

# Uloga vrste antipsihotika i drugih čimbenika na rehospitalizaciju bolesnika nakon prve epizode shizofrenije

---

Herceg, Miroslav

Doctoral thesis / Disertacija

2010

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:105:591979>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-08**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Miroslav Herceg**

**Uloga vrste antipsihotika i drugih  
čimbenika na rehospitalizaciju bolesnika  
nakon prve epizode shizofrenije**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2010.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Miroslav Herceg**

**Uloga vrste antipsihotika i drugih  
čimbenika na rehospitalizaciju bolesnika  
nakon prve epizode shizofrenije**

**DISERTACIJA**

Zagreb, 2010.

Disertacija je izrađena u Psihijatrijskoj bolnici Vrapče u Zagrebu.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Vlado Jukić

Zahvaljujem mentoru Prof. dr. sc. Vladi Jukiću na poticaju, stručnoj, znanstvenoj i moralnoj podršci tijekom izrade ovog rada.

## SADRŽAJ

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. UVOD</b>   | <b>1</b>  |
| <b>1.1. Epidemiologija shizofrenije</b>  | <b>1</b>  |
| <b>1.2. Dijagnostički kriteriji za shizofreniju prema MKB-10 i DSM-IV</b>          | <b>3</b>  |
| 1.2.1. Dijagnostički kriteriji shizofrenije prema MKB-10                           | 3         |
| 1.2.2. Definicija shizofrenije prema DSM IV klasifikaciji                          | 5         |
| 1.2.3. Diferencijalna dijagnoza shizofrenije                                       | 6         |
| <b>1.3. Prva epizoda shizofrenije</b>  | <b>7</b>  |
| <b>1.4. Tijek shizofrenije</b>   | <b>8</b>  |
| <b>1.5. Liječenje bolesnika oboljelih od shizofrenije</b>                          | <b>9</b>  |
| 1.5.1. Psihofarmakološko liječenje   | 10        |
| 1.5.1.1. Osnovna načela psihofarmakoterapije                                       | 10        |
| 1.5.1.2. Razvoj antipsihotika  | 14        |
| 1.5.1.3. Vrste antipsihotika   | 16        |
| 1.5.1.4. Izbor antipsihotika   | 22        |
| 1.5.1.5. Antipsihotici i liječenje prve psihotične epizode                         | 24        |
| 1.5.1.6. Terapija održavanja i prevencija recidiva                                 | 25        |
| 1.5.1.7. Liječenje shizofrenih bolesnika refrakternih na terapiju                  | 26        |
| 1.5.1.8. Kombinacija antipsihotika i dodatni psihofarmaci                          | 27        |
| 1.5.2. Socijalno - psihijatrijske i psihoterapijske metode liječenja               | 28        |
| 1.5.3. Suradljivost psihičkih bolesnika  | 29        |
| <b>1.6. Rehospitalizacija ili ponovljena hospitalizacija shizofrenog bolesnika</b> | <b>30</b> |
| 1.6.1. Problem rehospitalizacije   | 31        |
| 1.6.2. Antipsihotička terapija i rehospitalizacija                                 | 32        |
| 1.6.3. Ostali rizični čimbenici koji mogu utjecati na rehospitalizaciju            | 34        |
| <b>1.7. Poticaj za istraživanje</b>  | <b>35</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>2. CILJ ISTRAŽIVNJA I HIPOTEZE</b>  | <b>37</b> |
| 2.1. Cilj  | 37        |
| 2.2. Hipoteze  | 37        |
| <b>3. ISPITANICI I METODE</b>  | <b>38</b> |
| 3.1. Dizajn i mjesto istraživanja  | 38        |
| 3.2. Pacijenti i metodologija  | 38        |
| 3.3. Statistička analiza   | 41        |
| <b>4. REZULTATI</b>  | <b>43</b> |
| <b>4.1. Demografske i kliničke značajke uzorka</b>   | <b>43</b> |
| 4.1.1. Značajke uzorka po spolu i dobi   | 43        |
| 4.1.2. Značajke uzorka po podtipu shizofrenije   | 46        |
| 4.1.3. Značajke uzorka prema vremenu od pojave prvih psihotičnih simptoma do početka liječenja | 46        |
| 4.1.4. Značajke uzorka prema dužini trajanja hospitalizacije                                   | 47        |
| 4.1.4. Značajke uzorka prema bračnom i radnom statusu  | 47        |
| 4.1.5. Značajke psihijatrijskog komorbiditeta u promatranih bolesnika                          | 47        |
| 4.1.6. Značajke somatskog komorbiditeta u promatranih bolesnika                                | 48        |
| 4.1.7. Značajke psihijatrijskog herediteta u promatranih bolesnika                             | 49        |
| 4.1.8. Značajke učestalosti ambulantnih kontrolnih pregleda u promatranih bolesnika            | 49        |
| 4.1.9. Značajke uzorka prema skupini i vrsti antipsihotičke terapije                           | 49        |
| 4.1.9.1. Udio bolesnika po pojedinim grupama antipsihotika                                     | 49        |
| 4.1.9.2. Udio bolesnika po pojedinom antipsihotiku   | 50        |
| 4.1.10. Značajke težine kliničke slike u promatranih bolesnika                                 | 51        |
| 4.1.11. Značajke vremena od otpusta do rehospitalizacije u promatranih bolesnika               | 51        |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>4.2. Povezanost antipsihotika sa rehospitalizacijom</b>   | <b>52</b> |
| 4.2.1. Povezanost pojedine skupine antipsihotika sa rehospitalizacijom                                   | 52        |
| 4.2.2. Povezanosti pojedinog antipsihotika sa rehospitalizacijom   | 57        |
| <b>4.3. Povezanost rehospitalizacije s ostalim mogućim rizičnim čimbenicima</b>                          | <b>60</b> |
| 4.3.1. Povezanost rehospitalizacije sa spolom i dobi bolesnika   | 60        |
| 4.3.2. Povezanost rehospitalizacije s bračnim i radnim statusom  | 60        |
| 4.3.3. Povezanost rehospitalizacije s vremenom od pojave prvih psihotičnih simptoma do početka liječenja | 61        |
| 4.3.4. Povezanost rehospitalizacije s dužinom trajanja hospitalizacije                                   | 62        |
| 4.3.5. Povezanost rehospitalizacije s težinom kliničke slike   | 63        |
| 4.3.6. Povezanost rehospitalizacije sa psihijatrijskim komorbiditetom                                    | 64        |
| 4.3.7. Povezanost rehospitalizacije sa psihijatrijskim hereditetom                                       | 66        |
| 4.3.8. Povezanost rehospitalizacije sa somatskim komorbiditetom  | 66        |
| 4.3.9. Povezanost rehospitalizacije s ambulantnim kontrolnim pregledima                                  | 67        |
| <b>5. RASPRAVA</b>   | <b>69</b> |
| <b>5.1. Opis uzorka prema demografskim i kliničkim značajkama</b>  | <b>69</b> |
| 5.1.1. Značajke uzorka po spolu i dobi.  | 69        |
| 5.1.2. Značajke uzorka po podtipu shizofrenije   | 70        |
| 5.1.3. Značajke uzorka prema vremenu od pojave prvih psihotičnih simptoma do početka liječenja           | 70        |
| 5.1.4. Značajke uzorka prema dužini hospitalizacije  | 72        |
| 5.1.4. Značajke uzorka prema bračnom i radnom statusu  | 74        |
| 5.1.5. Značajke psihijatrijskog komorbiditeta u promatranih bolesnika                                    | 75        |
| 5.1.6. Značajke somatskog komorbiditeta u promatranih bolesnika  | 76        |
| 5.1.7. Značajke psihijatrijskog herediteta u promatranih bolesnika                                       | 77        |
| 5.1.8. Značajke ambulantnih kontrolnih pregleda u promatranih bolesnika                                  | 77        |
| 5.1.9. Značajke uzorka prema skupini i vrsti antipsihotičke terapije                                     | 78        |
| 5.1.9.1. Udio bolesnika po pojedinim grupama antipsihotika   | 78        |
| 5.1.9.2. Udio bolesnika po pojedinom antipsihotiku   | 80        |
| 5.1.10. Značajke težine kliničke slike u promatranih bolesnika   | 81        |
| 5.1.11. Značajke vremena od otpusta do rehospitalizacije u promatranih bolesnika                         | 81        |

|   |            |
|---|------------|
| <b>5.2. Utjecaj antipsihotika na rehospitalizaciju bolesnika</b>  | <b>82</b>  |
| 5.2.1. Utjecaj pojedine skupine antipsihotika na rehospitalizaciju  | 82         |
| 5.2.2. Utjecaj pojedinog antipsihotika na rehospitalizaciju   | 85         |
| <b>5.3. Utjecaj ostalih rizičnih čimbenika na rehospitalizaciju bolesnika nakon prve epizode shizofrenije</b>           | <b>92</b>  |
| 5.3.1. Utjecaj spola, dobi, bračnog i radnog statusa na rehospitalizaciju bolesnika                                     | 92         |
| 5.3.2. Utjecaj dužine vremena od pojave prvih psihotičnih simptoma do početka liječenja na rehospitalizaciju bolesnika. | 94         |
| 5.3.3. Utjecaj dužine trajanja hospitalizacije na rehospitalizaciju bolesnika   | 94         |
| 5.3.4. Utjecaj težine kliničke slike na rehospitalizaciju bolesnika   | 96         |
| 5.3.5. Utjecaj somatskog i psihijatrijskog komorbiditeta na rehospitalizaciju bolesnika                                 | 97         |
| 5.3.6. Utjecaj psihijatrijskog herediteta na rehospitalizaciju bolesnika  | 98         |
| 5.3.7. Utjecaj učestalosti ambulantnih kontrolnih pregleda na rehospitalizaciju bolesnika                               | 99         |
| <b>5.4. Ograničenja istraživanja</b>  | <b>103</b> |
| <b>6. ZAKLJUČCI</b>   | <b>104</b> |
| <b>7. SAŽETAK</b>   | <b>107</b> |
| <b>8. ABSTRACT</b>  | <b>110</b> |
| <b>9. LITERATURA</b>  | <b>113</b> |
| <b>10. ŽIVOTOPIS</b>  | <b>146</b> |

**PRIVITAK – popis oznaka i kratica**



## **1. UVOD**

Shizofrenija je ozbiljna i teška kronična duševna bolest s relativno visokom učestalošću od oko 1% u općoj populaciji, koja obično započne u ranoj adolescenciji, no može se javiti i u zreloj i starijoj životnoj dobi (ova se u literaturi spominje kao shizofrenija s kasnim početkom). Shizofrenija uzrokuje veliki dizabilitet. Kod ove bolesti vrlo je važno što ranije uočiti znakove bolesti i započeti liječenje. Od liječenja prve epizode shizofrenije uvelike ovisi daljnji tijek i prognoza bolesti. Problem rehospitalizacije nakon prve epizode shizofrenije jedan je od značajnijih problema i on ima značenje na ishod liječenja bolesnika oboljelog od shizofrenije te na kasnije troškove liječenja.

Iako su unazad 40 godina dostupni visoko učinkoviti antipsihotici, 50% bolesnika oboljelih od shizofrenije koji su podvrgnuti uobičajenom načinu liječenja, doživi relaps unutar godine dana. Zbog ovakvog tijeka bolesti mnogi bolesnici gotovo petinu svog života provedu u psihijatrijskim institucijama.

### **1.1. Epidemiologija shizofrenije**

Shizofrenija se najčešće javlja između dvadesete i tridesete godine života, a rjeđe tijekom rane adolescencije. Isto tako, shizofrenija može početi i kasnije tijekom života npr. nakon 45. godine. Kliničke slike bolesnika s kasnim početkom bolesti slične su shizofreniji s ranim početkom, osim po većem udjelu žena, većem udjelu zaposlenih i oženjenih (1).

Postoje i spolne razlike u kliničkoj slici i tijeku shizofrenije. Žene češće razvijaju kliničku sliku shizofrenije s kasnim početkom uz naglašenije afektivne simptome i općenito povoljniju prognozu.

Prevalencija shizofrenije u općoj populaciji procjenjuje se na oko 1%. Stopa incidencije procjenjuje se 1 na 10 000 godišnje (1). Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u razdoblju od 1965. godine do 1990. godine hospitalna incidencija shizofrenije prosječno je iznosila 0,21 na 1 000 stanovnika, podjednako kod muškaraca i žena (2). U Hrvatskoj ima oko 18 000 oboljelih osoba od shizofrenije, od kojih je 15 120 bolnički liječeno, a 5 000 ih je u invalidskoj mirovini (3).

Također, prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo skupina bolesnika s duševnim poremećajima i poremećajima ponašanja u ukupnom je broju hospitaliziranih u Hrvatskoj u 2007. godini na sedmom mjestu s udjelom od 7,2%. Međutim, prema broju hospitalizacija u radnoaktivnoj dobi (20-59 godina) nalazi se na drugom mjestu (13,1%), odmah iza novotvorina (15,2%). Prema broju korištenih dana bolničkog liječenja bolesnici s duševnim poremećajima nalaze se na prvom mjestu, s udjelom od 21,8%, u ukupnom broju dana bolničkog liječenja. To praktički znači da se u Hrvatskoj svaki peti dan bolničkog liječenja koristio za skupinu bolesnika oboljelih od duševnih bolesti i poremećaja.

Skoro dvije trećine svih uzroka hospitalizacija iz skupine duševnih poremećaja i poremećaja ponašanja 2007. godine predstavljaju četiri dijagnostičke skupine – duševni poremećaji uzrokovani alkoholom s udjelom od 20,6%, slijede oboljeli od shizofrenije (15,7%), reakcije na teški stres uključujući oboljele od posttraumatskog stresnog poremećaja (13,6%) i depresije (11,7%). Međutim, prema broju korištenih dana bolničkog liječenja izrazito prednjače oboljeli od shizofrenije s udjelom od 28,0% u ukupnom broju dana bolničkog liječenja radi duševnih poremećaja. Slijede alkoholizam

(12,7%), depresivni poremećaji (9,4%) i reakcije na teški stres s posttraumatskim stresnim poremećajem (8,7%).

## **1.2. Dijagnostički kriteriji za shizofreniju prema MKB-10 i DSM-IV**

U psihijatriji se danas koriste dva klasifikacijska sustava poremećaja: Međunarodna klasifikacija bolesti Svjetske zdravstvene organizacije, 10. revizija (MKB-10) (4) i klasifikacija Američke psihijatrijske udruge, četvrta verziju (DSM-IV) (1). U Hrvatskoj, kao i u većini europskih zemalja, služimo se dijagnostičkim smjernicama prema kriterijima MKB-10. Iako su dijagnostički kriteriji i jedne i druge klasifikacije vrlo slični, ipak se razlikuju u nekoliko elemenata. Kriteriji u MKB-10 i DSM-IV su slični u mnogim važnim dijelovima, ali nisu istovjetni. Prema definiciji shizofrenije iz MKB-10 zahtjeva se samo jednomjesečno trajanje poremećaja, a ne traži se potojanje oštećenja u funkcioniranju. Budući da kriteriji MKB-10 klasifikacije dopuštaju dijagnosticiranje shizofrenije samo ako simptomi traju mjesec dana, većina slučajeva shizofreniformnog poremećaja iz DSM-IV dijagnosticira se u MKB-10 kao shizofrenija. Zbog dobre podudarnosti navedenih klasifikacijskih sustava u kategoriji shizofrenije, ne očekuju se veće dijagnostičke različitosti (5,6).

### **1.2.1. Dijagnostički kriteriji shizofrenije prema MKB-10:**

Da bi se postavila dijagnoza shizofrenije, potrebno je da su navedeni simptomi prisutni u periodu jedan mjesec ili dulje; minimalno je potreban jedan vrlo jasan simptom (a dva ili više ako su manje jasni) iz grupa simptoma - od a) do d), ili, simptomi iz najmanje

dviju grupa, od e) do h). Kriterij "i" odnosi se samo za jednostavnu (ili simplex) shizofreniju s potrebnim trajanjem od godine dana.

Jedan simptom od a) do d)

- a) jeka misli, umetanje ili oduzimanje misli i emitiranje misli
- b) sumanute ideje upravljanja, utjecaja ili pasivnosti, koje se jasno odnose na tijelo i kretanje udova, ili pak na specifične misli, postupke ili osjećaje; i sumanuto percipiranje
- c) halucinatorni glasovi koji komentiraju bolesnikovo ponašanje, ili međusobno razgovaraju o njemu, ili pak druge vrste halucinatornih glasova koji potječu iz nekog dijela tijela
- d) trajne sumanute ideje druge vrste, kulturno neprimjerene i sasvim nemoguće, kao primjerice o vjerskom ili političkom identitetu, o nadljudskoj moći i sposobnostima (kao npr. sposobnost upravljanja meteorološkim pojavama ili komuniciranje s izvanzemaljskim bićima)

ili dva simptoma od e) do h)

- e) trajne halucinacije bilo kojeg modaliteta, praćene prolaznim ili poluuobičnim sumanutim idejama bez jasnog afektivnog sadržaja, precijenjenim idejama, ili uporno javljanje svakodnevno, tjednima ili mjesecima
- f) prekidi misli ili ubacivanje u tijek misli, što kao posljedicu ima nepovezan ili irelevantan govor, ili neologizme
- g) katatono ponašanje kao npr. uzbuđenje, zauzimanje neprirodnog položaja, voštana savitljivost, negativizam, mutizami stupor

- h) "negativni" simptomi kao što su izrazita apatija, oskudan govor, tupost ili nesklad emocija, što obično uzrokuje socijalno povlačenje i pad socijalne efikasnosti. Mora biti jasno da nije riječ o posljedici depresije ili neuroleptične terapije
- i) dosljedna promjena ukupne kvalitete nekih aspekata osobnog ponašanja koje se izražava kao bitan gubitak interesa, besciljnost, pasivnost, zaokupljenost sobom i povlačenje iz društva

### **1.2.2. Definicija shizofrenije prema DSM IV klasifikaciji**

Prema dijagnostičkim kriterijima DSM IV klasifikacije, dijagnoza shizofrenije se može postaviti ako bolesnik ima dva ili više od sljedećih simptoma: sumanutosti, halucinacije, smeten govor, smeteno ili katatono ponašanje, negativni simptomi, od kojih svaki zauzima značajni dio vremena tijekom jednomjesečnog perioda (ili kraće, ako je uspješno liječen). Trajni znakovi poremećaja traju barem šest mjeseci, koje razdoblje uključuje i najmanje mjesec dana simptoma iz prvo navedenog kriterija. Također to razdoblje može obuhvatiti i prodromalne ili rezidualne simptome.

Podtipovi shizofrenijeprema DSM-IV klasifikaciji su: paranoidni tip, dezorganizirani tip, katatoni tip, nediferencirani tip i rezidualni tip. Dijagnoza shizofrenije isključuje kratki psihotični poremećaj i shizofreniformni poremećaj.

### **1.2.3. Diferencijalna dijagnoza shizofrenije**

Simptome slične shizofreniji mogu uzrokovati različita druga stanja i poremećaji. S jedne strane to su drugi psihijatrijski poremećaji kao što su poremećaji raspoloženja, neki poremećaji ličnosti i psihotični poremećaji izazvani psihoaktivnim tvarima, a s druge strane druga medicinska stanja i poremećaji koji se mogu prezentirati psihotičnim simptomima.

