavanje i pozitivno djeluje na ostale aspekte

života, ima i važnu ulogu u smanjenju pojave sumanutosti i halucinacija, odnosno značajno olakšava psihotične simptome bolesti. Iako postoji malo istraživanja liječenja poremećaja spavanja specifično u kategoriji shizofrenih pacijenata, utvrđeno je da je njihovo liječenje primjenjivo, izvedivo i isplativo u ovih pacijenata te bi se trebalo uvesti kao dio osnovne zdravstvene skrbi o mentalnom zdravlju bolesnika (35,36).

Farmakološke metode te edukacija o pravilnoj higijeni spavanja najčešće su korištene metode u liječenju poremećaja spavanja. Iako se edukacija o pravilnoj higijeni spavanja i njeno primjenjivanje pokazalo kao dobra metoda u liječenju izolirane insomnije, kod pacijenata sa shizofrenijom i onih s težim oblicima kronične nesanice ima ograničenu djelotvornost. Higijena spavanja usmjerena je na promicanje zdravstvenih navika i modifikaciju okolišnih čimbenika koji mogu djelovati na spavanje kako bi se postigla pacijentova svjesnost o njima te postiglo bolje spavanje (6). No, kod pacijenata sa shizofrenijom okolišni čimbenici, iako bitni, rjeđi su uzroci insomnije – pacijenti redovito ističu psihotične simptome kao uzrok njihovih problema spavanja, što čini higijenu spavanja kao monoterapiju neprikladnom u ovoj populaciji. Od farmakoloških metoda koriste se razni preparati, poput hipnotika, antipsihotika, antihistaminika, melatonina i drugih. Njihov glavni učinak je postizanje sedacije u pacijenata, što nije poželjna pojava u svim slučajevima. Kod nekih od najčešćih poremećaja u ovoj populaciji, poput hipersomnije i poremećaja cirkadijanog ritma, postizanje sedacije neće dovesti do postizanja željenog terapijskog efekta. Lijekovi su se pokazali djelotvorni u akutnim fazama poremećaja, dok su dugotrajno izazivali više problema nego koristi (36).

Za liječenje insomnije se kao prva linija terapije u odraslih osoba preporučuje primjena kognitivno-bihevioralne terapije (KBT). Lijekovi bi se trebali primjenjivati po potrebi, uz opreznu odluku o ukupnoj isplativosti lijeka i obraćanje pažnje na nuspojave. Ove smjernice osmišljene su za liječenje odraslih osoba bez komorbiditeta, što znači da bi u slučaju shizofrenih bolesnika terapiju trebalo prilagoditi, odnosno osmisliti smjernice koje bi se osvrnule na

specifične probleme ove populacije (38). Posljednjih je godina zabilježen razvoj kognitivno-bihevioralnog pristupa liječenju prilagođenog pacijentima s psihotičnim poremećajima. Korištenjem ovakvog pristupa zamijećena su brojna pozitivna iskustva: u UHR i ARMS populaciji, u pacijenata s trajnim psihotičnim poremećajima i pacijenata s akutnim epizodama bipolarnih i psihotičnih poremećaja došlo je do poboljšanja insomnije, a primijećena je i smanjena pojava noćnih mora i ranije otpuštanje liječenih bolesnika s akutnih odjela u odnosu s onima koji nisu liječeni KBT-om. Poboljšanje stanja spavanja kod shizofrenih pacijenata dovodi do poboljšanja na individualnoj razini, povećavajući kvalitetu života pacijenata, no korist postoji i na razini društva, prvenstveno u smislu smanjenja troškova liječenja, ali i povećanja radne sposobnosti ove populacije. Iz tog bi razloga ažuriranje kliničkih smjernica za liječenje psihotičnih poremećaja tako da uključuju preporuke za procjenu i liječenje poremećaja spavanja trebao biti jedan od glavnih prioriteta unaprjeđenja mentalnog zdravlja bolesnika sa shizofrenijom. Nove bi preporuke naglasile potrebu zdravstvenih djelatnika za stjecanjem znanja o poremećajima spavanja i njihovu liječenju, ali i smanjile upotrebu potencijalno štetnih ili neučinkovitih intervencija što bi u konačnici povećalo primjenu učinkovitih tretmana u korist pacijenata. Identificirane su i ključne točke koje treba revidirati i na kojima treba dodatno raditi kako bi se terapija poremećaja spavanja unaprijedila za pacijente ove populacije:

1. Poremećaje spavanja treba tretirati kao samostalne entitete u kontekstu psihoze
2. Procjena poremećaja treba uključivati korištenje specifičnih dijagnostičkih alata, poput vođenja dnevnika spavanja, aktigrafije, upitnika za procjenu spavanja i PSG-a, kako bi se omogućila identifikacija specifičnih kategorija poremećaja spavanja
3. Različiti poremećaji spavanja zahtijevaju različitu terapiju – korištenje samo općenitih terapijskih opcija poput primjene higijene spavanja i korištenja hipnotika nije uvijek dovoljno, a u nekim slučajevima može dovesti i do pogoršanja problema
4. Svakom bi pacijentu preporučeni tretman poremećaja spavanja trebao biti dostupan

5. Kognitivno-bihevioralne intervencije učinkovite su i izvedive u psihotičnih bolesnika te bi se uvijek trebale primjenjivati kao prva linija terapije

6.2. Kognitivno-bihevioralna terapija

Kognitivno-bihevioralna terapija integrirani je oblik terapije koji objedinjuje bihevioralne i kognitivne koncepte i terapijske tehnike. Cilj KBT-a je identifikacija problema, ispitivanje alternativa, stvaranje terapijskog odnosa, prepoznavanje povezanosti emocija, misli i ponašanja, poticanje aktivnosti i poboljšanje socijalne kompetentnosti te promjene kognitivnih i bihevioralnih obrazaca. Veliku se važnost unutar terapije posvećuje individualnom značenju i očitovanju bolesti iz razloga što se upravo taj individualni doživljaj ocjenjuje kao glavni čimbenik u konceptualizaciji slučaja i određivanju terapijskog plana. Primijećeno je da bihevioralne tehnike dovode do bržih rezultata, dok kognitivne tehnike dulje održavaju postignuti napredak, zbog čega ih je korisno i poželjno koristiti u kombinaciji (1). Terapija poremećaja spavanja sastoji se primarno od kratkotrajnih oblika kognitivno-bihevioralnih intervencija koje se prije svega usredotočuju na pretpostavljene čimbenike održavanja nesanice s ciljem modifikacije navika spavanja, redukcije autonomne i kognitivne podražnosti, mijenjanja disfunkcionalnih vjerovanja i stavova i edukacije pacijenata o zdravim navikama spavanja (6). Terapija se pruža na individualnoj razini, odnosno ona se formulira i prilagođava pojedincu i faktorima koji kod njega utječu na spavanje. Osnovne tehnike koje se primjenjuju su osiguravanje pogodnog okruženja za vrijeme spavanja, kontrola podražaja, postavljanje pravilnih ritmova spavanja, hranjenja i ostalih aktivnosti, opuštanje i povećanje dnevne aktivnosti. Početak intervencije je namjerno pojednostavljen kako bi se osiguralo lakše praćenje i izvršavanje zadataka, a glavna je terapijska tehnika u početnom dijelu KBT-a kontrola podražaja, odnosno učenje povezivanja kreveta sa spavanjem. Kasnije se fokus terapije može pomaknuti na specifične kognitivne tehnike koje bi se bavile rješavanjem strahova povezanih s

nesanicom uz učenje strategija za upravljanje zabrinutošću, vježbanjem tehnika za postavljanje kontrole nad noćnim buđenjima i noćnim morama te postepena redukcija korištenja hipnotika koji se mogu koristiti u početnim fazama liječenja. Povezivanje kreveta sa spavanjem je važan osnovni korak. Kako bi do toga došlo, krevet se smije koristiti samo za spavanje. U slučaju nesanice, osoba bi trebala napustiti krevet i provesti vrijeme opuštajući se negdje drugdje – na taj se način prekida veza kreveta i nesanice i uspostavlja nova, jača povezanost između kreveta i spavanja. Problem koji se pojavio u ovakvom načinu rada je kako pristupiti terapiji ako je prisutno više čimbenika koji uzrokuju poremećaje spavanja, odnosno od kuda u tom slučaju započeti terapiju. Istraživanja su pokazala da se i u takvim prilikama treba koristiti razvijenom hijerarhijom intervencije, točnije započeti s jednostavnim pristupom uz kasniju nadogradnju kompleksnijih i specijalističkih tehnika. Iako psihotična iskustva mogu utjecati na sve faze intervencije, njihovo prisustvo zahtjeva tek neznatne prilagodbe kroz tijek terapije, uz stavljanje terapijskog fokusa na njih tek u njenim završnim fazama. Vremenski poredak i hijerarhija tehnika kreće od procjene, planiranja, psihoedukacije, edukacije o higijeni spavanja, kontrole stimulusa, restrikcije spavanja, relaksacije do korištenja različitih strategija KBT-a (35-38).