Za postavljanje dijagnoze shizofrenije potrebno je isključiti slijedeće poremećaje:

- Psihičke poremećaje zbog općeg zdravstvenog stanja, delirij ili demencija
- Psihotične poremećaje uzrokovani psihokativnim tvarima
- Poremećaje raspoloženja sa psihotičnim obilježjima
- Shizoafektivni poremećaj.
- Kratki psihotični poremećaj
- Shizofreniformni poremećaj
- Sumanuti poremećaj
- Pervazivni razvojni poremećaji
- Shizotipni poremećaj osobnosti
- Shizoidni poremećaj osobnosti
- Paranoidni poremećaj osobnosti

### 1.3. Prva epizoda shizofrenije

Srednja dob početka prve psihotične epizode shizofrenije su rane ili srednje dvadesete godine za muškarce i kasne dvadesete godine za žene. Početak može biti postupan, podmukao ili nagao. U većine oboljelih može se, barem naknadno, uočiti prodromalni stadij koji se očituje sporim i postupnim razvojem različitih znakova i simptoma kao npr. socijalno povlačenje, gubitak interesa za školu ili posao, neodržavanje higijene, zapuštanje vanjskog izgleda, neuobičajeno ponašanje, razdražljivost i provale srdžbe.

Životna dob u kojoj se javlja bolest može imati patofiziološko i prognostičko značenje (7). Osobe s ranim početkom bolesti su češće muškarci sa slabijom premorbidnom prilagodbom, nižeg obrazovanja, s više dokaza strukturnih moždanih abnormalnosti, s upadljivim negativnim simptomima te lošijim ishodom. Osobe s kasnim početkom obično su žene s manje strukturnih moždanih abnormalnosti i imaju bolji ishod poremećaja. Prva epizoda shizofrenije može ostati neprepoznata i dvije do tri godine od pojave prvih psihotičnih simptoma. Rano prepoznavanje simptoma shizofrenije često bude prikriveno podmuklim početkom ili poremećajima ponašanja, abuzusom psihoaktivnih tvari, paničnim atakama, anksioznošću, opsesivnim idejama. Najčešći psihotični simptomi koji se pojavljuju u prvoj epizodi shizofrenije su halucinacije i deluzije (8). Kad se kod bolesnika prvi put postavi dijagnoza shizofrenije prvi je i najvažniji cilj postići što bržu remisiju. Bolesnici s prvom epizodom shizofrenije imaju bolji odgovor na antipsihotičku terapiju u odnosu na bolesnike s ponovljenim psihotičnim epizodama, ali su i osjetljiviji na nuspojave naročito ekstrapiramidne (posebno akutnu distoniju i parkinsonizam). Iako kod oko 80% bolesnika s prvom epizodom shizofrenije dolazi do oporavka oko 70% njih doživi sljedeću epizodu u

vremenskom periodu od pet do osam godina (7,8). Nakon kliničkog oporavka (remisije) mnogi bolesnici imaju problema s reintergracijom u socijalnu sredinu, nastavkom školovanja, zapošljavanjem i sl., stoga je vrlo važno što ranije započeti i socijalnu rehabilitaciju odnosno postići i socijalnu remisiju.

#### **1.4. Tijek shizofrenije**

Klinički tijek shizofrenije može se podijeliti na premorbidni period, prodromalni period i akutnu psihotičnu epizodu. Brojne studije o tijeku i ishodu shizofrenije upućuju na to da tijek bolesti može biti različit (7,8). Tako neki bolesnici imaju egzacerbacije i remisije dok druge ostaju kronično bolesne. Kod nekih bolesnika bolest pokazuje više ili manje stabilan tijek dok je kod drugih vidno napredujuće pogoršanje popraćeno velikim dizabilitetom. Potpuna remisija tj. povratak na premorbidno funkcioniranje čini se da nije česta pojava kod oboljelih od shizofrenije. Od onih koji ostanu bolesni, neki imaju relativno stabilan tijek, dok kod drugih vidimo napredujuće pogoršanje praćeno velikom nesposobnošću. U početku bolesti mogu biti upaljivi i negativni simptomi koji se javljaju poglavito kao prodromalni simptomi a kasnije se javljaju pozitivni simptomi. Na liječenje antipsihoticima dobro reagiraju bolesnici s izraženom pozitivnom simptomatikom, a slabije oni s negativnom simptomatikom pa znakovi bolesti, u nekom vidu, ostaju trajni. Čimbenici koji su povezani s boljim ishodom bolesti su: dobra premorbidna prilagodba, akutni početak, kasniji početak, ženski spol, precipitirajući događaji, pridruženi poremećaji raspoloženja, kratko trajanje simptoma aktivnog stadija, dobro međuepizodno funkcioniranje, malo rezidualnih simptoma, nedostatak strukturnih moždanih abnormalnosti, obiteljska anamneza poremećaja raspoloženja bez anamneze shizofrenije.



Rano započeto liječenje jedan je od osnovnih čimbenika bolje prognoze. Stoga je vrlo važno rano uočavanje bolesti, odnosno prepoznavanje premorbidne i prodromalne faze.

### **1.5. Liječenje bolesnika oboljelih od shizofrenije**

Oboljeli od shizofrenije liječe se biologijskom terapijom (lijekovima, elektrostimulativnom terapijom, neuromodulatornom terapijom, neuroregenerativnom terapijom) socioterapijski i psihoterapijski. Izbor psihofarmakološke terapije, psihoterapije i psihosocijalnih intervencija vrši se na temelju procjene kliničkog stanja bolesnika i raspoloživih mogućnosti liječenja.

Organizacija psihijatrijske službe kod nas još uvijek počiva na bolničkoj psihijatriji s nedovoljno razvijenom vanbolničkom psihijatrijskom skrbi. Organizacija po tipu psihijatrije u zajednici nije dostatno razvijena. Terapijske smjernice Hrvatskog društva za kliničku psihijatriju, Hrvatskog liječničkog zbora (9), predstavljaju sintezu nekoliko svjetskih publiciranih smjernica (10-16) i literature koja o tome govori (17-25). Terapijske smjernice za liječenje oboljelih od shizofrenije predstavljaju pomoć psihijatru u odabiru optimalne terapijske strategije.

### **1.5.1. Psihofarmakološko liječenje**

Psihofarmakološko liječenje antipsihoticima pokazalo se najznačajnijim i najvrijednijim u liječenju shizofrenije te predstavlja „conditio sine qua non“ u liječenju ove bolesti. Dokazano je da terapija antipsihoticima mijenja prirodni tijek poremećaja te da rana intervencija antipsihoticima u prvoj epizodi shizofrenije povećava mogućnost boljeg ishoda u dugogodišnjem tretmanu (26-29). Prema mišljenju svjetskih stručnjaka (29), uporaba antipsihotika preporuča se tek nakon određenog perioda opservacije, ako to dopušta klinička situacija, a kada smo s dovoljnom sigurnošću utvrdili indikaciju za primjenu antipsihotika. Općenita je preporuka postupno uvođenje antipsihotika, od nižih prema višim dozama unutar terapijskog raspona, do postizanja zadovoljavajućeg terapijskog djelovanja (30-33).

#### **1.5.1.1. Osnovna načela psihofarmakoterapije**

Zbog još nedostatnog poznavanja funkcioniranja mozga i poremećaja u mozgu koji su očito razlog postojanja duševne bolesti, medikamentozno liječenje psihijatrijskih poremećaja u određenoj je mjeri iskustveno. No, ipak, mnogobrojne metode biološkog liječenja dokazuju visoku učinkovitost i predstavljaju metodu izbora za određena psihopatološka stanja. Zbog toga je liječenje biološkim metodama jedno od ključnih metoda liječenja oboljelih od raznih duševnih bolesti pa i shizofrenije.

Liječenje lijekovima i druge biološke metode liječenja mogu se definirati kao pokušaj izmjene ili popravljivanja patološkog ponašanja, mišljenja ili raspoloženja uz pomoć kemijskih ili drugih fizičkih metoda. Odnos između, s jedne strane, anatomskog ili strukturalnog stanja mozga i, s druge strane, njegovog funkcijskog očitovanja

(ponašanje, mišljenje i raspoloženje) jako je složen i nepotpuno razumljiv. Ipak, na različite parametre normalnog i nenormalnog ponašanja – kao što su percepcija, emocije i spoznaja – mogu utjecati patofiziološke promjene središnjeg živčanog sustava (npr. cerebrovaskularni poremećaji, epilepsija) (34).

U drugoj polovici 20. stoljeća medikamentozno liječenje duševnih bolesti postaje glavno područje istraživanja i praktičnog djelovanja. Gotovo odmah nakon uvođenja klorpromazina, ranih pedesetih, lijekovi postaju glavno uporište u psihijatrijskom liječenju, osobito kod bolesnika koji imaju ozbiljne duševne bolesti (35,36).

Prilikom primjene psihofarmaka treba imati u vidu da to nije jednostavan proces i ne može se svesti na načelo „jedan poremećaj, jedna dijagnoza = jedna tableta“. Uz sam učinak lijeka, veliko značenje kod primjene psihofarmaka imaju i način primjene, surdaljivost bolesnika, psihodinamičko značenje, kao i obiteljski i okolišni utjecaji. Neki bolesnici doživljavaju lijek kao spas, dok ga drugi vide kao napad na sebe.

Psihofarmaci moraju biti korišteni u učinkovitoj dozi i u dostatnom vremenskom razdoblju, kako je utvrđeno ranijim kliničkim istraživanjima i osobnim iskustvima. Odgovor na liječenje i pojava štetnih učinaka moraju se stalno pratiti. Prema njima valja uskladiti i dozu lijeka, a odgovarajuća liječenja štetnih učinaka započeti što je moguće ranije.

Izbor lijeka i način liječenja mora se temeljiti na kliničkoj slici, tijeku i početku bolesti, bolesnikovoj ranijoj farmakološkoj anamnezi i planu liječenja. Potrebno je obratiti pažnju na ciljne simptome liječenja, vrijeme u kojem je potrebno davati lijek da bi se postigao željeni učinak, način primjene uz koji su štetni učinci najrijeđi, druge lijekove koji se mogu dati u slučaju da prvoizabrani ne postignu učinak, te je li indicirano dugotrajno održavanje tim lijekom. Gotovo u svim ovim slučajevima psihijatar mora objasniti plan liječenja bolesniku, obitelji ili drugim skrbnicima. Valja uzeti u obzir i

bolesnikove reakcije i razmišljanja o planu liječenja. Međutim, ako psihijatar smatra da bi uvažavanje bolesnikovih prijedloga ometalo liječenje, treba to objasniti bolesniku.

Prije izbora psihofarmaka kod pojedinog bolesnika u razdoblju od tjedan do dva bilo bi dobro ostaviti ga bez lijekova, a u tom razdoblju posvetiti pažnju dijagnosticiranju bolesti i uočavanju osnovnih (ciljnih) simptoma. Razdoblje u kojem bolesnik ne uzima lijekove znači i prekid uzimanja lijekova za spavanje, kao što su hipnotici, budući da kvaliteta spavanja može biti važan dijagnostički znak, ali i ciljni simptom. Ako je bolesnik hospitaliziran i u stanju je akutne psihotične dekompenzacije, takvo razdoblje bez uzimanja lijeka je teško ili nemoguće postići. Često se moraju procjenjivati bolesnici sa simptomima koji već uzimaju jedan ili više psihoaktivnih lijekova, i u tim je slučajevima potrebno prvo odučiti bolesnika od tog lijeka, te tek tada učiniti prosudbu. Izuzetak je slučaj kada je bolesnik na suboptimalnom režimu liječenja lijekom koji je dobro odabran. U takvim se slučajevima može nastaviti koristiti isti lijek u višoj dozi kako bi u potpunosti obavio terapijski postupak (37).

Iz mnoštva lijekova koji su indicirani kod određene bolesti, treba odabrati odgovarajući lijek prema bolesnikovoj ranijoj anamnezi odgovora na lijek (suglašavanje, terapijski odgovor i štetni učinci), bolesnikovoj obiteljskoj anamnezi odgovora na lijek, profilu štetnih učinaka toga lijeka kod dotičnog bolesnika, psihijatrovj uobičajenoj praksi. Ako je lijek već bio učinkovit u liječenju bolesnika ili člana obitelji, trebalo bi ga upotrijebiti ponovno, osim ako ne postoji neki osobiti razlog da se to ne učini. Ukoliko je neki lijek u bolesnika tijekom prijašnjeg liječenja izazivao teške nuspojave, za pretpostaviti je da će ga bolesnik sada odbiti uzimati. Bolesnici i članovi njihovih obitelji često sasvim zaborave koje su lijekove ranije uzimali, u kojim dozama i koliko dugo. Duševni bolesnici zbog svog duševnog poremećaja mogu davati netočne podatke o učincima ranije primjenjenih lijekova u liječenju. Zbog toga, kada god je to moguće,

podatke o prijašnjoj psihofarmakološkoj terapiji trebalo bi provjeriti u medicinskoj dokumentaciji bolesnika. Pokazalo se da većina psihofarmaka iz iste skupine ima približno sličnu učinkovitost, ali se razlikuju prema štetnim učincima kod pojedinih bolesnika. Lijek treba izabrati tako da lijek donosi najveću korist uz najmanje nuspojava (38).

Čini se da je primjena psihofarmaka dovela do nekih promjena u kliničkoj slici shizofrenije. Dok su se prema mnogim pokazateljima, a toga se dobro sjećaju stariji psihijatri, prije relativno često susretali bolesnici s katatonim tipom shizofrenije, danas ih se gotovo i ne vidi. Isto tako, iako još uvijek prevladavaju bolesnici s produktivnom simptomatikom (sumanute ideje, halucinacije, ideje odnosa, psihomotorni nemir, manirizam...), danas se sve češće susreću bolesnici s pretežno negativnom simptomatikom kao što su defekti voljnih i afektivnih funkcija, sniženje vitalnih nagona, psihomotorna usporenost i opća inhibiranost. Zbog toga danas je sve izraženiji zahtjev za liječenjem deficitarnih simptoma, kojemu, čini se, udovoljavaju atipični antipsihotici – lijekovi koji se sve češće koriste, a imaju učinkovit učinak na tu skupinu simptoma (39). Atipični antipsihotici (npr. sulpirid, risperidon, klozapin, olanzapin) značajno manje izazivaju ekstrapiramidne nuspojave ili ih u terapijskim dozama uopće ne izazivaju. S obzirom da je za klasične antipsihotike (neuroleptike) karakteristično da izazivaju ekstrapiramidne nuspojave, ove antipsihotike upravo zato i nazivamo atipičnima antipsihoticima. Osim svoje „atipičnosti“ oni su pokazali i veću učinkovitost u ublažavanju negativnih simptoma, kognitivnih deficita i liječenju refrakternih formi shizofrenije (40-45).

Budući da je farmakoterapija psihijatrijskih poremećaja jedno od područja u kliničkoj medicini koje se najbrže razvija, svaki liječnik koji propisuje lijekove mora pratiti znanstvenu literaturu. Najvažnija područja koje valja pratiti jesu: pojava novih lijekova,

otkrivanje novih indikacija za već postojeće lijekove te prepoznavanje i liječenje štetnih učinaka lijekova.

#### **1.5.1.2. Razvoj antipsihotika**

Novu etapu u liječenju bolesnika oboljelih od shizofrenije, a i ostalih duševnih bolesnika, predstavlja otkriće klorpromazina kojeg je 1950. godine sintetizirao Charpentier, a kojeg već 1952. godine Delay i Deniker primjenjuju u liječenju psihotičnih bolesnika. Već godinu dana kasnije klorpromazin primjenjuje se i u našoj sredini<sup>1</sup>.

Saznanja da se klorpromazin može uspješno primijeniti kod psihotičnih poremećaja ubrzalo je sintezu novih antipsihotika. Tako su prvo sintetizirani haloperidol 1958. godine, a zatim i ostali, promazin, perazin, flufenazin. To su antipsihotici prve generacije ili klasični antipsihotici. Svi antipsihotici prve generacije pokazali su se vrlo učinkovitim u liječenju psihotičnih poremećaja, pogotovo u učinku na pozitivne psihotične simptome, a zajedničko im je obilježje da izazivaju ekstrapiramidne nuspojave. Antipsihotici druge generacije (sulpirid, klozapin, tioridazin) rezultat su težnje za eliminacijom ekstrapiramidnih nuspojava i postizanjem učinka i na negativne simptome shizofrenije.

Prvi atipični antipsihotik klozapin otkriven je šezdesetih godina prošlog stoljeća a u kliničku je praksu uveden sedamdesetih godina prošlog stoljeća, međutim povučen je zbog mogućnosti pojave agranulocitoze i sada predstavlja drugu liniju antipsihotika kod rezistentnih kliničkih slika. Kada je pedesetih godina prošlog stoljeća sintetiziran klozapin, ubrzo je otkriveno da ima dobro antipsihotičko djelovanje, ali bez izazivanja ekstrapiramidnih nuspojava. Stoga je klozapin, koji je po svom odsustvu EPS-a

---

<sup>1</sup> Tadašnji ravnatelj Psihijatrijske bolnice Vrapče donio je uzorke lijekova iz Švicarske i odmah ih počeo primjenjivati u liječenju akutno psihotičnih bolesnika u Psihijatrijskoj bolnici Vrapče.

(ekstrapiramidnih nuspojava) „odstupao“ od profila djelovanja ranijih antipsihotika i nazvan atipičnim. Klozapin je potom postao prototipom druge generacije antipsihotika, pa je tako, „sebi na sliku i priliku“ usmjerio razvoj antipsihotika na traženje lijekova koji imaju iste povoljne kliničke učinke, a bez rizika javljanja agranulocitoze što se može javiti pri terapiji klozapinom i bez EPS-a koji prate liječenje prvom generacijom antipsihotika. Klozapin je prozvan atipičnim zbog malog rizika od izazivanja EPS-a a kasnije je naziv „atipičan“ upotrebljavan za svaki novi antipsihotik tijekom zadnjeg desetljeća usprkos kemijskoj, farmakološkoj i kliničkoj heterogenosti nove generacije antipsihotika.

Nadalje, devedesetih godina prošlog stoljeća na tržištu se pojavljuju novi atipični antipsihotici ili antipsihotici treće generacije, redom olanzapin, risperidon, kvetiapin, a zatim ranih dvijetisućitih godina ovog stoljeća ziprasidon i aripiprazol, najnoviji atipični antipsihotik paliperidon odobren je u SAD-u od strane FDA (Food and drug administration) pod kraj 2006. godine.

Antipsihotici druge i treće generacije rezultat su ciljane potrage za što uspješnijim antipsihotikom uz što manje nuspojava kako bi se povećala sigurnost i podnošljivost antipsihotičke terapije. Kao grupa ili skupina atipični antipsihotici su bitno superiorni u kliničkom učinku u usporedbi s klasičnim antipsihoticima.

U potrazi za novim i što boljim antipsihoticima došlo je do usavršavanja metoda istraživanja na životinjama te zdravim ljudima i duševnim bolesnicima. Do sada je sintetizirano 14 kemijskih klasa antipsihotika, a u svakodnevnoj praksi se koriti oko pedesetak antipsihotika. Veliki broj antipsihotika koji su na raspolaganju nametnuo je psihijatru više pitanja. Postavljaju se tako pitanja koji je antipsihotik učinkovitiji u liječenju psihotičnih poremećaja; koji su manje toksični; razlikuju li se međusobno po

djelovanju na pojedine simptome bolesti; jesu li učinkoviti u produžnom tretmanu; i konačno koje su stvarne prednosti i nedostaci suvremene antipsihotičke terapije.

### **1.5.1.3. Vrste antipsihotika**

Postoji više različitih podjela antipsihotika, od kojih niti jedna ne zadovoljava potpuno. Tako postoje povijesna, strukturalna, klinička i farmakološka klasifikacija. U svakodnevnoj kliničkoj praksi najčešća je podjela antipsihotika na klasične ili konvencionalne antipsihotike te atipične antipsihotike.

Konvencionalni antipsihotici (klorpromazin, promazin, levomepromazin, haloperidol, flufenazin) koji se koriste više od pola stoljeća u tretmanu brojnih psihijatrijskih poremećaja u kliničkoj su praksi iznenada u velikoj mjeri zamijenjeni tzv. atipičnim antipsihoticima.

Antipsihotici, što su se pojavili na tržištu nakon klopazina (risperidon, olanzapin, kvetiapin, sertindol, ziprasidon, aripiprazol, amisulprid, paliperidon), a sintetizirani su na temelju opaženog kliničkog učinka i farmakološkog profila djelovanja klopazina, nazivani su različito: „noviji“ antipsihotici, „novi antipsihotici“, „atipični antipsihotici“ i „antipsihotici druge i treće generacije“. Naziv antipsihotici druge i treće generacije je po svemu sudeći najprikladniji pa se taj naziv uglavnom i prihvaćen kad se govori o ovoj heterogenoj skupini lijekova što se klinički koriste za gotovo iste indikacije. Razlozi za takav stav leže u činjenicama da je kao prvo upitno, da li je razlikovanje tipičnih i atipičnih antipsihotika znanstveno opravdano. Nadalje, ni svi ovi lijekovi nisu više novi (ili noviji), niti farmakološki ili klinički identični, već imaju različite farmakološke i kliničke



učinke. Međutim, ostaje činjenica da su svi oni pripadnici druge i treće, pa i drugačije, generacije antipsihotičkih lijekova (46,47).

Najveći broj istraživača i stručnjaka se složio da je nova generacija antipsihotika atipična u odnosu na staru generaciju po tome što u puno manjoj mjeri izazivaju ekstrapiramidne smetnje i hiperprolaktinemiju. Termin „atipični“ po pitanju ekstrapiramidnih nuspojava je dosta neprecizan pogotovo jer se danas jasno zna da i novi atipični antipsihotici mogu izazvati spomenute nuspojave samo u manjem postotku u odnosu na klasične antipsihotike (48).

Pojava druge i treće generacije antipsihotika ili atipičnih antipsihotika bez sumnje predstavlja veliki napredak u liječenju psihijatrijskih, nadasve psihotičnih bolesnika oboljelih od shizofrenije. Oni imaju prihvatljiviji profil nuspojava a usporedbi s prvom generacijom antipsihotika tzv. klasičnih antipsihotika imaju bolji učinak na negativne i kognitivne simptome. Primjenjuju se u liječenju shizofrenije i bipolarnog afektivnog poremećaja kako u prvoj psihotičnoj dekompenzaciji tako i kao terapija održavanja.

Novi atipični antipsihotici u području psihofarmakoterapije predstavljaju jedno veliko «osvježenje» koje je s oduševljenjem dočekano kod psihijatara i bolesnika te svih koji sudjeluju u tretmanu psihotičnih bolesnika. Mnogi su na lokalnim razinama bili i frustrirani radi određene restrikcije i limitiranosti u primjeni prvenstveno radi njihove visoke cijene koštanja dok su se drugdje primjenjivali više liberalno i bez ograničenja. Iako su otprilike 10 puta skuplji od klasičnih antipsihotika novi atipični antipsihotici na tržištu vrlo brzo zauzimaju prevlast te i na stručnom području (smjernice za liječenje shizofrenije i psihotičnih poremećaja) postaju prva linija u tretmanu shizofrenije i psihotičnih poremećaja općenito. Atipični antipsihotici su se pokazali uspješnim u liječenju bolesnika s prvim psihotičnim epizodama, u liječenju bolesnika s kroničnom

shizofrenijom, u stanjima pogoršanja bolesti i u bolesnika koji su se prije pojave ove skupine lijekova pokazali refrakternim na terapiju (49).

Isprva je prvi antipsihotik klorpromazin nazvan neuroleptičkim lijekom zbog njegova učinka na psihomotornu imobilizaciju. Pretpostavljalo se tada da su terapijska antipsihotička svojstva i nepovoljni motorički efekti nužno povezani, pa se slijedom toga u bolesnika namjerno izazivao neuroleptički sindrom - stanje psihomotorne zakočenosti, što je za bolesnike bilo vrlo neugodno i neprihvatljivo. Stoga su klorpromazin i brojni antipsihotički lijekovi što su ga slijedili nazvani neuroleptici. Primjenom ovih lijekova terapijski učinci bili su gotovo neodvojivi od ekstrapiramidnih nuspojava (EPS) (35).

Antipsihotici druge generacije (ADG) razlikuju od onih iz prve generacije (50). Razlike su velike i bitne i sastoje se u slijedećem:

1. Većina ADG djeluje blokirajući na dopaminske, ali i na serotoninske receptore, samo što je u principu blokiranje serotoninskih receptora znatno jače izraženo od blokiranja dopaminskih receptora.
2. ADG pokazuju određenu selektivnost za pojedine skupine neurona, pa tako znatno jače blokiraju dopaminske neurone u A10 regiji koji pripadaju mezokortikolimbickom sustavu za koji pretpostavljamo da je odgovoran za nastajanje shizofrenije, a znatno manje blokiraju A9 skupinu neurona u strijatumu što je odgovorno za nastajanje EPS-a.
3. Znatno bolje djeluju na negativne i kognitivne simptome što je ključno za povoljan terapijski uspjeh.

Modulacija u dopaminskom neurotransitorskom sustavu ima najvažnije značenje u liječenju simptoma psihoze (shizofrenije), odnosno predstavlja najvažniji mehanizam za

antipsihotičko djelovanje, dok je uloga serotoninske neurotransmisije još diskutabilna. Mnogi istraživači smatraju da je za atipičnost nove generacije antipsihotika odgovoran antagonizam D2 receptora u kombinaciji sa 5-HT<sub>2A</sub> receptorskim antagonizmom (51). Drugi smatraju da brza disocijacija antipsihotika sa D2 receptora omogućava normalnu (fiziološku) transmisiju dopamina. Također je potvrđeno da atipični antipsihotici imaju općenito manji afinitet za dopaminske D2 receptore a veći afinitet za D4 receptore, što je vjerojatno vezano i za manju incidenciju tardivne diskinezije kod atipičnih antipsihotika. Međutim to se još ne može sa sigurnošću tvrditi budući da se ova nuspojava antipsihotika pojavljuje kod dugogodišnje primjene antipsihotika (10-30 godina primjene) a novi atipični antipsihotici su još prekratko u kliničkoj primjeni (52).

Atipični antipsihotici imaju i afinitete za noradrenergičke, acetilkolinergičke, histaminergičke i druge podtipove receptora. Studije su pokazale da selektivni antagonizam D4 dopaminskih receptora nema antipsihotički učinak (51,53).

Zajednička karakteristika novih atipičnih antipsihotika je djelovanje na serotoninergičke i dopaminergičke receptore. Jedino jedan od novih atipičnih antipsihotika nema djelovanje na serotoninergičke receptore a to je amisulprid, umjesto toga ima određeni parcijalni dopaminski agonizam. Aripiprazol pokazuje određeni parcijalni dopaminski agonizam, serotoninski 5-HT<sub>1A</sub> agonizam i serotoninski 5-HT<sub>2A</sub> antagonizam.

Uglavnom je prihvaćeno mišljenje da je antipsihotički učinak antipsihotika prve generacije posljedica njihova blokiranja D2 dopaminskih receptora u limbičkom sustavu, dok redukcija aktivnosti u strijatumu izaziva EPS uključujući i tardivnu diskineziju. Blokada dopaminskih receptora u hipotalamičko-pituitarnoj osi dovodi do hiperprolaktinemije (54).

Nakon 10 godina primjene atipični antipsihotici ili antipsihotici druge generacije još su uvijek relativno novi lijekovi. Podaci o njihovoj učinkovitosti prvotno su bili dostupni iz rezultata kliničkih studija a u zadnje vrijeme se ti podaci modificiraju i rezultatima iz stvarne kliničke prakse. Treba naglasiti da su kliničke studije provođene na ograničenoj i profiliranoj populaciji u idealnim uvjetima što nije posve primjenjivo u realnom okruženju. Rezultati neovisnih kliničkih ispitivanja (iz faze IV) nisu tako pozitivni kao rezultati ranih ispitivanja sponzoriranih od farmaceutske industrije (27, 55). Atipični antipsihotici afirmirali su se kao bolje podnošljivi, superiorniji kod negativne simptomatike te imaju veću šansu da ih pacijenti uzimaju u dugogodišnjem tretmanu.

Recentne randomizirane, dvostruko slijepe, kontrolirane, nezavisne, studije upućuju na brojna pitanja o prednostima ove skupine lijekova. Jedna takva 18-mjesečna multicentrična studija Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) (56) sponzorirana od NIMH (National Institute of Mental Health) ukazala je da prednosti atipičnih antipsihotika opisane na osnovi studija sponzoriranih od farmaceutske industrije ne izgledaju tako predvidive i pretpostavljene kao kada se promatra i prati heterogeniji uzorak pacijenata u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

U svakodnevnoj kliničkoj praksi vrsta i doza antipsihotika se određuje prema procjeni kliničke slike, a ne prema protokolu zadanog ispitivanja. Ispada da su atipični antipsihotici u akutnoj fazi liječenja podnošljiviji od klasičnih, ali rezultati njihove dugoročne primjene su razočaravajući. Jedini atipični antipsihotik koji je jasno superiorniji i efektivniji od ostalih antipsihotika kod bolesnika koji su se pokazali refrakternim na dosadašnju terapiju je klopazin.

Novi atipični antipsihotici nisu homogena skupina lijekova ni po učinkovitosti pa niti po podnošljivosti odnosno profilu nuspojava. Nova generacija antipsihotika više se

međusobno razlikuju po profilu nuspojava nego po učinkovitosti na pozitivne, negativne, kognitivne i druge simptome.

Nuspojave umanjuju kvalitetu života, pridonose stigmatizaciji, vode k lošijoj suradljivosti bolesnika u svezi s uzimanjem antipsihotičke terapije (lijekova), mogu uzrokovati povećani tjelesni morbiditet, a u ekstremnim slučajevima mogu biti i fatalne.

Kako se na temelju dosadašnjih istraživanja pokazalo da je efikasnost svih dostupnih antipsihotika podjednaka, sigurnost i podnošljivost postaje važno područje u izboru antipsihotičke terapije. Treba „odvagnuti“ smanjen rizik od EPS-a i drugih nuspojava novih atipičnih antipsihotika. Naravno da će nuspojave imati važan utjecaj na bolesnikovu suradljivost u uzimanju lijekova i liječenju.

#### **1.5.1.4. Izbor antipsihotika**

Izbor antipsihotika visoko je diferentan i ogovoran posao. Na izbor antipsihotika utječe procjena kliničke situacije. Adekvatno izabrani antipsihotik za određenog pacijenta je antipsihotik koji u terapijskoj dozi kontrolira psihotične simptome te ne izaziva ili izaziva što manje nuspojava. Svi antipsihotici, s izuzetkom promazina, dosad su se pokazali jednako djelotvornim u liječenju pozitivnih simptoma shizofrenije. Jedina, dosad potvrđena, razlika među antipsihoticima je profil nuspojava, koji često može biti značajan čimbenik u odluci o izboru ili promjeni određenog antipsihotika (57,58).

U liječenju bolesnika oboljelih od shizofrenije preporuča se terapija antipsihoticima prema pravilima adekvatnog terapijskog pokušaja. Adekvatni terapijski pokušaj definira se kao doza lijeka, unutar preporučenog raspona terapijske doze, primijenjena tijekom određenog vremenskog perioda, uobičajeno 6 do 8 tjedana. Kod prve epizode shizofrenije preporučaju se niže terapijske doze. Izuzetak je klopazin, s preporučenim duljim vremenskim periodom za adekvatan terapijski pokušaj - od 3 do 6 mjeseci (59,60).

Kada u kliničkoj slici dominiraju negativni simptomi također se preporučaju atipični antipsihotici. Ako izostane povoljni odgovor na izabrani atipični antipsihotik, preporuča se nekoliko terapijskih pokušaja s drugim atipičnim antipsihoticima. U primjeru terapije tipičnim antipsihoticima, preporuča se najviše dva pokušaja s tipičnim antipsihoticima različite kemijske skupine (npr. flufenazin, haloperidol). Kod promjene antipsihotične terapije potrebna je postupna ukrižena titracija. Ukoliko se planira liječenje pacijenta nastaviti depo preparatima, prednost treba dati atipičnim antipsihoticima koji su dostupni u tom obliku (61).

Kod shizofrenije s dominantno negativnim simptomima ne preporuča se terapija tipičnim antipsihoticima. Ako pacijent s dominantno negativnim simptomima ne pokazuje zadovoljavajući odgovor na atipični antipsihotik, preporuča se sniženje (a ne povećanje) doze atipičnog antipsihotika. Drugi korak je promjena terapije na drugi atipični antipsihotik. Preporuča se više pokušaja. Ukoliko izostane povoljni odgovor na promjenu atipičnog antipsihotika, preporuča se prelazak na klopazin (62,63).

Prema svim algoritmima liječenja bolesnika sa shizofrenijom klopazin je još uvijek zlatni standard za liječenje refrakternih i rezistentnih oblika bolesti (42, 43). U liječenju refrakternih bolesnika primjenjuje se u terapijskom dozama od 250 do 450 mg/dan (42,43). Procjenjuje se da 30 – 60% refrakternih shizofrenih bolesnika pod

terapijom klozapinom pokazuje ublažavanje psihotičnih simptoma. Prilikom primjene klozapina potrebno je redovito praćenje bijele krvne slike zbog mogućeg rizika od agranulocitoze.

Kada je riječ o terapiji održavanja, onda se, prema aktualnim shvaćanjima, primijenjuju slijedeće smjernice: ako se radi o prvoj psihotičnoj epizodi, terapija održavanja trebala bi trajati najmanje godinu dana; nakon druge psihotične epizode terapija održavanja trebala bi trajati 5 godina, a bolesnici s ponavljanim psihotičnim epizodama trebali bi primati antipsihotik doživotno (44,45).

Izbor antipsihotika ovisi o dominantnim simptomima u psihopatološkoj slici. Općenito se drži da novi antipsihotici bolje djeluju na negativne simptome shizofrenih psihoza te da ne izazivaju nuspojave kao klasični antipsihotici.

#### **1.5.1.5. Antipsihotici i liječenje prve psihotične epizode**

Prema algoritmu za liječenje bolesnika s prvom epizodom shizofrenije prednost se daje atipičnim antipsihoticima iako se liječenje može započeti i klasičnim antipsihoticima, dok se klozapin preporuča za refrakterne slučajeve kod kojih dva ili više antipsihotika iz dvije različite skupine nisu polučila rezultate. Bolesnici s prvom epizodom shizofrenije imaju bolji odgovor na antipsihotičku terapiju od bolesnika s ponovljenim psihotičnim epizodama ali su i osjetljiviji na nuspojave, naročito ekstrapiramidne (posebno akutnu distoniju i parkinsonizam). Stoga su logičan izbor noviji atipični antipsihotici ili klasični antipsihotici u nižim dozama. U principu sve nove slučajeve shizofrenije trebalo bi započeti liječiti s jednim od novih antipsihotika, a tek

izuzetno, ako se njihova primjena pokaže neuspješnom, može se pokušati terapija s klasičnim, starim antipsihoticima. Razlog takvom pristupu liječenju leži u činjenici da su novi antipsihotici jednako učinkoviti na pozitivne simptome kao i stari antipsihotici, a uz to djeluju na afektivne, negativne i kognitivne simptome gdje stari antipsihotici imaju dosta slab ili nikakav učinak. Također je važno reći da se svi povoljni učinci pri primjeni novih antipsihotika ostvaruju uz znatno manje nuspojava, čineći tako terapiju znatno podnošljivijom i prihvatljivijom bolesnicima.

Aktualno, kod nas postoji određena restrikcija u primjeni atipičnih antipsihotika što je neutemeljeno prema rezultatima studija. Također nije vjerojatno da će nam u slijedećem desetljeću biti dostupno mnogo novih terapijskih opcija u liječenju ovog poremećaja (55,56,64-69).

Farmakoterapija antipsihoticima predstavlja nužni preduvjet za cjelovito i uspješno liječenje prve epizode shizofrenije. Antipsihotici pospješuju logičko mišljenje i otklanjanju poremećaj asocijacija, smiruju i opuštaju bolesnika, omogućuju mu miran san i normaliziraju vegetativne funkcije. Stoga, farmakoterapija omogućuje ne samo potiskivanje simptoma shizofrenije, nego i postizanje kritičkog uvida bolesnika u bolest. Uvid u bolest važan je prediktor socijalne rehabilitacije i reintegracije.

#### **1.5.1.6. Terapija održavanja i prevencija recidiva**

Kod terapije održavanja i prevencije recidiva bolesti preporuča se antipsihotik s kojim je remisija uspostavljena i to u istoj dozi kroz najmanje šest mjeseci. Nakon toga, doza antipsihotika može se snižavati svakih šest tjedana za 10 % doze prema najnižoj učinkovitoj dozi. Terapija s antipsihoticima u depo obliku preporuča se uglavnom kod



nesuradljivih bolesnika ili kada sami bolesnici inzistiraju na takvom načinu primjene lijeka. Potrebu za dužinom trajanja terapije održavanja i visinom doze antipsihotika treba procjenjivati kontinuirano u skladu s kliničkom slikom i eventualnim nuspojavama. Pokusni period bez medikacije može se ponuditi bolesnicima koji su imali samo jednu epizodu shizofrenije sa pozitivnim simptomima i koji nisu imali simptome tijekom naredne godine na terapiji održavanja. Dugotrajna (najmanje pet godina, a moguće i doživotna) terapija održavanja može se očekivati kod bolesnika koji su imali više epizoda bolesti, a dijagnoza shizofrenije jasno je potvrđena višestrukim epizodama ili trajnim simptomima. Preporuča se kontinuirano doziranje u razdoblju terapije održavanja. (70-75).