1. Procjena, planiranje i psihoedukacija

Prvi bi korak u terapiji bila procjena. Za procjenu stanja odnosno težine poremećaja spavanja koriste se dnevnicu spavanja. Pacijenti u njih bilježe kvalitetu svog spavanja te njegove specifične karakteristike, što se nadalje koristi kao osnova od koje kreće uspostavljanje ustaljenih obrazaca spavanja. Kao što je već spomenuto, u dijagnostici se koriste i druge tehnike, poput korištenja upitnika za procjenu spavanja, aktigrafije i polisomnografije. Nakon postavljanja dijagnoze slijedi faza planiranja, odnosno osmišljavanja plana liječenja. Potrebno je postići zajedničko razumijevanje čimbenika koji su doveli do nastanka i održavanja poremećaja. Važno je da doktor, ali i pacijent, imaju plan terapije te da su upoznati s njegovim

koracima. Psihoedukacija za cilj ima učenje bolesnika ključnim informacijama o procesu spavanja i negativnim posljedicama koje se razvijaju kod njegova manjka (6).

2. Higijena spavanja

Higijena spavanja je posebna tehnika psihoedukacije koja se fokusira na promjenu okolišnih čimbenika i čimbenika ponašanja s ciljem unaprjeđenja kvalitete i kvantiteta spavanja. Iako su ovi čimbenici malokad primarni uzročnici poremećaja spavanja, njihov utjecaj može komplicirati problem i otežati njegovo rješavanje. Neke od tehnika koje se primjenjuju u sklopu poboljšanja higijene spavanja su zabrana konzumacije kofeina i nikotina četiri do šest sata prije odlaska na spavanje, izbjegavanje alkohola kao i postizanje odgovarajućeg okruženja za spavanje. Odgovarajuće okruženje uključuje minimaliziranje utjecaja okolišnih čimbenika koji mogu narušiti spavanje, poput buke, svjetla, temperature ili neudobnog madraca (35). Djelovanje je potrebno usmjeriti i na zdravstveni aspekt osobe: poticanjem tjelovježbe ili samog provođenja vremena vani na otvorenom omogućuje i povećanu izloženost prirodnoj svjetlosti i povećanu tjelesnu aktivnost, što će zajedno pridonijeti boljoj kvaliteti spavanja (36).

3. Kontrola stimulusa

Cilj kontrole stimulusa je jačanje veze između kreveta i kvalitetnog sna. Ovaj se oblik terapije bazira na hipotezi da je nesanica kondicionirani odgovor na okolinske i vremenske uvjete. Terapijskim se intervencijama pokušava naučiti pacijenta ponovno povezati krevet s uspješnim spavanjem i to tako da se skraćuje trajanje aktivnosti koje nisu u skladu sa spavanjem, poput ograničavanja vremena provedenog u krevetu ne spavajući, te poticanjem stvaranja stalnog rasporeda spavanje – budnost. To se postiže upućivanjem pacijenata da u krevet idu samo kada su umorni, da ako ne uspiju zaspati unutar 15 do 20 minuta napuste krevet i spavaću sobu te da se vrate u krevet tek kada ponovo postanu pospani, da izbjegavaju drijemanje tijekom dana te da održavaju redovito vrijeme ustajanja ujutro, bez obzira na duljinu spavanja prethodne noći (35).

4. Restrikcija spavanja

Restrikcijom spavanja nastoji se smanjiti latencija početka spavanja i učestalost noćnih buđenja, a to se postiže skraćivanjem količine vremena provedene u krevetu dok ne dođe do približnog izjednačenja subjektivne duljine vremena provedenog u krevetu i duljine ukupnog spavanja. Prvo se mora odrediti takozvani „prozor spavanja“, odnosno duljina vremena od odlaska u krevet do konačnog vremena ustajanja. Ona u početku iznosi onoliko koliko osoba procijeni da dnevno provede spavajući tijekom noći – ako je to pet sati, prvotni će prozor spavanja biti pet sati. Dopušteno vrijeme u krevetu povećava se za 15 do 20 minuta na kraju tjedna ako učinkovitost spavanja premaši 90%. Ako ona padne ispod 80%, prozor spavanja se za isto toliko skraćuje. Prilagodbe se rade periodično dok se ne postigne od prije dogovoreno optimalno vrijeme spavanja. Međutim, ova tehnika povezana je s početnom nesanicom i pojavom danjeg umora, zbog čega može dovesti i do pogoršanja simptoma, što je razlog tome da se ona u shizofrenih pacijenata ne primjenjuje često (6).