#### **1.5.1.7. Liječenje shizofrenih bolesnika refrakternih na terapiju**

Terapijska rezistencija definirana je izostankom povoljnog terapijskog odgovora na višekratne adekvatne terapijske pokušaje s atipičnim i tipičnim antipsihoticima. Preporuča se više pokušaja liječenja s tipičnim antipsihoticima različite kemijske skupine i više pokušaja liječenja s atipičnim antipsihoticima, prije nego se pokuša s klozapinom. Ako prema ovako opisanim pokušajima nema povoljnog odgovora, preporuča se prelazak na klozapin, ako za to ne postoje kontraindikacije. Preporuča se pažljivo titriranje klozapina u razdoblju od dva do šest tjedana, s početnom dozom od 12,5 mg uz postupno povećanje po 25 mg dnevno do terapijske doze od 200 do 450 mg. Ako izostane zadovoljavajući odgovor, preporuča se daljnje povećanje kroz šest

tjedna na 500 do 600 mg, a nakon toga kroz sljedećih šest tjedana na 700 do 900 mg. Nakon postizanja zadovoljavajućeg terapijskog odgovora, preporuča se smanjivanje doze klopazina prema dozi održavanja od 200 do 900 mg dnevno kroz višemjesečno razdoblje. Doze za akutnu fazu i fazu održavanja su iste, jer se radi o skupini terapijski rezistentnih pacijenata. Ipak, kada god je to moguće, treba koristiti što nižu terapijsku dozu održavanja. Uspjeh terapije klopazinom procjenjuje se nakon tri do šest mjeseci. U slučaju prijelaza s klopazina na drugi antipsihotik, preporuča se postupnost prijelaza u razdoblju od tri mjeseca zbog rizika pogoršanja vezanog za nagli prestanak. Preporuča se smanjenje doze za 25 mg svaki tjedan uz istovremeno povećanje doze novog antipsihotika. Zbog deset puta većeg rizika nastajanja agranulocitoze kod primjene klopazina u odnosu na druge antipsihotike, preporuča se posebno monitoriranje bijele krvne slike - tijekom prvih 18 tjedana jednom tjedno, a potom najmanje jedanput mjesečno. Ukoliko broj leukocita padne ispod 3000/mm kubičnih i /ili broj granulocita ispod 1500/mm kubičnih treba odmah prekinuti terapiju klopazinom i pažljivo pratiti bolesnike (76-79)

#### **1.5.1.8. Kombinacija antipsihotika i dodatni psihofarmaci**

U prvoj liniji liječenja ne preporuča se kombinacija antipsihotika. Samo u slučajevima kada postoji evidentan neuspjeh liječenja klopazinom, a ako su prije liječenja klopazinom poštivane sve ranije preporuke, moguće je s klopazinom kombinirati ostale antipsihotike ili ih kombinirati bez klopazina. Mogu se kombinirati bilo tipični ili atipični antipsihotici.

Ako u akutnom stanju postoji agresivnost ili nemir, preporuča se izabranom antipsihotiku dodati benzodiazepine (osobito lorazepam u dozi 1 do 8 mg ili klonazepam u dozi od 0,5 do 4 mg). U drugoj liniji preporuča se prijelaz na sedativniji tipični antipsihotik. Visoke doze antipsihotika, izvan terapijskih doza, nisu preporučljive. Kada su psihotični simptomi dobro kontrolirani, a postoje drugi simptomi - nesanica, anksioznost, razdražljivost ili depresija može se koristiti dodatna terapija. U slučaju nesanice kao prva linija preporučeni su benzodiazepini i zolpidem (5 do 10 mg), a kao druga linija trazodon (12,5 do 100 mg uvečer) ili prelazak na sedativni niskopotentni antipsihotik. Benzodiazepini se koriste za liječenje anksioznosti, a valproična kiselina, litij i karbamazepin za stabilizaciju raspoloženja. Antidepresivi se preporučaju u slučaju depresije, a selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina imaju prednost pred drugim antidepresivima. Ne preporuča se kombinacija klozapina s benzodiazepinima i karbamazepinom. U svakodnevnoj kliničkoj praksi nailazi se i na ovakve neracionalne kombinacije psihofarmaka u situacijama «očaja» kada su iscrpljene sve druge terapijske mogućnosti.

### **1.5.2. Socijalno-psihijatrijske i psihoterapijske metode liječenja**

Psihosocijalne i psihoterapijske metode liječenja sastavni su i neodvojivi dio liječenja oboljelih od shizofrenije, a ovisno o stanju bolesnika i fazi bolesti mogu biti manje ili više intenzivne. Preporuča se, kada god je to moguće, liječenje u terapijskoj sredini koja uključuje najmanje restriktivno liječenje. Izbor terapijske sredine u svakom pojedinačnom slučaju temelji se na procjeni kliničkog stanja bolesnika, raspoloživosti čimbenika podrške okoline u kojoj bolesnik živi i mogućnostima liječenja u postojećim ustanovama (80, 81). Najbolje rezultate donosi liječenje bolesnika u njegovoj prirodnoj

sredini uz korištenje različitih oblika ambulantnog liječenja. Kada god je to moguće, treba prednost dati ambulantom liječenju. Bolničko liječenje treba biti što kraće - što je jedino moguće u organizaciji psihijatrije u zajednici (82-84). Preporučena organizacija mreže psihijatrijskih institucija uključuje: bolničko liječenje, centre za krizna stanja, dnevne centre, dnevne bolnice, centre za mentalno zdravlje u zajednici, različite kapacitete za rehabilitaciju i smještaj, grupe samopomoći i drugo. Potrebne psihosocijalne intervencije su: edukacija bolesnika i obitelji o bolesti (preporuča se dati pacijentu i članovima obitelji ciljani pisani informativni materijal o bolesti), psihosocijalna rehabilitacija koja uključuje učenje socijalnih vještina, okupacijsku, rekreativnu i razne oblike kreativne terapije, radne programe s radnim osposobljavanjem, a za teže slučajeve preporuča se posebno vođenje slučaja (case management) (85).

Od psihoterapijskih metoda preporuča se psihoterapija orijentirana prema realističnim ciljevima koja može uključivati suportivnu psihodinamsku psihoterapiju, kognitivnu, bihevioralnu terapiju kao i druge tehnike. Analitička psihodinamska psihoterapija koristi se rjeđe, ali može se koristiti kada za to postoji indikacija. Stigma psihijatrijske bolesti često predstavlja prepreku uspješnom liječenju shizofrenije (85). Programi za borbu protiv stigme shizofrenije trebali bi biti sastavni dio terapijskog plana (86).

### **1.5.3. Suradljivost psihičkih bolesnika**

U kontekstu liječenja oboljelih od shizofrenije, posebno u kontekstu razmatranja liječenja prve psihotične epizode, potrebno je naglasiti problem suradljivosti bolesnika u liječenju. Psihoterapijske i socioterapijske metode liječenje posebno imaju za cilj poboljšanje suradljivosti

Većina psihičkih bolesti su dugotrajne, neke i doživotne, i kod većine bolesnika potrebna je dugotrajna psihofarmakoterapija. Bolesnici obično nerado uzimaju lijekove, a neredovito liječenje ili prekid liječenja vrlo brzo dovode do pogoršanja bolesti ili [recidiva](#). Zbog toga je važno kod tih bolesnika uspostaviti što je moguće bolji odnos i terapijski savez, a time i compliance i adherentnost.

U novijoj stručnoj literaturi se o važnosti bolesnikovog prihvaćanja liječenja govori s nekoliko različitih aspekata i obično se upotrebljavaju izrazi "compliance" i "adherence". U farmakoterapiji somatskih bolesnika često se ta dva termina rabe kao sinonimi. U psihofarmakoterapiji to međutim ne bi smio biti slučaj, jer je suradljivost psihičkih bolesnika drugačija nego kod tjelesnih bolesnika. Tjelesni bolesnik uglavnom ima uvid u svoju bolest, svjestan je težine i vrste bolesti, može sagledati tijek bolesti, moguće komplikacije i [prognozu](#).

Termin „compliance“ podrazumijeva prihvaćanje terapeutovog mišljenja o važnosti redovitog uzimanja lijekova u dozi koju mu terapeut odredi, a „adherentnost“ viši stupanj suradljivosti, koji uz prihvaćanje terapeutovih preporuka uključuje i razumijevanje potrebe redovitosti u uzimanju psihofarmaka, tj. bolesnikov aktivan stav u terapiji. Za postizanje tog cilja važno je dobro poznavanje osobina ličnosti bolesnika, odabir optimalnog lijeka, te stalno ukazivanje na važnost redovitog uzimanja lijekova.

Duševni bolesnik često nema uvida u svoju bolest, često nije svjestan da je bolestan i ne testira realitet, pa zato ni ulogu ni potrebu za terapijom (39).

## **1.6. Rehospitalizacija ili ponovljena hospitalizacija shizofrenog bolesnika**

Hospitalizacija je još uvijek svojevrsna paradigma liječenja duševnih bolesnika. Treba naglasiti da je u suvremenom liječenju shizofrenog bolesnika hospitalizacija samo jedna od karika u ukupnom nizu postupaka.

Hospitalizacija duševnog bolesnika sama po sebi predstavlja važan i poseban događaj, kako za bolesnika tako i za njegovu obitelj. Obično se pod tim događajem podrazumijeva da su klinički simptomi takvog intenziteta da su dosegli netolerabilnu razinu, obično se tu misli na tzv. pozitivne psihotične simptome (sumanutosti, halucinacije, dezorganizirano ili smeteno ponašanje) a rjeđe na negativne simptome (afektivna zaravnjenost, avolicija, anhedonija).

Iako su unazad 40 godina dostupni visoko učinkoviti antipsihotici 50% shizofrenih bolesnika koji su podvrgnuti uobičajenom načinu liječenja doživi relaps unutar godine dana od zadnje psihotične epizode, često provodeći 15-20% svog vremena u psihijatrijskim institucijama.

### **1.6.1. Problem rehospitalizacije**

Problem rehospitalizacije nakon prve epizode shizofrenije jedan je od značajnijih problema koji ima utjecaj na tijek i ishod liječenja bolesnika sa shizofrenijom kao i na zdravstvene troškove. Bolesnici koji boluju od shizofrenije zauzimaju oko polovice kapaciteta bolničkih psihijatrijskih kreveta, i predstavljaju 1/5 bolesnika koji dobivaju bilo kakav psihijatrijski tretman. Oko 40-60% bolesnika s prvom epizodom shizofrenije bude rehospitalizirano u periodu od dvije godine nakon demisije iz bolnice (1).

U radu Chieh-Hsin Lin i suradnika koji su pratili rehospitalizaciju svih shizofrenih bolesnika tijekom godine dana po otpustu s bolničkog liječenja ustanovljeno je da je prosječno vrijeme do rehospitalizacije iznosilo 239 dana sa stopom rehospitalizacije od 54,5%. Kao rizični faktori povezani s rehospitalizacijom nađeni su dob početka bolesti i broj prethodnih hospitalizacija (39).

U jednom istraživanju stopa relapsa u petogodišnjem periodu praćenja nakon prve epizode shizofrenije i shizoafektivnog poremećaja, iznosila je za prvi relaps 81,9%, a za drugi relaps 78%. Istraživanje je također potvrdilo da prekid antipsihotičke terapije povećava rizik od relapsa oko pet puta. Dakle, rizik ovako visoke stope relapsa može se smanjiti kontinuiranom antipsihotičkom terapijom održavanja (40).

### **1.6.2. Antipsihotička terapija i rehospitalizacija**

Terapija antipsihoticima predstavlja važnu strategiju u borbi protiv relapsa. Nađena je velika razlika u postotku relapsa kod bolesnika koji su uzimali antipsihotike i onih na placebo (oko 69% bolesnika na placebo i 26% bolesnika na antipsihoticima unutar jedne godine). Stopa relapsa u prvoj godini može se smanjiti profilaktičkom uporabom antipsihotika sa 75% na 15% (41).

Povezanost pojedinih antipsihotika sa stopom rehospitalizacije još nije jasno potvrđena. Pojedine studije upućuju na njihovu moguću povezanost no ne postoje direktni dokazi o stupnju te povezanosti te o različitom potencijalu pojedinih antipsihotika ili skupina antipsihotika.

U bolnicama se primjena pojedinih antipsihotika temelji a izboru specijaliste psihijatra, a na osnovu kliničke slike. Pri empirijskom propisivanju psihijatri donose odluku temeljenu

na znanju o poremećaju, kliničkom iskustvu te kliničkoj slici. Smjernice za propisivanje antipsihotičke terapije su široke i promjenjive (ovisno o pojavi novog antipsihotika) te o zdravstveno ekonomskim prilikama u zemlji.

Iako se antipsihotici u liječenju shizofrenih bolesnika primjenjuju već više od 50 godina rezultati liječenja još nisu zadovoljavajući. Kod većine pacijenata shizofrenija ima kronični tijek s čestim dekompenzacijama i egzacerbacijama koje dovode do rehospitalizacije (42-44). Prevencija relapsa predstavlja ključni cilj u tretmanu ovih bolesnika. Ponavljajući relapsi i rehospitalizacije imaju negativan utjecaj na duljinu trajanja bolesti i prognozu (45). Iako to nije idealno, rehospitalizacija se često uzima kao mjera stope relapsa (39, 87-89). Liječenje bolesnika antipsihoticima može prevenirati relaps a time i rehospitalizaciju (90). Uvođenje novih atipičnih antipsihotika u kliničku praksu prije desetak godina smatrano je velikim uspjehom u borbi protiv shizofrenije. Nakon što su novi atipični antipsihotici došli na tržište potrebno je usporediti njihove eventualne prednosti i po pitanju rehospitalizacije u odnosu na starije konvencionalne antipsihotike (91-93). Kako troškovi hospitalnog liječenja predstavljaju najveći dio troškova liječenja shizofrenih bolesnika, smanjene stope rehospitalizacije bitno smanjuju ukupne troškove liječenja. (94, 95).

Preliminarne analize provedene u Psihijatrijskoj bolnici Vrapče pokazale su kako se s pojavom atipičnih antipsihotika od 1995. godine, broj hospitalizacija bolesnika sa shizofrenijom smanjio za 8,4% (93).

Rezultati dosadašnjih istraživanja su proturiječni i uglavnom pokazuju da nema bitne razlike u utjecaju klasičnih i atipičnih antipsihotika na stopu rehospitalizacije. Tako su neka od dosadašnjih istraživanja pokazala da atipični antipsihotici izravno utječu na smanjenje stope rehospitalizacije (90,96-102). Međutim, dok su rezultati nekih istraživanja pokazali smanjenu rehospitalizaciju bolesnika koji su bili na terapiji



atipičnim antipsihoticima (94,96-103), rezultati drugih istraživanja našli su manju stopu rehospitalizacije kod bolesnika koji su uzimali konvencionalne antipsihotike (104). Druga pak istraživanja nisu našla razliku u stopi rehospitalizacije shizofrenih bolesnika vezano za vrstu antipsihotičke terapije (80,87,105). Međutim, u svim navedenim ispitivanjima nisu odvojeni bolesnici s prvom psihotičnom epizodom shizofrenije i bolesnici s kroničnom shizofrenijom. Ove dvije kategorije shizofrenih bolesnika se bitno razlikuju po tijeku i prognozi bolesti te odgovoru na antipsihotičku terapiju, stoga smatramo da ih treba promatrati odvojeno. Ove su studije donosile različite rezultate, najvjerojatnije zbog različitosti u populaciji bolesnika, odabiru slučajeva, praćenju i broju uključenih bolesnika. Ipak, na temelju dobivenih rezultata, općenito se smatra da teški bolesnici (bolesnici s težom kliničkom slikom) zahtijevaju češće rehospitalizaciju (106-110). Podaci istraživanja sugeriraju da bi novi atipični antipsihotici mogli imati veći potencijal u smanjenju broja relapsa, međutim da bi se to i dokazalo buduća istraživanja morala bi u metodologiji više pažnje posvetiti izboru komparatora, upotrebi adekvatnih doza, primjeni klinički relevantnih kriterija za relaps, boljem praćenju adherencije.

### **1.6.3. Ostali rizični čimbenici koji mogu utjecati na rehospitalizaciju**

Mnogobrojna istraživanja upućuju na skupinu čimbenika koji su povezani s boljim ishodom kod bolesnika oboljelih od shizofrenije. Oni obuhvaćaju bolju premorbidnu prilagodbu, kasniji početak, akutni tijek, ženski spol, precipitirajuće događaje, pridružene poremećaje raspoloženja, kratko trajanje simptoma aktivnog stadija, dobro interepizodno funkcioniranje, malo rezidualnih simptoma, nedostatak strukturalnih moždanih abnormalnosti, negativan hereditet po pitanju shizofrenije, a pozitivan po

pitanju poremećaja raspoloženja (111-115). Primjena antipsihotika također je rizični čimbenik rehospitalizacije bolesnika.

U svrhu prevencije ranih rehospitalizacija bolesnika s prvom epizodom shizofrenije (godinu dana nakon demisije) bitno je istražiti koji su ostali rizičniji čimbenici koji dovode do rehospitalizacije, kako bi se moglo rano intervenirati i spriječiti kronicitet. Drugi identificirani rizični čimbenici koji mogu utjecati na rehospitalizaciju su težina kliničke slike, loše premorbidno funkcioniranje, komorbiditet, rana dob obolijevanja, beskućništvo i dr. (116-118). Neka istraživanja (81,112) pokazala su kako abuzus alkohola i psihoaktivnih tvari te nesuradljivost po pitanju uzimanja antipsihotičke terapije glavni rizični čimbenici ponovne hospitalizacije. Rad na prevenciji ovih rizičnih čimbenika kroz edukaciju pacijenata mogao bi smanjiti učestalost rehospitalizacije.

### **1.7. Poticaj za istraživanje**

Sve gore navedeno, a posebno svakodnevna klinička praksa u kojoj se susrećem s mladim bolesnicima s prvom psihotičnom epizodom ili s onima koji su je već prošli pa su sada, zbog relapsa bolesti, ponovo hospitalizirani, potaknulo me je na istraživanje problema pristupa liječenju duševnih bolesnika s prvom psihotičnom epizodom.

Posljednjih 20-ak godina sve je aktualnija ideja o liječenju shizofrenih bolesnika u zajednici uz preferiranje trenda smanjenja psihijatrijskih bolničkih kreveta. U ozračju tržišne ekonomije i apostrofiranja troškova liječenja spoznalo se da važan aspekt troškova predstavlja radna nesposobnost oboljelih od shizofrenije, a koja je velikim dijelom bila posljedica nedostatne mogućnosti intervencije kao i inadekvatnih modela liječenja. Također, danas se uspjehom liječenja smatra ne samo odsustvo znakova bolesti već poboljšanje kvalitete života bolesnika kao izrazito subjektivne kategorije u

kojoj izbor antipsihotika ima iznimno značenje. Upravo stoga, posljednjih se desetak godina naglašava potreba što ranije intervencije uz lječidbeni proces koji započinje još u prodromalnoj fazi poremećaja.

Poseban poticaj za ovo istraživanje je pokušaj traženja pristupa liječenju koje bi bilo najkvalitetnije i koje bi zato rezultiralo ishodom s najmanjom mogućom stopom recidiva bolesti čime bi se izbjegla potreba uvijek neugodne rehospitalizacije. Jasno je da je u podtekstu ovog poticaja nastojanje pronalaska onog pristupa liječenja oboljelih s prvom psihotičnom epizodom koji će održavajući remisiju spriječiti patološko djelovanje svake nove epizode bolesti na propadanje cjelopune ličnosti bolesnika.

Jedan od najvažnijih poticaja za ovo istraživanje jest pridonosenje poboljšanju kvalitete liječenja bolesnika s prvom epizodom shizofrenije, prije svega po pitanju utjecaja na tijek i ishod poremećaja uz smanjenje stope relapsa i rehospitalizacija.

Projekcije predviđaju kako će prve psihotične epizode shizofrenije u budućnosti postajati sve složenije i različitije, opterećene komorbiditetom i multiplim morbiditetom, što će svakako predstavljati novi izazov u definiranju klasifikacijskih sustava i smjernica liječenja.

Osnova za realiziranje programa spriječavanja (možda smanjenja jer spriječiti ih nije moguće) rehospitalizacija kod bolesnika s ovim poremećajem jest kombinacija dobrih kliničkih podataka, učinkovitih metoda prepoznavanja pogoršanja te preciznog odabira i kontrole praćenja primjene antipsihotika.

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE**

### **2.1. Cilj**

Cilj je utvrditi učestalost rehospitalizacije oboljelih od shizofrenije nakon prve epizode te dobivanje uvida u čimbenike vezane za rehospitalizaciju. Dakle, cilj je utvrditi utječe li terapija pojedinim vrstama antipsihotika na učestalost rehospitalizacije kod bolesnika s prvom epizodom shizofrenije, a slijedeći cilj je usporedba drugih čimbenika koji bi mogli imati utjecaj na stopu rehospitalizacije u prvoj godini nakon demisije. Željelo se procijeniti ukupnu stopu rehospitalizacije prema rizičnim čimbenicima.

### **2.2. Hipoteze:**

- Postoji povezanost primjene pojedinih antipsihotika s učestalošću rehospitalizacije u bolesnika s prvom epizodom shizofrenije u smislu da primjena novih atipičnih antipsihotika smanjuje učestalost rehospitalizacije.
- Postoji povezanost učestalosti rehospitalizacije bolesnika s prvom epizodom shizofrenije s ostalim rizičnim čimbenicima (demografski i socijalni čimbenici, klinička slika, intenzitet bolesti, vrijeme od početka bolesti do početka liječenja, komorbiditet i dr.) u smislu da se bolesnici s komorbiditetom, težom kliničkom slikom i dužim periodom neliječene bolesti češće rehospitaliziraju.

### **3. ISPITANICI I METODE**

#### **3.1. Dizajn i mjesto istraživanja**

Istraživanje je provedeno u Psihijatrijskoj bolnici Vrapče na Zavodu za dijagnostiku i intenzivno liječenje, Odjel za liječenje prvih psihotičnih poremećaja. U Psihijatrijskoj bolnici Vrapče ukupno se godišnje hospitalizira oko 8000 bolesnika od čega između 140 do 160 bolesnika s prvom epizodom shizofrenije. Istraživanje je prospektivno a djelomično i retrospektivno (podaci o početku bolesti, DUP-u - duration of untreated psychosis, predhospitalno vrijeme, hereditetu).

#### **3.2. Pacijenti i metodologija**

U istraživanje su uključeni bolesnici oba spola stariji od 18 godina koji su prvi put hospitalizirani pod kliničkom slikom psihotične dekompenzacije, a kojima je pri otpustu iz bolnice postavljena dijagnoza shizofrenije. Ukupno je uključeno 123 bolesnika.

Prospektivno su se pratiti bolesnici s prvom epizodom shizofrenije koji su otpušteni s odjela za liječenje prvih psihotičnih poremećaja. Svi pacijenti s prvom epizodom shizofrenije liječeni u razdoblju od 1. siječnja 2007. do 1. siječnja 2008. praćeni su godinu dana po otpustu iz bolnice, dakle zaključno do 1. siječnja 2009., a po pitanju rehospitalizacije u jednogodišnjem periodu nakon otpusta iz bolnice.

Bolesnici su podjeljeni u tri skupine: (1) oni koji su bili na klasičnim antipsihoticima, (2) oni na atipičnim antipsihoticima bez klopapina i (3) oni koji su bili na klopapinu.

Ciljani podaci sakupljeni su pomoću strukturiranog upitnika, a sastojali su se od demografskih podataka, podataka o početku i tijeku bolesti, podataka o rizičnim

čimbenicima, podataka o procjeni težine kliničke slike bolesti (na osnovi psihičkog statusa), podataka o protoku vremenu do rehospitalizacije.

Osim demografskih podataka uzeti su podaci o podtipu shizofrenije, težini kliničke slike na početku liječenja i otpustu mjereno BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) skalom (119, 120), psihijatrijskom i tjelesnom komorbiditetu, psihijatrijskom hereditetu, DUP-u (duration of untreated disease - vremenu od pojave bolesti do početka liječenja), dobi početka bolesti, učestalosti kontrolnih pregleda, dužini hospitalizacije, dužini rehospitalizacije za rehospitalizirane bolesnike te razlogu rehospitalizacije.

Podaci su prikupljeni na temelju pregleda bolesnika te upisom podataka s bolničke liste i povijesti bolesti za svakog bolesnika uključenog u istraživanje. Podaci o podtipu shizofrenije uzimani su iz otpusnog pisma.

Podaci o vrsti antipsihotika prikupljeni su iz povijesti bolesti i otpusnog pisma. Antipsihotik s kojim je postignuta remisija je lijek s kojim je bolesnik otpušten s bolničkog liječenja i kojeg nastavlja uzimati u ambulantnom psihijatrijskom tretmanu.

Težina kliničke slike na početku i na kraju hospitalizacije mjerena je skalom BPRS koja ima 18 čestica. Skala je popunjavana od strane educiranog psihijatra nakon intervjua s bolesnikom.

Podaci o psihijatrijskom komorbiditetu razvrstani su na pojedine psihijatrijske poremećaje: poremećaje vezane uz alkohol, poremećaje vezane uz ilegalne droge, poremećaje iz skupine anksioznih i depresivnih poremećaja te poremećaje osobnosti.

Podaci o somatskom komorbiditetu prikupljeni su na temelju medicinske dokumentacije i potvrđenih dijagnoza od strane specijalista za somatske poremećaje.

Podaci o psihijatrijskom hereditetu prikupljeni su na temelju autoanamnestičkih i heteroanamnestičkih podataka te podataka iz prijašnje medicinske dokumentacije

ukoliko je takva postojala (obzirom da se u većini slučajeva radi o prvim hospitalizacijama).

Podaci o vremenu proteklom od pojave prvih psihotičnih simptoma do početka liječenja (izraženo u danima) prikupljani su na temelju autoanamnestičkih i heteroanamnestičkih podataka te podataka iz medicinske dokumentacije ukoliko je takva postojala. Treba naglasiti da su to podaci koji su procijenjeni kao najrelevantniji. U slučaju da su se autoanamnestički podaci o vremenu početka bolesti razlikovali od heteroanamnestičkih podataka o vremenu početka bolesti, prednost je data heteroanamnestičkim podacima budući su sami bolesnici često nekritični spram svoje bolesti.

Dob početka bolesti je dob u kojoj je po prvi put postavljena dijagnoza shizofrenije što je najčešće zapravo dob prve hospitalizacije, međutim treba naglasiti da prva hospitalizacija ne znači i prva epizoda shizofrenije.

Podaci o radnom statusu prikupljani su na temelju podataka iz povijesti bolesti točnije socijalne anamneze. Budući da se radi o mlađoj populaciji koja je još uvijek na školovanju i fakultetu, pod statusom zaposleni podrazumjevalo se i redovno pohađanje škole ili fakulteta.

Podaci o bračnom statusu prikupljani su iz podataka iz povijesti bolesti odnosno socijalne anamneze.

Podaci o učestalosti kontrolnih pregleda prikupljani su iz ambulantnih bolesničkih povijesti bolesti polikliničke službe naše bolnice ili drugih poliklinika ukoliko se bolesnici ne kontroliraju u našoj bolnici.

Podaci o dužini hospitalizacije koji su izraženi u danima uzimani su iz bolničkih povijesti bolesti (košuljice) na kojoj su upisani datumi prijema i otpusta iz bolnice. Na isti su način prikupljani podaci o rehospitalizaciji i dužini trajanja rehospitalizacije.

Budući da se ne radi o intervencijskoj studiji, informirani pristanak bolesnika nije se smatrao potrebnim. Tijekom istraživanja nije se interveniralo u terapijske i dijagnostičke postupke te se na nikakav način nije utjecalo na bolesnikovo liječenje ili kontrolne preglede nakon otpusta. Identitet ispitanika nije nigdje otkriven, a u slučaju da rezultati istraživanja budu publicirani, zaštita podataka će se maksimalno poštivati. Rezultati istraživanja izneseni su skupno i statistički, bez individualnog prikaza slučajeva. Svi dobiveni podaci držat će se u tajnosti. Ispitanici u ovom istraživanju neće imati individualne koristi, ali postoji opća korist istraživanja radi otkrivanja i procjene općih čimbenika rizika za rehospitalizaciju.

### **3.3. Statistička analiza**

Metode standardne deskriptivne statistike korištene su u opisu demografskih i kliničkih karakteristika bolesnika. Kategoričke varijable prikazane su tablicama kontingencije.

Kontinuirane varijable testirane su na normalnost, te su u ovisnosti o distribuciji izračunate odgovarajuće deskriptivne mjere. Razlike između različitih grupa za kategoričke varijable testirane su  $\chi^2$  testom. Razlike u vrijednostima kontinuiranih varijabli između grupa uspoređene su Mann-Whitneyjevim testom, odnosno alternativno t-testom. U izračunu vremena do rehospitalizacije korištene su metode analize preživljenja. Krivulje preživljenja procijenjene su Kaplan-Meierovom metodom. Coxovom regresijskom analizom procijenjena je prediktivna vrijednost pojedinih varijabli



na krivulje preživljenja. Rezultati su interpretirani na 5%-tnoj razini značajnosti. Svi izračuni i statističke analize učinjeni su primjenom programskog paketa Statistica Version 8.0 for Windows (StaSoft Inc.Tulsa, Oklahoma, USA).

## 4. REZULTATI

### 4.1. Demografske i kliničke značajke uzorka

Tablica 1. Demografske značajke uzorka.

|           | Ukupno          |          | Klasični antipsihotici |         | Novi atipični antipsihotici |        | Klozapin        |        |
|-----------|-----------------|----------|------------------------|---------|-----------------------------|--------|-----------------|--------|
|           | Sr.vr. (raspon) | N (%)    | Sr.vr. (raspon)        | N (%)   | Sr.vr. (raspon)             | N (%)  | Sr.vr. (raspon) | N (%)  |
| Spol      |                 | 123      |                        | 34 (28) |                             | 59(48) |                 | 30(24) |
| M         |                 | 65 (53%) |                        | 20 (60) |                             | 23(39) |                 | 22(74) |
| Ž         |                 | 58 (47%) |                        | 14 (40) |                             | 36(61) |                 | 8(26)  |
| Dob (god) | 30 (18-55)      |          | 35(19-53)              |         | 29(19-55)                   |        | 27(18-43)       |        |
| M         | 30              |          | 34(19-50)              |         | 29(19-48)                   |        | 26(18-43)       |        |
| Ž         | 31              |          | 37(20-53)              |         | 29(19-55)                   |        | 27(23-38)       |        |
| U braku   |                 | 28 (23%) |                        | 14(40)  |                             | 11(18) |                 | 3(11)  |
| M         |                 | 10 (36%) |                        | 5(36)   |                             | 4(36)  |                 | 1(33)  |
| Ž         |                 | 18 (64%) |                        | 9(64)   |                             | 7(64)  |                 | 2(67)  |
| Zaposleni |                 | 61 (50%) |                        | 19(54)  |                             | 29(48) |                 | 12(44) |
| M         |                 | 29 (48%) |                        | 11(55)  |                             | 8(28)  |                 | 10(83) |
| Ž         |                 | 32 (52%) |                        | 9(45)   |                             | 21(72) |                 | 2(17)  |

#### 4.1.1. Značajke uzorka po spolu i dobi.

Demografske značajke uzorka prikazane su u Tablici 1, a kliničke značajke uzorka u Tablici 2. U uzorku za istraživanje razmatrano je ukupno 128 bolesnika s prvom epizodom shizofrenije, od kojih je 5 isključeno jer su dobivali kombiniranu terapiju antipsihoticima. U istraživanje je bilo uključeno ukupno 123 bolesnika (n=123) s dijagnozom prve epizode shizofrenije u dobi od 18 do 55 godina (srednja dob 30 godina) od čega 53% muških (n=65) i 47% ženskih (n=58) koji su bili na monoterapiji

klasičnim antipsihoticima (haloperidolom, flufenazinom), novijim atipičnim antipsihoticima (olanzapinom, risperidonom, kvetiapienom) ili klozapinom.

Što se tiče dobi u kojoj je dijagnoza shizofrenije postavljena, srednja dob za muškarce je 30 godina, a za žene 31 godina; među spolovima nije bilo značajne razlike.

Najviše je pacijenata bilo u dobnim skupinama od 20-24 godine, njih 28% i dobnoj skupini od 25-30 godina, njih 26%. Kada se analiziraju bolesnici u dobi do 30 godina starosti i iznad 30 godina starosti, u skupini bolesnika do 30 godina starosti bilo je 62% ispitanika od čega 51% muškaraca i 49% žena, a u skupini iznad 30 godina bilo je 38% bolesnika od čega 55% muškaraca i 45 % žena.

Tablica 2. Kliničke značajke uzorka.

|   | Ukupno          |          | Klasični antipsihotici |        | Novi atipični antipsihotici |        | Klozapin        |        |
|---|-----------------|----------|------------------------|--------|-----------------------------|--------|-----------------|--------|
|   | Sr.vr. (raspon) | N (%)    | Sr.vr. (raspon)        | N (%)  | Sr.vr. (raspon)             | N (%)  | Sr.vr. (raspon) | N (%)  |
| Dužina hospitalizacije (dan)                | 51 (3-174)      |          | 39(3-109)              |        | 48(5-138)                   |        | 74(15-174)      |        |
| M   | 51              |          | 35(4-101)              |        | 46(5-135)                   |        | 74(15-174)      |        |
| Ž   | 51              |          | 45(3-109)              |        | 49(7-138)                   |        | 74(21-104)      |        |
| Vrijeme do rehospitalizacije (dan)          | 158 (14-360)    |          | 117(15-294)            |        | 179(14-360)                 |        | 192(44-320)     |        |
| M   | 168             |          | 132(15-294)            |        | 220(150-240)                |        | 176(44-329)     |        |
| Ž   | 149             |          | 88(15-122)             |        | 161(14-360)                 |        | 240(240)        |        |
| DUP (dan)                                   | 282 (2-1095)    |          | 251(2-1095)            |        | 251(5-730)                  |        | 394(7-1095)     |        |
| M   | 344             |          | 275(2-1095)            |        | 346(7-730)                  |        | 413(7-1095)     |        |
| Ž   | 213             |          | 215(3-730)             |        | 189(5-730)                  |        | 340(42-730)     |        |
| Pozitivan psihijatrijski hereditet          |                 | 46 (37%) |                        | 6(17)  |                             | 29(48) |                 | 11(41) |
| M   |                 | 24 (52%) |                        | 3(50)  |                             | 12(41) |                 | 9(82)  |
| Ž   |                 | 22 (48%) |                        | 3(50)  |                             | 17(59) |                 | 2(18)  |
| Prisutan psihijatrijski komorbiditet        |                 | 60 (49%) |                        | 19(54) |                             | 25(41) |                 | 19(70) |
| M   |                 | 34 (57%) |                        | 4)     |                             | 7(28)  |                 | 13(68) |
| Ž   |                 | 26 (43%) |                        | 11(58) |                             | 18(72) |                 | 6(32)  |
| Prisutan somatski komorbiditet              |                 | 24 (20%) |                        | 8(23)  |                             | 10(16) |                 | 6(22)  |
| M   |                 | 13 (54%) |                        | 5(63)  |                             | 5(50)  |                 | 3(50)  |
| Ž   |                 | 11 (46%) |                        | 3(37)  |                             | 5(50)  |                 | 3(50)  |
| Težina kliničke slike (BPRS) kod prijema    | 55 (38-85)      |          | 56(38-75)              |        | 53(40-79)                   |        | 56(44-85)       |        |
| M   | 55              |          | 56(41-65)              |        | 54(40-79)                   |        | 55(44-77)       |        |
| Ž   | 55              |          | 57(38-75)              |        | 53(40-65)                   |        | 61(51-85)       |        |
| Težina kliničke slike (BPRS) kod otpusta    | 28 (19-39)      |          | 27(22-38)              |        | 27(19-39)                   |        | 29(24-37)       |        |
| M   | 28              |          | 28(23-38)              |        | 27(19-39)                   |        | 29(24-37)       |        |
| Ž   | 27              |          | 57(38-75)              |        | 27(21-35)                   |        | 29(24-34)       |        |
| Prosječan broj kontrolnih pregleda mjesečno | 0,367 (0-2,16)  |          | 0,73(0,08-2,16)        |        | 0,59(0,08-2,16)             |        | 0,64(0,08-1,33) |        |
| M   | 0,38            |          | 0,57(0,08-1,33)        |        | 0,41(0,08-1,33)             |        | 0,67(0,08-1,25) |        |
| Ž   | 0,38            |          | 0,73(0,08-1,16)        |        | 0,67(0,09-1,66)             |        | 0,91(0,33-2,16) |        |

Tablica 3. Podtipovi shizofrenije.

|                         | Paranoidna shizofrenija<br>F 20.0 | Katatona shizofrenija<br>F 20.1 | Dezorganizirana shizofrenija<br>F 20.2 | Rezidualna shizofrenija<br>F 20.5 | Nediferencirana shizofrenija<br>F 20.8 |
|-------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|--|-----------------------------------|--|
| Broj bolesnika<br>n=123 | 120 (98%)                         | 1 (0,8%)                        | 1 (0,8%)                               | 0 (0%)                            | 1 (0,8%)                               |

#### 4.1.2. Značajke uzorka po podtipu shizofrenije

Značajke uzorka po podtipu shizofrenije prikazane su u Tablici 3. U odnosu na podtip shizofrenije prema DSM IV klasifikaciji najviše je pacijenata 98% (n=120) imalo dijagnozu paranoidne shizofrenije, šifra F 20.0, 1 pacijent (0,8%) dijagnozu nespecificirane shizofrenije DSM IV, šifra F 20.8, 1 pacijent (0,8%) dijagnozu F 20.1 i 1 pacijent (0,8%) dijagnozu, F 20.2.

#### 4.1.3. Značajke uzorka prema vremenu od pojave prvih psihotičnih simptoma do početka liječenja.

Vrijeme od pojave psihotičnih simptoma do početka liječenja (eng. DUP duration of untreated psychosis) prikazano je u Tablici 2. U odnosu na dužinu vremena od pojave prvih simptoma psihoze do liječenja bolesti, rezultati su varirali do 4 do 1095 dana, sa srednjom vrijednosti od 282 dana. Za muške pacijente srednja je vrijednost iznosila 344 dana, a za ženske pacijente 213 dana, što je statistički značajna razlika ( $p=0,014$ ).

#### 4.1.4. Značajke uzorka prema dužini trajanja hospitalizacije

Dužina hospitalizacije mjerena je u danima. Dužina trajanja hospitalizacije kretala se od 3 do 174 dana. Srednja vrijednost dužine hospitalizacije iznosi 51 dan; bez statističke značajnosti među spolovima.

#### 4.1.4. Značajke uzorka prema bračnom i radnom statusu

U braku je bilo 28 bolesnika od 123 ili 23%. Neoženjenih, razvedenih ili udovaca bilo je 95 ili 77%. Među bolesnicima u braku bilo je 36% muškaraca (n=10) i 64% žena (n=18). Razlika po spolu među oženjenima je i statistički značajna,  $p=0,03817$ .

Zaposlena su bila 61 bolesnika od ukupno 123, odnosno 50% bolesnika, od čega 52% žena i 48% muškaraca. Nije bilo statistički značajne razlike između muškaraca i žena.