5. Relaksacija

Tehnike relaksacije koriste se za smanjenje fiziološkog i emocionalnog uzbuđenja sa ciljem olakšanja uspjavanja. Baziraju se na selekciji specifičnih tehnika smirenja koje se biraju ovisno o tome je li terapija usmjerena na fiziološku ili pak kognitivnu podraženost. Neki od postupaka koji se mogu primjenjivati su progresivna mišićna relaksacija, *biofeedback*, trening vođenje imaginacije, abdominalno disanje, meditacije i slične tehnike za koje pacijent ili doktor misle da bi mogle pomoći. Progresivna mišićna relaksacija je metoda naizmjeničnog napinjanja i opuštanja različitih skupina mišića cijelog tijela, *biofeedback* označava pružanje vizualnog ili auditivnog *feedbacka* pacijentu kao načina kontrole prethodno određenih fizioloških parametara, a trening vođene imaginacije obuhvaća učenje vizualizacijskih tehnika s ciljem fokusiranja na ugodne i neutralne slike. Sve nabrojane tehnike zahtijevaju redovitu primjenu

tijekom duljeg vremenskog perioda te je u početku često potrebno njihovo profesionalno vođenje (6,35).

6. Specifične kognitivne intervencije

Kognitivne intervencije za cilj imaju promjenu bazičnih vjerovanja i stajališta o spavanju. Primijećeno je da osobe s nesanicom nerijetko iskazuju veliku anksioznost zbog pokušaja kontroliranja spavanja ili se bave mislima o mogućim katastrofalnim posljedicama nesаницe na njihov svakodnevni život. Kako bi se uspješno prespojio negativan krug nesаницe, emocionalnog distresa, disfunkcionalnih kognicija i daljnjeg poremećaja spavanja, potrebno je ukloniti nerealna očekivanja od spavanja koja pacijenti imaju, prekinuti pogrešno razumijevanje uzroka poremećaja spavanja, umanjiti tendenciju uvećanja posljedica lošeg spavanja te smanjiti anksioznost. To se postiže identifikacijom disfunkcionalnih misli o spavanju te njihovom zamjenom adaptivnijim nadomjescima koristeći tehnike restrukturiranja (37).

Velik značaj KBT-a nije samo u činjenici da je njenom primjenom uspješno smanjen intenzitet poremećaja spavanja, nego je primijećen i nizak stupanj odustajanja od nje i visoka stopa prihvaćanja terapije. Također, primjena KBT-a smanjila je potrebu za korištenjem hipnotika. Unatoč dokazanoj efikasnosti, istraživanja pokazuju da u praksi samo oko 19 % zdravstvenih djelatnika primjenjuje KBT. Zanimljivo je istaknuti da je trećina njih i dalje koristila metodu restrikcije spavanja koja se pokazala štetnom u ovoj populaciji bolesnika (36,37).

6.3 Farmakološka terapija poremećaja spavanja

Za farmakološku terapiju nesаницe u općoj populaciji i u populaciji bolesnika sa psihotičnim bolestima koriste se hipnotici. Hipnotikom možemo smatrati svaki psihotropni lijek sedativnih svojstava ako se primijeni u večernjim satima, kada biološki ritam određuje prirodnu

želju za spavanjem. Hipnotici djeluju tako da uzrokuju pospanost i olakšavaju početak i održavanje spavanja koje svojim EEG karakteristikama podsjeća na prirodno spavanje i iz kojeg se osoba može lako probuditi. Njihova bi se učinkovitost trebala procjenjivati prema djelovanju na sljedeće parametre i postizanju njihova poboljšanja:

1. Latencija usnivanja ili latencija stalnog spavanja
2. Kontinuitet spavanja, odnosno broj i duljina noćnih buđenja nakon početka spavanja
3. Ukupno vrijeme spavanja
4. Subjektivni osjećaj kvalitete spavanja
5. Dnevno funkcioniranje i procjena ukupne kvalitete života