#### 4.1.5. Značajke psihijatrijskog komorbiditeta u promatranih bolesnika

Tablica 4. Psihijatrijski komorbiditet.

|  | Prema spolu<br>N (%)     | p-vrijednost* |
|--|--------------------------|---------------|
| Pozitivan psihijatrijski komorbiditet ukupno<br>n=60 (49%) | M 34 (57%)<br>Ž 26 (43%) | 0,407         |
| Poremećaji vezani uz alkohol i uz droge<br>n=37 (30%)      | M 21 (68)<br>Ž 10 (32)   | 0,055         |
| Anksiozni i depresivni poremećaji<br>n=13 (19%)            | M 10 (43%)<br>Ž 13 (57%) | 0,318         |
| Poremećaji osobnosti<br>n=10 (8%)                          | M 5 (50%)<br>Ž 5 (50%)   | 0,851         |

\* M-L Chi-square test

Tablica 4.1. Psihijatrijski komorbiditet

|  | Prema spolu | p-vrijednost* |
|--|-------------|---------------|
|--|-------------|---------------|

|  |                          |       |
|--|--------------------------|-------|
| Psihijatrijski komorbiditet ukupno<br>n=60 (49%) | M 34 (57%)<br>Ž 26 (43%) | 0,407 |
| Poremećaji vezani uz alkohol<br>n=17 (14%)       | M 13 (76%)<br>Ž 4 (24%)  | 0,046 |
| Poremećaji vezani uz droge<br>n=20 (16%)         | M 13 (65%)<br>Ž 7 (35%)  | 0,234 |
| Anksiozni i depresivni poremećaji<br>n=13 (19%)  | M 10 (43%)<br>Ž 3 (57%)  | 0,318 |
| Poremećaji osobnosti<br>n=10 (8%)                | M 5 (50%)<br>Ž 5 (50%)   | 0,851 |

\* M-L Chi-square test

Psihijatrijski komorbiditet nađen je kod 49% (n=60) bolesnika, u 57% (n=34) muškaraca i 43% (n=26) žena, (Tablica 4). Od psihijatrijskog komorbiditeta najčešće su bili zastupljeni poremećaji vezani uz uzimanje droge i alkohola 30% (n=37), zatim anksiozni i depresivni poremećaji 19% (n=13), i poremećaji osobnosti 8% (n=10).

Kada se odvojeno razmatraju poremećaji vezani uz alkohol i poremećaji vezani uz droge i druga sredstva ovisnosti Tablica 4.1., razvidno je da su poremećaji vezani uz droge bili zastupljeni sa 16% (n=20), a poremećaji vezani uz alkohol sa 14% (n=17).

Nađena je statistički značajna razlika u zastupljenosti poremećaja vezanih uz alkohol između muškaraca (76%) n=13 i žena (24%) n=4, p=0,0309.

#### 4.1.6. Značajke somatskog komorbiditeta u promatranih bolesnika

Somatski komorbiditet bio je prisutan kod 20% n=24 bolesnika, od čega 13 kod muškaraca i 11 kod žena.

#### 4.1.7. Značajke psihijatrijskog herediteta u promatranih bolesnika

Psihijatrijski hereditet nađen je kod 37% n=46 bolesnika te nije bilo bitne razlike između muškaraca n=24 (52%) i žena n=22 (48%).

#### *4.1.8. Značajke učestalosti ambulantnih kontrolnih pregleda kod promatranih bolesnika.*

S obzirom na odlazak na kontrolne preglede prema spolu bolesnika, na kontrolne preglede nakon demisije iz bolnice dolazilo je 58% bolesnika, od čega 49% muškaraca i 51% žena. Na kontrolne preglede nakon demisije iz bolnice nije dolazilo 42% bolesnika, od čega 58% muškaraca i 42% žena.

U odnosu na prosječan broj mjesečnih kontrolnih pregleda, on se kretao se od 0-2,16 mjesečno i iznosio je u prosjeku 0,37 pregleda mjesečno, za muškarce 0,38 te za žene također 0,38.

#### *4.1.9. Značajke uzorka prema skupini i vrsti antipsihotičke terapije*

##### *4.1.9.1. Udio bolesnika po pojedinim grupama antipsihotika.*

Na terapiji klasičnim antipsihoticima (haloperidolom, flufenazinom) bilo je 34 bolesnika (28%) od čega 20 (60%) muškaraca i 14 (40%) žena.

Na terapiji novijim atipičnim antipsihoticima (olanzapinom, risperidonom, kvetiapiinom) bilo je 59 bolesnika (48%). Postoji značajna statistička razlika među spolovima, na terapiji novim atipičnim antipsihoticima bilo je 39% n=24 muškaraca i 61% žena n=37, a ta je razlika statistički značajna, p=0,0029.

Na terapiji klopazinom bilo je ukupno 30 bolesnika (24%). Također postoji značajna razlika po spolovima, muškaraca je bilo 74% n=22 a žena 26% n=8, p=0,01238.



#### *4.1.9.2. Udio bolesnika na pojedinom antipsihotiku*

Na terapiji haloperidolom bila su 21 bolesnika (17%), od toga 62% n=13 muškaraca i 38% n=8 žena, razlika među spolovima nije statistički značajna. Doza haloperidola se kretala od 2-20 mg, srednja doza iznosi 10 mg.

Na terapiji flufenazinom bilo je 13 bolesnika (11%) od toga 54% n=7 muškaraca i 46% n=6 žena, razlika nije statistički značajna. Doza flufenazina se kretala od 3-15 mg, srednja doza iznosi 9 mg.

Na terapiji olanzapinom bilo je 32 bolesnika (26%) od toga 38% n=12 muškaraca i 62% n=20 žena, razlika nije statistički značajna. Doza olanzapina se kretala od 5-20 mg, srednja doza 12 mg.

Na terapiji risperidonom bilo je 18 bolesnika (15%) od toga 44% n=8 muškaraca i 66% n=10 žena, razlika nije statistički značajna. Doza risperidona se kretala od 2-6 mg, srednja doza iznosi 4 mg.

Na terapiji kvetiapiinom bilo je 9 bolesnika (7%) od toga 33% n=3 muškaraca i 67% n=6 žena, razlika nije statistički značajna. Doza kvetiapina se kretala od 400-700 mg, srednja doza iznosi 544 mg.

Na terapiji klozapinom bilo je ukupno 30 bolesnika (24%). Doza se kretala od 50-500 mg dnevno, srednja doza iznosi 153 mg. Postoji značajna razlika između spolova, muškaraca je bilo 74% n=22 a žena 26% n=8,  $p=0,01238$ .

#### *4.1.10. Značajke težine kliničke slike u promatranih bolesnika*

Težina kliničke slike procjenjivana BPRS skalom (Brief Psychiatric Rating Scale) kod prijema na liječenje; ukupni rezultat kretao se od 38-85, srednja vrijednost 55, a ukupni rezultat BPRS skale pri otpustu iz bolnice kretao se od 19 do 39, srednja vrijednost 28. Nije bilo razlike u rezultatima BPRS skale između muškaraca i žena kako na početku tako i na kraju bolničkog liječenja.

#### *4.1.11. Značajke vremena od otpusta do rehospitalizacije kod promatranih bolesnika*

Vrijeme od demisije do rehospitalizacije za rehospitalizirane bolesnike u danima kreće se u rasponu od 14 do 360 dana, a prosječno je iznosilo 158 dana te nije bilo značajne razlike između muškaraca (168 dana) i žena (149 dana).

## 4.2. Povezanost antipsihotika sa rehospitalizacijom

### 4.2.1 Povezanost skupine antipsihotika sa rehospitalizacijom

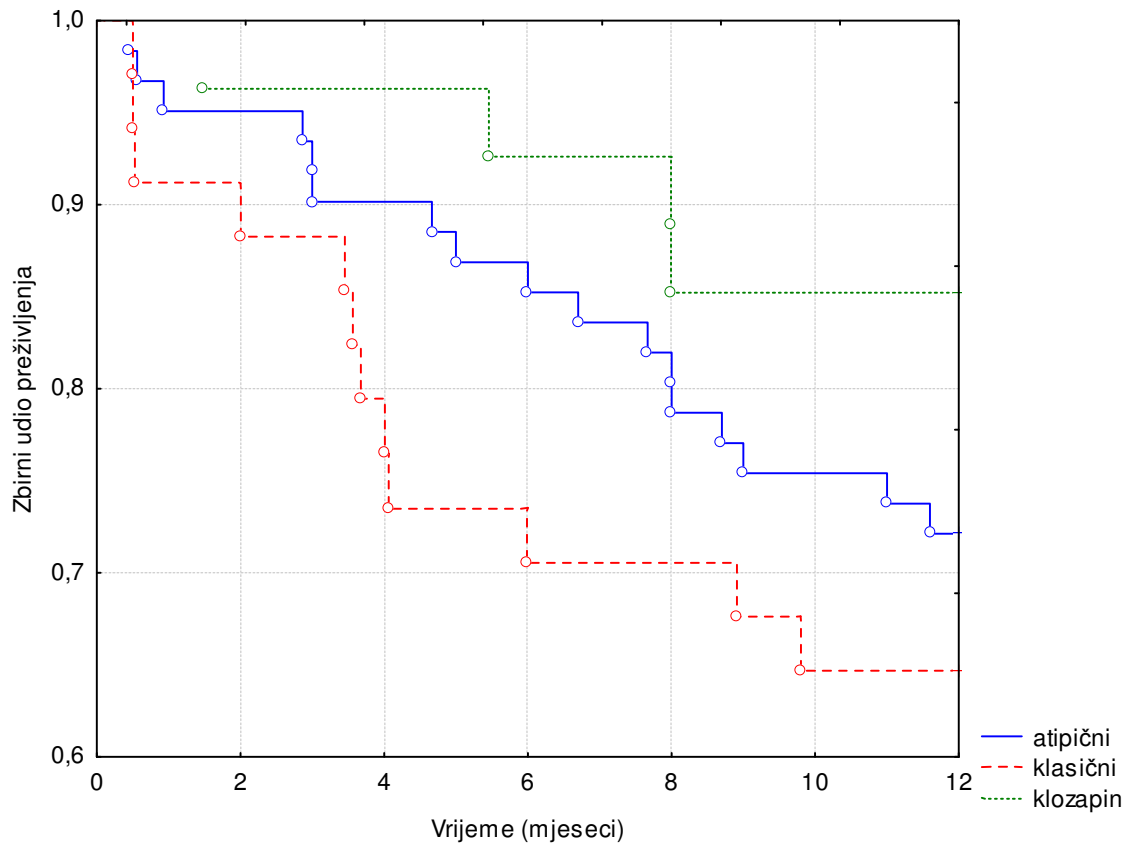
Tablica 5. Rehospitalizacija i skupine antipsihotika

|                         |            | Klasični antipsihotici<br>n (%) | Novi atipični antipsihotici<br>n (%) | Klozapin<br>n (%) |
|-------------------------|------------|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------|
| Ukupan broj bolesnika   | 123 (100%) | 34 (100)                        | 58 (100)                             | 30 (100)          |
| Broj rehospitaliziranih | 33 (27%)   | 12 (35)                         | 17 (29)                              | 4 (13)            |

Povezanost pojedine skupine antipsihotika s rehospitalizacijom prikazana je u Tablici 5.

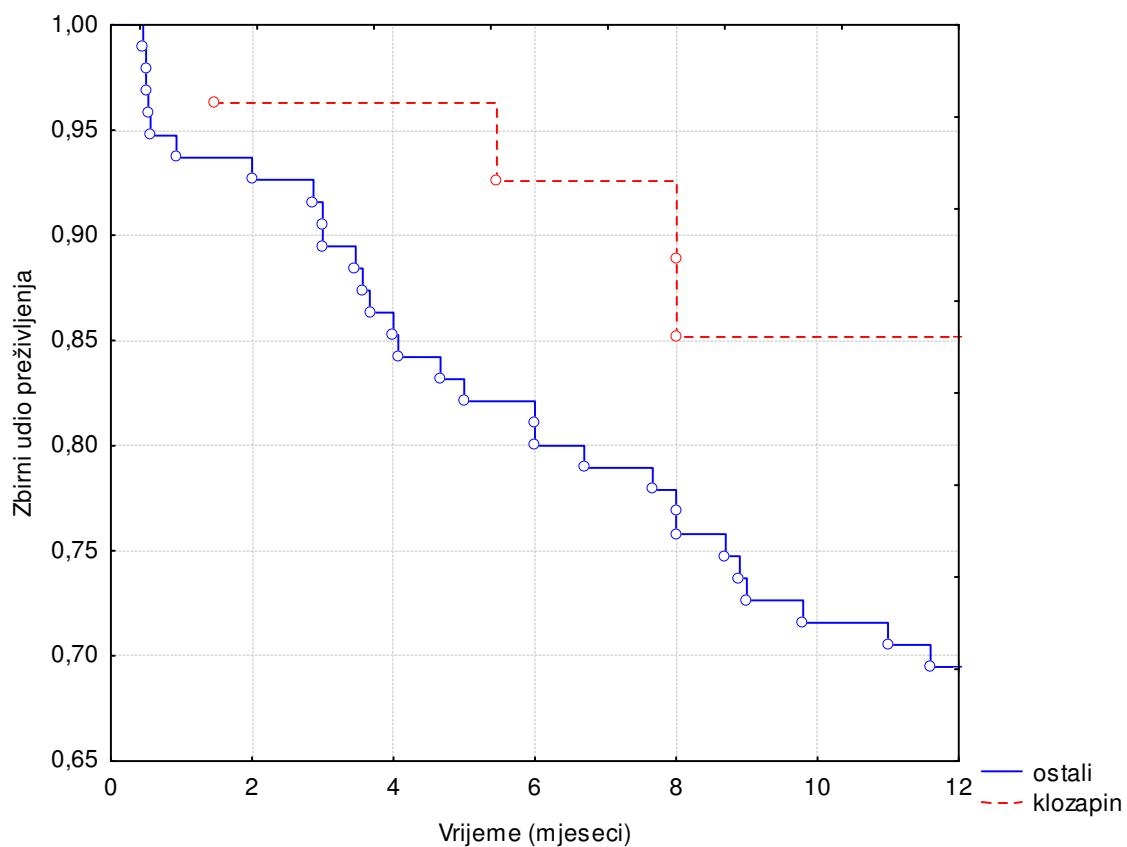
U vremenskom periodu od 365 dana od demisije iz bolnice, od ukupno 123 bolesnika rehospitalizirana su 33 bolesnika (27%).

U odnosu prema skupinama antipsihotika koje su bolesnici dobivali, u grupi bolesnika koji su dobivali klasične antipsihotike bilo je rehospitalizirano 35% bolesnika, u skupini bolesnika koji su dobivali nove atipične antipsihotike bilo je rehospitalizirano 29% bolesnika dok je u skupini bolesnika koji su dobivali klozapin bilo je rehospitalizirano 13% bolesnika.



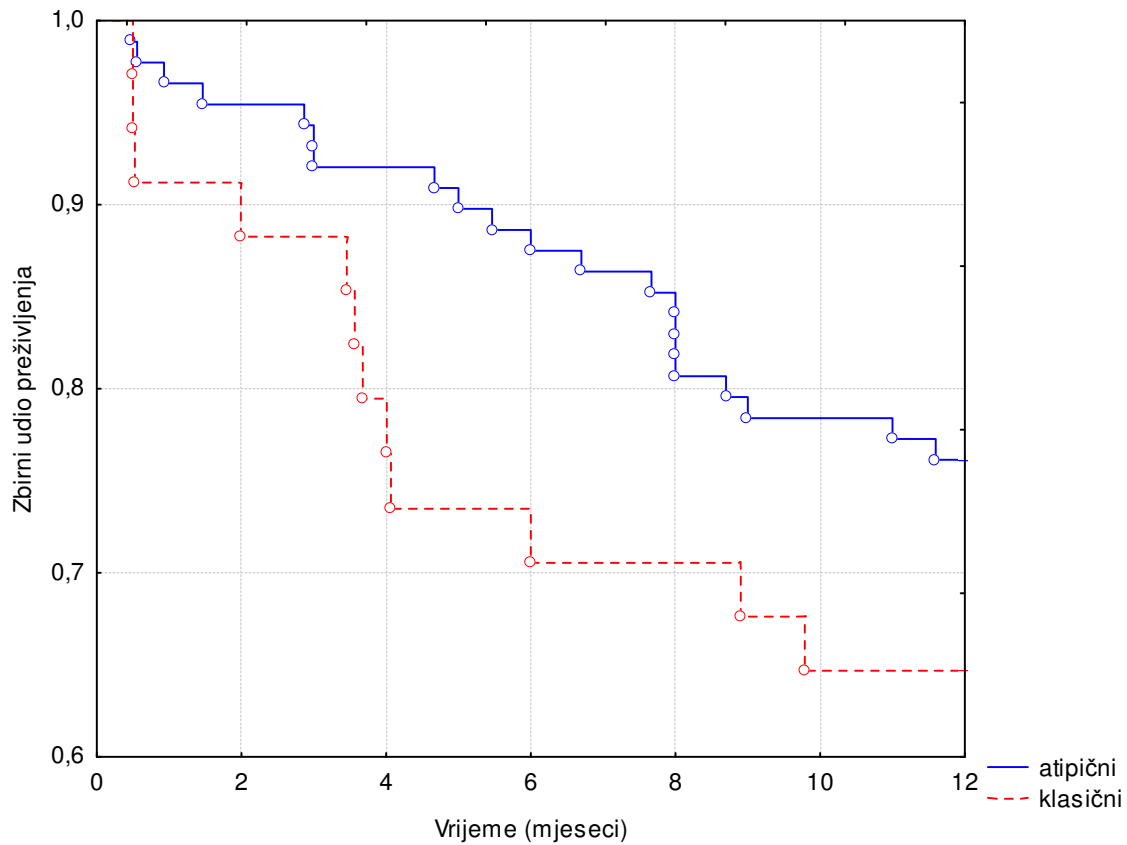
Slika 1. Rehospitalizacija bolesnika na klasičnim antipsihoticima, atipičnim antipsihoticima i klozapinu (Kaplan - Meier Cox F regresijska analiza).

Kada se proučavaju krivulje preživljavanja, (Slika 1), (vrijeme do rehospitalizacije) po pojedinim skupinama antipsihotika mjereno Kaplan-Meierovom metodom razvidno je da postoje razlike po skupinama antipsihotika. Ova razlika nije statistički značajna.



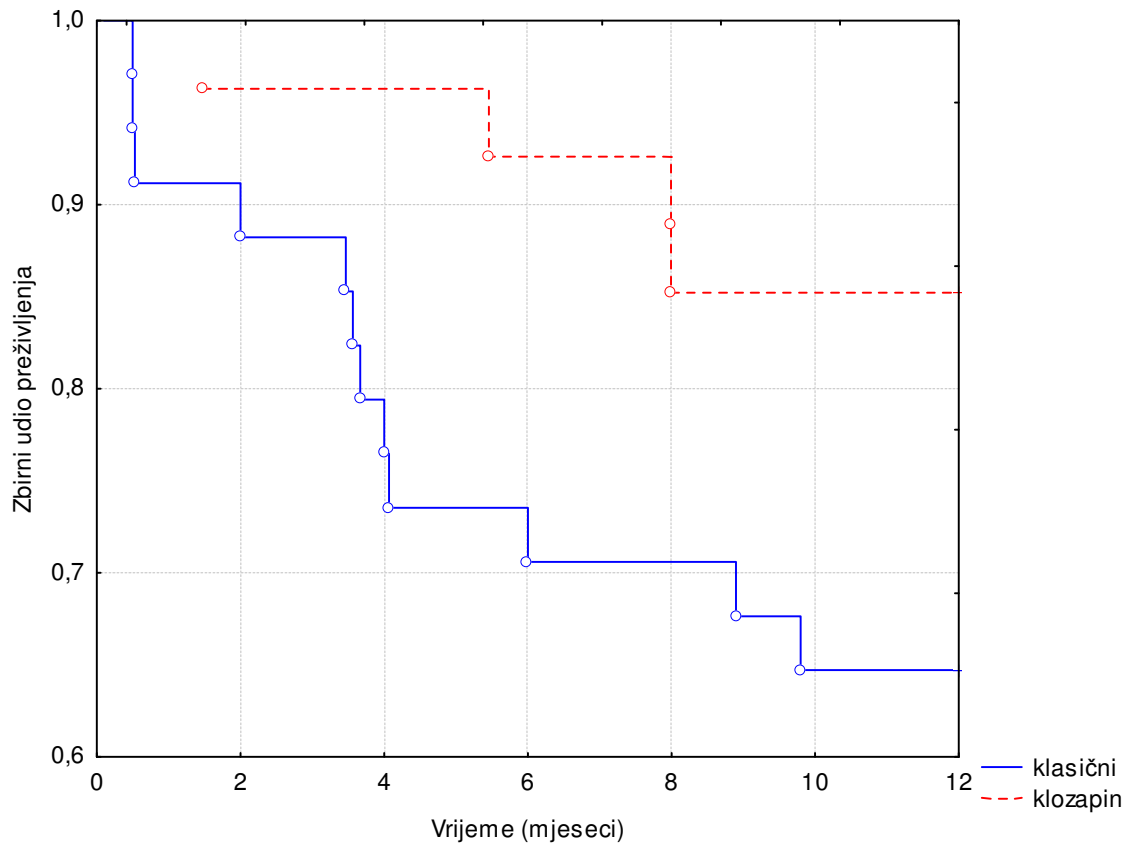
Slika 2. Rehospitalizacija bolesnika na klozapinu i na ostalim antipsihoticima (Kaplan - Meier Cox F regresijska analiza).

Statistički značajna razlika zabilježena je između skupine bolesnika na terapiji klozapinom i skupine bolesnika na terapiji svim ostalim antipsihoticima ( $p=0,035$ ), (Slika 2), na način da su bolesnici iz skupine na terapiji klozapinom bili rjeđe rehospitalizirani u odnosu na bolesnike koji su dobivali sve ostale antipsihotike.



Slika 3. Rehospitalizacija bolesnika na klasičnim i novim atipičnim antipsihoticima. (Kaplan - Meier Cox F regresijska analiza).

Uočljiva je i vidljiva razlika između bolesnika koji su dobivali nove atipične antipsihotike i bolesnika koji su dobivali klasične antipsihotike, u smislu da su bolesnici na novijim antipsihoticima rjeđe rehospitalizirani. Međutim, razlika ne pokazuje statističku značajnost, (Slika 3).



Slika 4. Usporedba rehospitalizacije bolesnika na klasičnim antipsihoticima i klozapinu (Kaplan - Meier Cox F regresijska analiza).

Uočljiva je razlika u učestalosti rehospitalizacija između skupine bolesnika na terapiji klasičnim antipsihoticima i skupine na terapiji klozapinom (Slika 4), na način da je skupina na terapiji klozapinom rjeđe rehospitalizirana. Navedena razlika je na granici statističke značajnosti ( $p=0,055$ ).

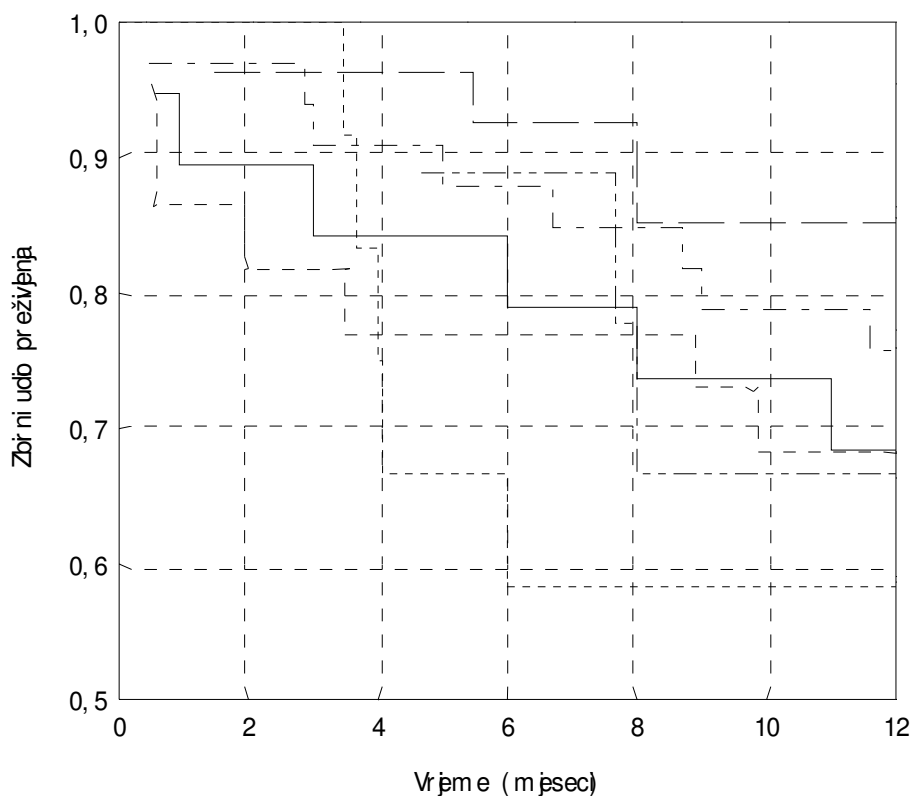
#### 4.2.2. Povezanost pojedinog antipsihotika sa rehospitalizacijom

Tablica 6. Rehospitalizacija bolesnika i pojedini antipsihotici

| Ukupan broj bolesnika   | N(%)<br>123<br>(100) | Haloperidol<br>n (%)<br>21 (100) | Flufenazin<br>n (%)<br>13 (100) | Risperidon<br>n (%)<br>18 (100) | Olanzapin<br>n (%)<br>32 (100) | Kvetiapin<br>n (%)<br>9 (100) | Klozapin<br>n (%)<br>30 (100) | p-<br>vrijednost* |
|-------------------------|----------------------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| Broj rehospitaliziranih | 33<br>(27)           | 7 (33)                           | 5 (38)                          | 6 (33)                          | 8 (25)                         | 3 (33)                        | 4 (13)                        | 0,045**           |

\* Man-Whitney U test

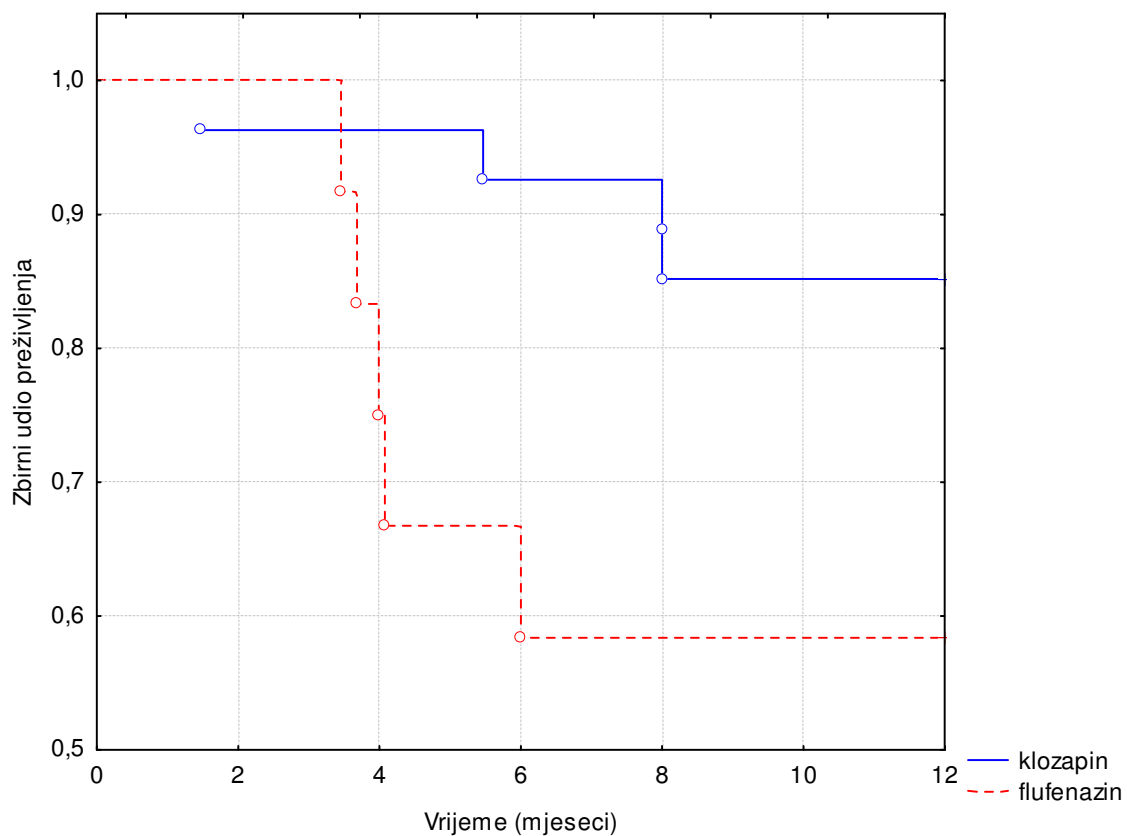
\*\* Statistički značajna razlika odnosi se na usporedbu skupine bolesnika na klozapinu i flufenazinu



Slika 5. Rehospitalizacija bolesnika na pojedinom antipsihotiku (Kaplan - Meier Cox F regresijska analiza).



U odnosu na učestalost rehopsitalizacije bolesnika po svakom pojedinom antipsihotiku kojeg su dobivali (Tablica 6, Slika 5), dobili smo rezultate kako je najmanje bilo rehopsitalizirano bolesnika koji su dobivali klozapin, njih 13%, zatim olanzapin 25%, pa redom risperidon 33%, haloperidol 33%, kvetiapin 33 %, flufenazin 38%. Dakle, u jednogodišnjem razdoblju od otpusta iz bolnice nije bilo rehopsitalizirano 87% bolesnika koji su bili na terapiji klozapinom, 75% bolesnika koji su bili na terapiji olanzapinom, 67% bolesnika koji su bili na terapiji risperidonom, haloperidolom ili kvetiapinom i 62% bolesnika koji su bili na terapiji flufenazinom.



Slika 6. Usporedba rehospitalizacije bolesnika na flufenazinu i klozapinu (Kaplan - Meier Cox F regresijska analiza).

Statistički značajna razlika po pitanju rehospitalizacije postoji između skupine bolesnika koja je liječena klozapinom i skupine bolesnika koja je liječena flufenazinom, ( $p=0,045$ ), ( Slika 6).

### 4.3. Povezanost rehospitalizacije s ostalim mogućim rizičnim čimbenicima.

#### 4.3.1 Povezanost rehospitalizacije sa spolom i dobi bolesnika

Tablica 7. Spol kao mogući rizični čimbenik rehospitalizacije.

|                  | Ukupno | Rehospitalizirani | Nerehospitalizirani | P-vrijednost* |
|------------------|--------|-------------------|---------------------|---------------|
|                  | 123    | (n=33)            | (n=90)              |               |
| Rizični čimbenik |        | N (%)             | N (%)               |               |
| Spol             |        |                   |                     |               |
| M                |        | 16 (48%)          | 49 (54%)            | 0,557         |
| Ž                |        | 17 (52%)          | 41 (46%)            |               |

\* M-L Chi-square test

Tablica 8. Dob kao mogući rizični čimbenik rehospitalizacije.

|                  | Ukupno | Rehospitalizirani     | Nerehospitalizirani   | P-vrijednost*  |
|------------------|--------|-----------------------|-----------------------|----------------|
|                  | 123    | (n=33)                | (n=90)                |                |
| Rizični čimbenik |        | Sred. vrijed (raspon) | Sred. vrijed (raspon) | P-vrijednost** |
| Dob              |        | 32 (19-53)            | 30 (18-55)            | 0,385          |

\*\* Man-Whitney U test

Među rehospitaliziranim bolesnicima (n=33) bilo je 48% (n= 16) muškaraca i 52% (n=17) žena. Razlika nije statistički značajna.

Srednja dob za rehospitalizirane bila je 32 godine, a za nerehospitalizirane 30 godina.

Razlika nije statistički značajna.

#### 4.3.2. Povezanost rehospitalizacije s bračnim i radnim statusom

Tablica 9. Bračni status kao mogući rizični čimbenik rehospitalizacije.

|                         | Ukupno | Rehospitalizirani | Nerehospitalizirani | P-vrijednost* |
|-------------------------|--------|-------------------|---------------------|---------------|
|                         | 123    | (n=33)            | (n=90)              |               |
| Rizični čimbenik        |        | N (%)             | N (%)               |               |
| Bračni status (u braku) |        | 10(30%)           | 18(20%)             | 0,227         |

\* M-L Chi-square test

Tablica 10. Radni status kao mogući rizični čimbenik rehospitalizacije.

|                          | Ukupno | Rehospitalizirani | Nerehospitalizirani | P-vrijednost* |
|--------------------------|--------|-------------------|---------------------|---------------|
|                          | 123    | (n=33)            | (n=90)              |               |
| Rizični čimbenik         |        | N (%)             | N (%)               |               |
| Radni status (zaposleni) |        | 19 (58%)          | 42 (47%)            | 0,283         |

\* M-L Chi-square test

U odnosu na bračni status u skupini rehospitaliziranih bolesnika bilo je 30% oženjenih, a u skupini nerehospitaliziranih 20% oženjenih. Razlika između dvije skupine nije statistički značajna.

U odnosu na radni status u skupini rehospitaliziranih bolesnika u radnom statusu je bilo 58% bolesnika, a u skupini nerehospitaliziranih u radnom je statusu bilo 47% bolesnika. Razlika između dvije skupine nije statistički značajna.

#### 4.3.3. Povezanost rehospitalizacije s vremenom od pojave prvih psihotičnih simptoma do početka liječenja.

Tablica 11. DUP kao mogući rizični čimbenik rehospitalizacije.

|                  | Ukupno | Rehospitalizirani     | Nerehospitalizirani   | P-vrijednost*  |
|------------------|--------|-----------------------|-----------------------|----------------|
|                  | 123    | (n=33)                | (n=90)                |                |
| Rizični čimbenik |        | Sred. vrijed (raspon) | Sred. vrijed (raspon) | P-vrijednost** |
| DUP              |        | 334 (2-730)           | 263 (3-1095)          | 0,237          |

\*\* Man-Whitney U test

Srednje vrijeme od pojave psihotičnih simptoma do početka liječenja kod rehospitaliziranih bolesnika iznosi 334 dana, a kod nerehospitaliziranih 263 dana. Razlika nije statistički značajna.

Tablica 12. Vrijeme od pojave psihotičnih simptoma do početka liječenja kod bolesnika na klopazinu i bolesnika na ostalim antipsihoticima.

|   | Bolesnici na klopazinu (n=30) | Bolesnici na ostalim antipsihoticima (n=93) | p-vrijednost* |
|---|-------------------------------|---|---------------|
| DUP vrijeme od pojave prvih simptoma do početka liječenja |                               |   |               |
| Sr. vrijednost (raspon)                                   | 394 (7-1095)                  | 251 (2-1095)                                | P=0,033       |

\* Man-Whitney U test

Kada se uspoređi vrijeme od pojave prvih psihotičnih simptoma do početka liječenja kod bolesnika na terapiji klopazinom s ostalim bolesnicima (Tablica 12), ono se za bolesnike na klopazinu kreće se od 7-1095 dana, a srednje vrijeme iznosi 394 dana, dok se to vrijeme kod ostalih bolesnika kreće od 2-1095 dana, a srednje vrijeme iznosi 251 dan. Dakle, bolesnici na klopazinu imali su u prosjeku duže vrijeme od pojave simptoma do početka liječenja u odnosu na sve ostale bolesnike. Razlika je i statistički značajna, (p=0,033).

#### 4.3.4. Povezanost rehospitalizacije s dužinom trajanja hospitalizacije

Tablica 13. Dužina hospitalizacije kao mogući rizični čimbenik rehospitalizacije.

|                        | Ukupno<br>123 | Rehospitalizirani<br>(n=33) | Nerehospitalizirani<br>(n=90) | P-vrijednost*  |
|------------------------|---------------|-----------------------------|-------------------------------|----------------|
| Rizični čimbenik       |               | Sred. vrijed (raspon)       | Sred. vrijed (raspon)         | P-vrijednost** |
| Dužina hospitalizacije |               | 45 (4-131)                  | 53 (3-174)                    | 0,376          |

\*\* Man-Whitney U test

Dužina hospitalizacije kod rehospitaliziranih bolesnika iznosi 45 dana, a kod nerehospitaliziranih 53 dana. Razlika nije statistički značajna.

Dužina trajanja rehospitalizacije u danima za rehospitalizirane bolesnike iznosila je od 3 do 154 dana, u prosjeku 48 dana, za žene 50 dana, za muškarce 45 dana.

Tablica 14. Dužina hospitalizacije bolesnika na klopapinu i ostalih bolesnika

|                                 | Bolesnici na klopapinu<br>(n=30) | Bolesnici na ostalim<br>antipsihoticima (n=93) | p-<br>vrijednost* |
|---------------------------------|----------------------------------|--|-------------------|
| Dužina hospitalizacije u danima |                                  |  |                   |
| Sr. vrijednost (raspon)         | 74 (15-174)                      | 45 (3-138)                                     | P=0,000628        |

\* Man-Whitney U test

Kada se uspoređi dužina hospitalizacije skupine bolesnika koji su dobivali klopapin (n=27) u uspoređbi sa svim ostalim skupinama bolesnika (n=96) (Tablica 14), vidljivo je da su bolesnici na terapiji klopapinom bili u prosjeku hospitalizirani 74 dana u uspoređbi s ostalima bolesnicima koji su u prosjeku bili hospitalizirani 45 dana. Razlika je i statistički značajna (p= 0,000628).

#### 4.3.5. Povezanost rehospitalizacije s težinom kliničke slike

Tablica 15.1. Težina kliničke slike kod prijema kao mogući rizični čimbenik rehospitalizacije.

|  | Ukupno<br>123 | Rehospitalizirani<br>(n=33) | Nerehospitalizirani<br>(n=90) | P-vrijednost*      |
|--|---------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------|
| Rizični čimbenik                         |               | Sred. vrijed<br>(raspon)    | Sred. vrijed<br>(raspon)      | P-<br>vrijednost** |
| Težina kliničke slike (BPRS) kod prijema |               | 60 (41-58)                  | 53 (38-72)                    | 0,004              |

\*\* Man-Whitney U test

Tablica 15.2 Težina kliničke slike kod otpusta kao mogući rizični čimbenik rehospitalizacije.

|  | Ukupno | Rehospitalizirani     | Nerehospitalizirani   | P-vrijednost*  |
|--|--------|-----------------------|-----------------------|----------------|
|  | 123    | (n=33)                | (n=90)                |                |
| Rizični čimbenik                         |        | Sred. vrijed (raspon) | Sred. vrijed (raspon) | P-vrijednost** |
| Težina kliničke slike (BPRS) kod otpusta |        | 28 (23-36)            | 27 (19-39)            | 0,060          |

\*\* Man-Whitney U test

Težina kliničke slike mjerena je BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) skalom na početku i na kraju hospitalizacije. Za skupinu rehospitaliziranih bolesnika ukupni srednji rezultat na početku hospitalizacije iznosi 60, a za skupinu nerehospitaliziranih bolesnika 53. Razlika je statistički značajna, ( $p= 0,0045$ ).