Idealan hipnotik ne mora nužno pokrivati sve nabrojane kategorije. Poremećaji spavanja obuhvaćaju velik broj poremećaja te hipnotik koji ispunjava samo jedan kriterij može pomoći određenoj populaciji bolesnika. Nekada se insomniju i ostale poremećaje spavanja većinom smatralo jednim od simptoma drugih psihičkih poremećaja te je u skladu s tim mišljenjem postojala tendencija da njihovo liječenje traje što kraće, najdulje tjedan do dva. Danas se način na koji doživljavamo ove poremećaje kao i koncept njihova liječenja promijenio. S obzirom da se većinom radi o kroničnim poremećajima, potrebno je bilo naći hipnotik koji bi se prilagodio novim zahtjevima duljeg trajanja liječenja. Idealni bi hipnotik u ovom slučaju bio onaj s vremenom poluživota dovoljno dugim da postigne učinak, a opet dovoljno kratkim da se izbjegne njegova akumulacija u organizmu i pojava danjih nuspojava poput mamurnosti, sedacije, suhoće usta i teškoća s koncentracijom. Također, u idealnom slučaju njegovim korištenjem ne bi dolazilo do razvoja tolerancije, ovisnosti ni *rebound* fenomena. U liječenju poremećaja spavanja primjenjuju se sljedeće skupine lijekova: agonisti GABA receptora, antidepresivi, melatonin, antipsihotici, hipnotici novog mehanizma djelovanja i ostali lijekovi poput gabapentina ili pregabalina (39). Najčešće se za liječenje koriste agonisti GABA receptora koje možemo podijeliti u skupinu benzodiazepinskih i nebenzodiazepinskih lijekova.

Benzodazepini smanjuju latenciju spavanja, broj noćnih buđenja i vrijeme provedeno u stadiju 0 odnosno stadiju uspavlivanja. Vrijeme provedeno u fazama 3 i 4 te u REM fazi spavanja također je smanjeno njihovom primjenom, dok je ukupan broj REM faza tijekom spavanja uobičajeno povećan. Svoje djelovanje na produženje ukupnog vremena spavanja ostvaruju povećanjem vremena provedenog u fazi 2 non-REM spavanja. Njihovom dugotrajnom primjenom dolazi do potpune modifikacije arhitekture spavanja, sa smanjenjem zastupljenosti dubokih stadija i REM faze spavanja što negativno djeluje na okrepljujuću ulogu sna, te uzrokuje razvoj tolerancije i ovisnosti.

Nebenzodiazepinski hipnotici, takozvani Z-hipnotici, za razliku od benzodiazepinskih dovode do manje supresije dubokih faza sna te imaju kraće vrijeme poluživota, što ih čini superiornijim u odnosu na benzodiazepine (36). Također, kombinacija antipsihotika i benzodiazepina dugog poluživota povezana je s većom smrtnošću, dok se isto ne može sa sigurnošću reći za Z-hipnotike s obzirom da je mali broj takvih istraživanja, a ona koja postoje su većinom uključivala mali broj sudionika i bila kratkog trajanja.

Što se tiče ostalih potencijalnih hipnotika, djelovanje kao i prednosti i nuspojave antipsihotika već su detaljno razrađene, dok se ostali rijetko koriste, neki zbog mogućeg međudjelovanja s antipsihoticima, a neki zbog premalog broja istraživanja koja bi ustvrdila njihovu korist i dugoročnu sigurnost. Iz svega navedenog možemo zaključiti da trenutačno ne postoji „idealni“ hipnotik koji bi bio siguran i učinkovit kod bolesnika sa shizofrenijom. Iz tog je razloga njihova uloga sekundarna, odnosno koriste se kao metoda trenutačnog olakšanja simptoma jer im je kratkoročna korist otprilike jednaka kao i KBT, dok je dugoročno KBT daleko superiornija terapijska opcija (36).

7. ZAKLJUČAK

Poremećaji spavanja u shizofreniji izrazito su značajan javnozdravstveni problem današnjice. U otprilike 80 % bolesnika oboljelih od shizofrenije javlja se barem jedan, a nerijetko i više njih u isto vrijeme. Poremećaji spavanja dokazano su intrinzični dio shizofrenije, a pokazali su se i kao vjerodostojni prediktorni čimbenici relapsa ili pojave prve psihotične epizode u visoko rizičnih bolesnika. Unatoč ovako visokoj pojavnosti, poremećaji spavanja često ostaju neprepoznati i nedijagnosticirani. I dalje ne postoje jasno definirane smjernice za njihovo liječenje u sklopu shizofrenije, zbog čega bolesnici ne dobivaju optimalnu terapiju te u velikom broju slučajeva njihovi problemi perzistiraju i ostaju neriješeni.

I u visoko rizičnim populacijama i u onih koji već imaju postavljenu dijagnozu shizofrenije, problemi sa spavanjem imaju velik utjecaj na kvalitetu života. Poremećaji spavanja i psihotični simptomi međusobno facilitiraju jedni druge, dovodeći tako do značajnih negativnih promjena u psihičkom i fizičkom zdravlju pojedinca. Kod duljih razdoblja deprivacije spavanja dolazi do pojave konfuzije, dezorijentiranosti, pogoršanja psihotičnih, depresivnih i anksioznih simptoma te mnogih tjelesnih promjena poput povišenja tlaka i glavobolje. Iz toga možemo zaključiti da problemi spavanja imaju velik utjecaj na svakodnevni život pojedinaca. Oni značajno narušavaju bolesnikovu percepciju o vlastitu zdravlju, što uz pojavu raznih tjelesnih i psihičkih simptoma i češću pojavu nuspojava antipsihotika ima sveukupno negativnu terapijsku vrijednost i djeluje kao zapreka u napretku pacijenata. Kao dijagnostički alat najčešće je korištena metoda neformalni razgovor koji mnoge poremećaje spavanja ostavlja neprepoznatima. Mali postotak pacijenata sa shizofrenijom može pravilno procijeniti kvalitetu svojeg spavanja te bi se u dijagnostici morale koristiti i druge objektivne metode poput polisomnografije, koja se smatra zlatnim standardom za dijagnostiku ovih poremećaja. Korištenjem polisomnografije omogućena je kvalitativna i kvantitativna evaluacija abnormalnosti spavanja i buđenja te se na taj način dobiva kompletan uvid u spavanje pacijenta.

Kao terapijske opcije za liječenje poremećaja spavanja najčešće su korištene edukacija o higijeni spavanja i primjena hipnotika, odnosno farmakološke metode. One su se pokazale korisne u akutnim razdobljima i u pacijenata koji pate od izolirane insomnije, dok se u pacijenata s kroničnom nesanicom i shizofrenijom primjena samo ovih metoda pokazala nedovoljnom. Od trenutno dostupnih terapijskih opcija, kognitivno-bihevioralna terapija smatra se najboljom strategijom liječenja. Unatoč tome, istraživanja pokazuju da samo 19% zdravstvenih djelatnika primjenjuje KBT u bolesnika. Iz tog je razloga nužno promijeniti smjernice za liječenje poremećaja spavanja te dodatno educirati zdravstvene djelatnike o njihovoj važnosti. Njihovim liječenjem osim što se olakšava spavanje dolazi i do značajnog olakšanja psihotičnih simptoma bolesti, što poboljšava zdravlje na individualnoj razini, ali i funkcioniranje na društvenoj, dovodeći zajedno do povećanja ukupne kvalitete života bolesnika.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem svom mentoru, doc. dr. sc. Miroslavu Hercegu na vodstvu, podršci, savjetima i strpljenju tijekom cijelog procesa pisanja diplomskog rada.

Veliko hvala prijateljima na svim lijepim trenucima u ovih 6 godina, svakom zajedničkom učenju i druženju i potpori tijekom studiranja.

Zahvaljujem svojoj obitelji na beskrajnoj podršci i pomoći, ljubavi, strpljenju i razumijevanju na fakultetu i u svim drugim aspektima života.

9. LITERATURA

1. Begić D, Jukić V, Medved V. (ur.) Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada, 2015.
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Mentalni poremećaji u republici Hrvatskoj [Internet]. Zagreb; 2018 [pristupljeno 28.03.2021]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2019/03/Bilten-mentalne.pdf>
3. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *The Lancet*. 2009;374(9690):635-45. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60995-8
4. MSD priručnik dijagnostike i terapije [Internet]. [pristupljeno 28.03.2021]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/psihijatrija/shizofrenija-i-srodni-poremecaji/shizofrenija>
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5. 5th ed. Arlington VA: American Psychiatric Association; 2013
6. Hodoba D. Poremećaji spavanja. Zagreb: Medicinska naklada,; 2007.
7. Institute of Medicine (US) Committee on Sleep Medicine and Research. Sleep Physiology. In: Colten HR, Altevogt BM, editors. Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem [Internet]. Washington DC: National Academies Press (US); 2006 [pristupljeno 02.03.2021]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19956/>
8. Deatherage JR, Roden RD, Zouhary K. Normal Sleep Architecture. *Seminars in Orthodontics*. 2009;15(2):86-7. doi: 10.1053/j.sodo.2009.01.002
9. Lubit RH. Sleep-wake disorders [Internet]. 2019 [pristupljeno 16.02.2021]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/287104-overview#a5>
10. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition highlights and modifications. *Chest*. 2014;146(5):1387-94. doi: 10.1378/chest.14-0970
11. Torrens I, Argüelles-Vázquez R, Lorente-Montalvo P, Molero-Alfonso C, Esteva M. Prevalence of insomnia and characteristic of patients with insomnia in a health area of Majorca (Spain). *Atencion Primaria*. 2019;51(10):617-25. doi: 10.1016/j.aprim.2018.02.014
12. Hombali A, Seow E, Yuan Q, Chang SHS, Satghare P, Kumar S, et al. Prevalence and correlates of sleep disorder symptoms in psychiatric disorders. *Psychiatry Research*. 2019;279:116-22. doi: 10.1016/j.psychres.2018.07.009
13. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic Study of Sleep Disturbances and Psychiatric Disorders: An Opportunity for Prevention? *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1989;262(11). doi: 10.1001/jama.1989.03430110069030
14. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: What we know and what we still need to learn. *Sleep Medicine Reviews*. 2002;6(2):97–111. doi: 10.1053/smr.2002.0186
15. Koyanagi A, Stickley A. The Association between Sleep Problems and Psychotic Symptoms in the General Population: A Global Perspective. *Sleep*. 2015;38(12). doi: 10.5665/sleep.5232
16. Szelenberger W, Soldatos C. Sleep Disorders in Psychiatric Practice. *World Psychiatry*. 2005;4(3):186-90.

17. Kaskie RE, Graziano B, Ferrarelli F. Schizophrenia and sleep disorders: Links, risks, and management challenges. *Nature and Science of Sleep*. 2017;9:227-39. doi: 10.2147/NSS.S121076
18. Carney CE, Buysse DJ, Ancoli-Israel S, Edinger JD, Krystal AD, Lichstein KL et al. The consensus sleep diary: Standardizing prospective sleep self-monitoring. *Sleep*. 2012;35(2):287–302. doi: 10.5665/sleep.1642
19. Acebo C, LeBourgeois M. Actigraphy. *Respiratory Care Clinics of North America*. 2006;8:23–30.
20. Sadeh A, Hauri PJ, Kripke DF, Lavie P. The Role of Actigraphy in the Evaluation of Sleep Disorders. *Sleep*. 1995;18(4). doi: 10.1093/sleep/18.4.288
21. Jafari B, Mohsenin V. Polysomnography. *Clinics in Chest Medicine*. 2010;31(2):287-97. doi: 10.1016/j.ccm.2010.02.005
22. Eaton WW, Thara R, Federman B, Melton B, Liang K. Structure and Course of Positive and Negative Symptoms in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(2):127-34. doi: 10.1001/archpsyc.1995.03950140045005
23. Forest G, Poulin J, Daoust AM, Lussier I, Stip E, Godbout R. Attention and non-REM sleep in neuroleptic-naive persons with schizophrenia and control participants. *Psychiatry Research*. 2007;149(1-3):33-40. doi: 10.1016/j.psychres.2005.11.005
24. Monti JM, Monti D. Sleep disturbance in schizophrenia. *International Review of Psychiatry*. 2005;17(4):247–53. doi: 10.1080/09540260500104516
25. Freeman D, Waite F, Startup H, Myers E, Lister R, McInerney J, et al. Efficacy of cognitive behavioural therapy for sleep improvement in patients with persistent delusions and hallucinations (BEST): A prospective, assessor-blind, randomised controlled pilot trial. *The Lancet Psychiatry*. 2015;2(11):975-83. doi: 10.1016/S2215-0366(15)00314-4
26. Szaulińska K, Plywaczewski R, Sikorska O, Holka-Pokorska J, Wierzbicka A, Wichniak A, et al. Obstructive sleep apnoea in severe mental disorders. *Psychiatria Polska*. 2015;49(5). doi: 10.12740/PP/32566
27. Monti JM, BaHammam AS, Pandi-Perumal SR, Bromundt V, Spence DW, Cardinali DP, et al. Sleep and circadian rhythm dysregulation in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2013;43:209-16. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.12.021
28. Lunsford-Avery JR, Gonçalves B da SB, Brietzke E, Bressan RA, Gadelha A, Auerbach RP, et al. Adolescents at clinical-high risk for psychosis: Circadian rhythm disturbances predict worsened prognosis at 1-year follow-up. *Schizophrenia Research*. 2017;189:37-42. doi: 10.1016/j.schres.2017.01.051
29. Sheaves B, Onwumere J, Keen N, Stahl D, Kuipers E. Nightmares in patients with psychosis: The relation with sleep, psychotic, affective, and cognitive symptoms. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2015;60(8):354-61. doi: 10.1177/070674371506000804
30. Davies G, Haddock G, Yung AR, Mulligan LD, Kyle SD. A systematic review of the nature and correlates of sleep disturbance in early psychosis. *Sleep Medicine Reviews*. 2017;31:25-38. doi: 10.1016/j.smr.2016.01.001
31. Scott J, Byrne E, Medland S, Hickie I. Short communication: Self-reported sleep-wake disturbances preceding onset of full-threshold mood and/or psychotic syndromes in community

- residing adolescents and young adults. *Journal of Affective Disorders*. 2020;277:592-5. doi: 10.1016/j.jad.2020.08.083
32. Reeve S, Sheaves B, Freeman D. Sleep Disorders in Early Psychosis: Incidence, Severity, and Association with Clinical Symptoms. *Schizophrenia Bulletin*. 2019;45(2):287-95. doi: 10.1093/schbul/sby129
 33. Ritsner M, Kurs R, Ponizovsky A, Hadjez J. Perceived quality of life in schizophrenia: Relationships to sleep quality. *Qual Life Res*. 2004;13(4):783-91. doi: 10.1023/B:QURE.0000021687.18783.d6
 34. Batalla-martín D, Belzunegui-eraso A, Garijo EM, Martín EM, Garcia RR, Heras JSM, et al. Insomnia in schizophrenia patients: Prevalence and quality of life. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(4). doi: 10.3390/ijerph17041350
 35. Waite F, Myers E, Harvey AG, Espie CA, Startup H, Sheaves B, et al. Treating Sleep Problems in Patients with Schizophrenia. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*. 2016;44(3):273-87. doi: 10.1017/S1352465815000430
 36. Barrett EA, Aminoff SR, Simonsen C, Romm KL. Opening the curtains for better sleep in psychotic disorders - considerations for improving sleep treatment. *Comprehensive Psychiatry*. 2020;103:152207. doi: 10.1016/j.comppsy.2020.152207
 37. Freeman D, Waite F, Startup H, Myers E, Lister R, McInerney J, et al. Efficacy of cognitive behavioural therapy for sleep improvement in patients with persistent delusions and hallucinations (BEST): A prospective, assessor-blind, randomised controlled pilot trial. *The Lancet Psychiatry*. 2015;2(11):975-83. doi: 10.1016/S2215-0366(15)00314-4
 38. Medalie L, Cifu AS. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults Summary of the Clinical Problem GUIDELINE TITLE Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults. *JAMA*. 2017;317(7):762-3. doi: 10.1001/jama.2016.19004
 39. Gilman A, Goodman L. Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. Brunton LL, editor. 2011. 482–505.

10. ŽIVOTOPIS

Kristina Brozić, studentica 6. godine

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine

Osobni podaci

- Datum i mjesto rođenja: 22. siječanj 1997. godine, Zagreb
- Adresa: Ulica Dragutina Rakovca 6a, 10000 Zagreb
- Broj mobitela: 091 9240 222
- e-mail: kristina.brozic@gmail.com

Obrazovanje:

- 2003. – 2011. Osnovna škola Vrbani, Zagreb
- 2011. – 2015. XV. Gimnazija, Zagreb
- 2015. – 2021. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Dosadašnja profesionalna iskustva:

- Demonstratura iz predmeta Klinička propedeutika (2019.)
- Volontiranje kao instruktor prve pomoći u sklopu projekta „Oživi me“ te ostalih projekata Udruge StEPP (2017.-)
- Volontiranje u ekipi prve pomoći na Goulash festivalu na otoku Visu (2019.)
- Rad na projektu „Pogled u sebe – promicanje mentalnog zdravlja u mladima“ kao edukator u srednjim školama (2018. – 2019.)

Članstvo u profesionalnim udrugama:

- CroMSIC, StEPP, Studentska sekcija za pedijatriju