Za skupinu rehospitaliziranih bolesnika ukupni srednji rezultat na kraju hospitalizacije iznosi 28, a za skupinu nerehospitaliziranih bolesnika također 28. Razlika između skupina nije statistički značajna.

#### 4.3.6. Povezanost rehospitalizacije sa psihijatrijskim komorbiditetom

Tablica 16. Psihijatrijski komorbiditet kao mogući rizični čimbenik rehospitalizacije.

|  | Ukupno | Rehospitalizirani | Nerehospitalizirani | P-vrijednost* |
|--|--------|-------------------|---------------------|---------------|
|  | 123    | (n=33)            | (n=90)              |               |
| Rizični čimbenik                       |        | N (%)             | N (%)               |               |
| Psihijatrijski komorbiditet (prisutan) |        | 21 (64%)          | 39 (43%)            | 0,046         |

\* M-L Chi-square test

Tablica 17. Psihijatrijski komorbiditet i rehospitalizacija

|                                   | Ukupno<br>123 | Rehospitalizirani<br>33 | Nerehospitalizirani<br>90 | P-vrijednost* |
|-----------------------------------|---------------|-------------------------|---------------------------|---------------|
| Psihijatrijski komorbiditet       | 60 (49%)      | 7 (21%)                 | 10 (11%)                  | 0,045         |
| Poremećaji vezani uz alkohol      | 17 (14%)      | 21 (64%)                | 39 (43%)                  | 0,150         |
| Poremećaji vezani uz droge        | 20 (16%)      | 7 (21%)                 | 13 (14%)                  | 0,378         |
| Anksiozni i depresivni poremećaji | 13 (19%)      | 8 (24%)                 | 15(17%)                   | 0,339         |
| Poremećaji osobnosti              | 10 (8%)       | 2 (6%)                  | 8 (9%)                    | 0,611         |

\* M-L Chi-square test

U skupini rehospitaliziranih bolesnika psihijatrijski komorbiditet prisutan je kod 64% (n=21) bolesnika u usporedbi sa skupinom nerehospitaliziranih kod kojih je psihijatrijski komorbiditet prisutan kod 43% (n=39) bolesnika. Razlika je i statistički značajna ( $p = 0,045$ ), (Tablica 9).

Poremećaji vezani uz alkoholizam prisutni su kod 21% rehospitaliziranih bolesnika u usporedbi sa 11% kod nerehospitaliziranih. Razlika nije statistički značajna.

Poremećaji vezani uz ovisnost o drogama prisutni su kao psihijatrijski komorbiditet kod 21% rehospitaliziranih i 14% nerehospitaliziranih bolesnika. Razlika nije statistički značajna.

Anksiozni i depresivni poremećaji kao komorbiditet prisutni su kod 24% rehospitaliziranih bolesnika i 17% nerehospitaliziranih bolesnika. Razlika nije statistički značajna.

U skupini bolesnika sa komorbidnim depresivnim i anksioznim poremećajima bilo je 43% muškaraca i 57% žena. Razlika nije statistički značajna.



Poremećaji osobnosti kao komorbiditet prisutni su kod 6% rehospitaliziranih i 9% nerehospitaliziranih bolesnika. Razlika nije statistički značajna.

#### 4.3.7. Povezanost rehospitalizacije sa psihijatrijskim hereditetom

Tablica 18. Psihijatrijski hereditet kao mogući rizični čimbenik rehospitalizacije.

|                                      | Ukupno | Rehospitalizirani | Nerehospitalizirani | P-vrijednost* |
|--------------------------------------|--------|-------------------|---------------------|---------------|
|                                      | 123    | (n=33)            | (n=90)              |               |
| Rizični čimbenik                     |        | N (%)             | N (%)               |               |
| Psihijatrijski hereditet (pozitivan) |        | 15 (45%)          | 31 (34%)            | 0,263         |

\* M-L Chi-square test

Psihijatrijski hereditet prisutan je kod 45% rehospitaliziranih i 34% nerehospitaliziranih bolesnika. Razlika nije statistički značajna.

#### 4.3.8. Povezanost rehospitalizacije sa somatskim komorbiditetom

Tablica 19. Somatski komorbiditet kao mogući rizični čimbenik rehospitalizacije.

|                                  | Ukupno | Rehospitalizirani | Nerehospitalizirani | P-vrijednost* |
|----------------------------------|--------|-------------------|---------------------|---------------|
|                                  | 123    | (n=33)            | (n=90)              |               |
| Rizični čimbenik                 |        | N (%)             | N (%)               |               |
| Somatski komorbiditet (prisutan) |        | 7 (21%)           | 17 (19%)            | 0,198         |

\* M-L Chi-square test

Somatski komorbiditet bio je prisutan kod 21% (n=7) rehospitaliziranih bolesnika i 19% (n=17) nerehospitaliziranih bolesnika. Razlika nije statistički značajna.

#### 4.3.9. Povezanost rehospitalizacije s učestalošću ambulantnih kontrolnih pregleda

Tablica 20. Učestalost kontrolnih pregleda kao mogući rizični čimbenik rehospitalizacije.

|                                | Ukupno | Rehospitalizirani     | Nerehospitalizirani   | P-vrijednost*  |
|--------------------------------|--------|-----------------------|-----------------------|----------------|
|                                | 123    | (n=33)                | (n=90)                |                |
| Rizični čimbenik               |        | Sred. vrijed (raspon) | Sred. vrijed (raspon) | P-vrijednost** |
| Učestalost kontrolnih pregleda |        | 0,804 (0,09-1,66)     | 0,584 (0,08-2,16)     | 0,063          |

\*\* Man-Whitney U test

U skupini bolesnika koji su dolazili na kontrolne preglede 24% ih je rehospitalizirano. U skupini bolesnika koji nisu dolazili na kontrolne preglede rehospitalizirano ih je 31%. Razlika nije statistički značajna. Prosječan broj kontrolnih pregleda u jednom mjesecu za rehospitalizirane bolesnike iznosi 0,8 a za nerehospitalizirane 0,58, razlika nije statistički značajna.

#### 4.4. Podjela na rane i kasne rehospitalizacije

Tablica 21. Podjela na rane i kasne rehospitalizacije.

| Vrijeme rehospitalizacije                             | N (%)    |
|---|----------|
| Rehospitalizacije do 90 dana (rane rehospitalizacije) | 33 (100) |
| Rehospitalizacije > 90 dana (kasne rehospitalizacije) | 10 (30)  |
| Rehospitalizacije > 90 dana (kasne rehospitalizacije) | 23 (70)  |

Tablica 22. Razlika među spolovima kod rano i kasno rehospitaliziranih bolesnika.

|   | Rehospitalizacija <90 dana | Rehospitalizacija >90 dana |
|---|----------------------------|----------------------------|
| M | 4(40%)                     | 12(52%)                    |
| Ž | 6 (60%)                    | 11(48%)                    |

\* M-L Chi-square test

P= 0,520

U periodu do 90 dana od otpusta iz bolnice, od ukupnog broja rehospitaliziranih bolesnika, rehsopitalizirano ih je 30%, a u periodu od 90 dana do 365 dana rehsopitalizirano ih je 70%. Bilo je bitno manje ranih rehospitalizacija ( do 3 mjeseca po otpustu s bolničkog liječenja). U skupini rano rehospitaliziranih bolesnika bilo je 40% muškaraca, a 60% žena, a u skupini kasno rehospitaliziranih bolesnika 52% muškaraca i 48% žena. Razlika nije statistički značajna.

## 5. RASPRAVA

### 5.1. Opis uzorka prema demografskim i kliničkim značajkama

#### 5.1.1. Značajke uzorka po spolu i dobi.

Prema udjelu bolesnika po spolu nađena je podjednaka zastupljenost muškaraca (47%) i žena (53%), što potvrđuje činjenicu da je shizofrenija bolest s jednakom proširenošću među spolovima (121). Međutim, u početku i tijekom bolesti postoje razlike u razdiobi među spolovima (122,123). U muškaraca se bolest pojavljuje nešto ranije, u životnoj dobi od 10-25 godina, dok je kod žena bimodalna dobna distribucija – s prvim vrhom u dobi od 25-35 godina te drugim vrhom nakon 40-te godine (otprilike 3-10% žena) (124). U ovom istraživanju srednja dob za muškarce iznosi 30 godina, a za žene 31 godina; dakle žene su bile neznatno starije, bez statističke značajnosti.

Vrlo značajan čimbenik koji determinira tijek bolesti i prognozu je dob početka bolesti. Rano poboljevanje, tj. životna dob u kojoj osoba još uvijek nije sazrela kao ličnost, u kojoj nije zasnovala radni odnos niti brak, obično je vezano uz lošiju prognozu budući da se shizofreni bolesnik radi neelastičnosti u ponašanju teže adaptira na nove situacije i uklapa u nove sredine. Ako pak bolest počne u dobi kada osoba ima utvrđen i ustaljen model ponašanja i življenja, prije svega posao i obitelj, prognoza je mnogo bolja. Rana pojavnost psihotičnog proemećaja i kasnije započinjanje liječenja vezano je uz smanjenje kvalitete življenja. Naime, u ozračju današnjih spoznaja u psihijatriji, poboljšanje kvalitete života psihijatrijskih bolesnika predstavlja jedan od temeljnih terapijskih ciljeva, odnosno jedan od osnovnih parametara procjene uspješnosti

terapijskih postupaka. Premda kvaliteta života bolesnika djelomično predstavlja subjektivnu kategoriju, ona objektivno ukazuje ne samo na stupanj poboljšanja bolesti već i na kvalitetu sveukupne socijalne integracije psihijatrijskih pacijenta.

### *5.1.2. Značajke uzorka po podtipu shizofrenije*

Rezultati o udjelu pojedinih podtipova shizofrenije (paranoidna shizofrenija prisutna kod 98% bolesnika) potvrđuju dosadašnje spoznaje kako je najčešći podtip shizofrenije paranoidna shizofrenija.

### *5.1.3. Značajke uzorka prema vremenu od pojave prvih psihotičnih simptoma do početka liječenja.*

U ovom istraživanju nađeno je da je vrijeme od pojave prvog simptoma psihoze do prvog liječenja u ukupnom uzorku bolesnika ( $n=123$ ) različito kod muškaraca i žena, na način da kod muškaraca srednja vrijednost iznosi 344 dana, a kod žena 213 dana. Navedena razlika statistički je značajna ( $p=0,014$ ). U većini dosadašnjih objavljenih istraživanja nije nađena bitna razlika među spolovima (125-127), dok je u samo manjem broju istraživanja nađena (128,129). S obzirom na činjenicu da su podaci o pojavi prvih simptoma psihoze dosta nesigurni te da ovise o metodologiji prikupljanja podataka, u elaboraciji i zaključivanju valja biti oprezan te akceptirati kako se ti podaci odnose na najbolju moguću procjenu, a ne egzaktan podatak i zaključak (130). Iz prakse je poznato da se podaci dobivaju na temelju autoanamnestičkih podataka,

heteroanamnestičkih podataka i podataka iz medicinske dokumentacije, ukoliko takva postoji prije prvog psihijatrijskog liječenja. Prilikom prikupljanja ovih podataka važno je poštovati hijerarhiju izvora podataka, u kojoj podaci zdravstvenih profesionalaca imaju relevantniju vrijednost u odnosu na laičke procjene. Različite metodologije prikupljanja podataka zasigurno rezultiraju i različitim rezultatima istraživanja.

U odnosu na rezultate ove studije i razlike između spolova, poznato je da žene u prosjeku oboljevaju kasnije te da imaju bolju prognozu u odnosu na muškarce. Postavlja se pitanje je li bolja prognoza kod žena povezana i s ranijim započinjanjem liječenja, odnosno kraćim vremenskim periodom od pojave simptoma do početka liječenja. Rani stadij bolesti predstavlja kritičan period s velikim utjecajem na dugoročan tijek i ishod bolesti (118, 131-135). Važno je napomenuti kako u tom periodu biološke, psihološke i psihosocijalne dimenzije poremećaja imaju najveću plastičnost te se to vrijeme može smatrati i periodom sekundarne prevencije (130). Ovakav se rezultat može komentirati i spekulacijom kako u našem podneblju žene možda otvorenije govore o svojim problemima nego muškarci, u osnovi su ekstrovertiranije i stoga vjerojatno i same traže pomoć, ili pak okolina, na temelju njihovih izjava, zaključi da im je potrebna psihijatrijska pomoć. Muškarci teže verbaliziraju svoje probleme, nerado se povjeravaju, skloni su negiranju psihičkih problema te često pribjegavaju „samoliječenju“ alkoholom i drugim sredstvima ovisnosti. Tako se zasigurno određeni broj muških bolesnika sa psihičkim, pa i psihotičnim poteškoćama „sakrije“ u poremećajima vezanim uz alkohol i druga sredstva ovisnosti. U ovom istraživanju dobili smo rezultate koji ukazuju da u psihijatrijskom komorbiditetu kod bolesnika s prvom epizodom shizofrenije prednjače poremećaji vezani uz konzumaciju droga ( 16%) i alkohola (15%), dakle ukupno 30%. Također je nađena statistički značajna razlika u

udjelu muškaraca i žena kad je riječ o poremećajima vezanim uz alkohol; muškarci s takvim komorbiditetom čine 70 % a žene 24 %, ( $p=0,0309$ ).

#### *5.1.4. Značajke uzorka prema dužini hospitalizacije*

Srednje vrijeme dužine trajanja hospitalizacije u provedenom istraživanju iznosi 51 dan, što se smatra optimalnim vremenom opservacije i bolničkog liječenja bolesnika s prvom epizodom shizofrenije. U tom periodu potrebno je provesti detaljnu i vrlo opsežnu diferencijalno dijagnostičku obradu, donijeti odluku o antipsihotičkoj terapiji, uočiti i analizirati rani odgovor na propisani antipsihotik, uz potrebu započinjanja i s ostalim oblicima liječenja; psihoterapijskim, socioterapijskim. Već u prvoj hospitalizaciji nužno je aktivno raditi na razvijanju suradljivosti u bolesnika te ga pripremiti na dulju i iznad svega aktivnu suradnju i participaciju u procesu liječenja. U današnjim uvjetima liječenja, a prema nautcima i kategorizaciji HZZO-a, suočeni smo s limitacijama duljine liječenja. Tako su hospitalizacije na psihijatrijskim odjelima i klinikama ograničene na 16 dana, tj. akutno liječenje psihičkog bolesnika ne može trajati duže od 16 dana. Ukoliko se radi npr. o bolesniku s alkoholnom intoksikacijom koji se par sati nakon detoksikacije otpušta iz bolnice, taj period od 16 dana može biti uistinu predug. Međutim, ako bi se u slučajevima psihotično dekompenziranog bolesnika s prvom epizodom shizofrenije strogo priklanjali propisima i ograničenjima, a ne stručnoj i kliničkoj procjeni takvih bolesnika, moglo bi se dogoditi da bolesnici budu prerano otpušteni u nedovoljno stabilnoj remisiji. Možemo spekulirati što se događa u zapadnim zemljama (zapadna Europa i SAD) u kojima već godinama postoji fenomen deinstitutionalizacije psihijatrijskih bolesnika na način da su hospitalizacije i psihotičnih bolesnika vrlo kratke,

traju od 3 do 10 dana, nakon čega se bolesnici otpuštaju, dok brigu o njima preuzima više ili manje razvijen sustav psihijatrije u zajednici. Razumljivo je trajanje ovako kratkih hospitalizacija kad se radi o višekratnoj rehospitalizaciji shizofrenog bolesnika kod kojeg se više-manje sve zna, a u slučajevima kada mu je potrebna nužna intenzivna skrb radi kupiranja akutne psihotičnosti, agresivnosti ili suicidalnosti. Međutim, kada je riječ o bolesniku s prvom epizodom shizofrenije, na koje se odnosi i naše istraživanje, kratka hospitalna liječenja uglavnom ne mogu polučiti dobre rezultate jer se u tom kratkom vremenu naprosto ne može obaviti kvalitetna dijagnostička obrada i uočiti odgovor na inicijalnu antipsihotičku terapiju. Bolesniku s prvom epizodom shizofrenije treba pristupiti multidimenzionalno (136-138). Tijekom prve hospitalizacije treba započeti i s tercijarnom prevencijom. Tercijarna prevencija (rehabilitacija ili resocijalizacija) također započinje pred kraj prvog hospitalnog liječenja, a podrazumijeva osposobljavanje bolesnika za što je moguće bolje socijalno funkcioniranje nakon psihotične epizode bolesti (139). Pri tome se misli na ublažavanje ili otklanjanje dizabiliteta koji je nastao kao posljedica duševne bolesti. Terapeut prije otpusta bolesnika s prvom epizodom shizofrenije iz bolnice mora pripremiti sve članove terapijskog tima i obitelj na prihvaćanje i način suobraćanja s bolesnikom, što od njega tražiti i očekivati. U bolesnika u kojih se bolest razvila dok još nisu završili školovanje i stekli zvanje potrebno je nakon postizanja remisije odabrati primjerenu habilitaciju.

Resocijalizaciju treba započeti i provoditi pravovremeno, gotovo istovremeno kad i terapiju (139). U resocijalizaciju je potrebno uključiti članove terapijskog tima, obitelj i društvo kao cjelinu. Preporučuje se detaljna ocjena kliničkog stanja i dizabiliteta bolesnika kako bi se odredio optimalni cilj rehabilitacije. Prije otpusta iz bolnice treba procijeniti koliko su okolina i obitelj spremni i pripremljeni prihvatiti bolesnika nakon hospitalizacije i dati mu potporu u ponovnom preuzimanju obveza i samobriga o sebi i



svom liječenju. Nužno je neprestano raditi na edukaciji obitelji i okoline te im objasniti o kakvom se poremećaju radi kako u bolesniku ne bi gledali lošeg čovjeka i neradnika. Od samog početka tretmana treba voditi računa o prevenciji rehospitalizacije, hospitalizma ili nepotrebnog oduzimanja i gubljenja socijalnih uloga, a što sve iziskuje određeno vrijeme. Stoga je prosjek trajanja prve hospitalizacije u ovom istraživanju (od 51 dan) optimalni vremenski period za provođenje specifičnog programa liječenja bolesnika s prvom epizodom shizofrenije.

#### *5.1.4. Značajke uzorka prema bračnom i radnom statusu*

U ispitivanom uzorku u bračnom je statusu bilo 23 % bolesnika; prevladavaju žene s udjelom od 64%. Razlika među spolovima jest statistički značajna. Uočava se kako ukupni udio bolesnika u braku nije velik, budući da se radi o mlađoj populaciji bolesnika. Najviše ispitanika je u dobnoj skupini od 20-24 godine. Ovakav je rezultat u skladu s dosadašnjim saznanjima kako u uzorku shizofrenih bolesnika općenito ima više udatih žena i više neoženjenih muškaraca (124). Budući da bolest kod žena započinje kasnije većina ih se uda i osnuje obitelj za razliku od muških bolesnika kod kojih bolest započinje ranije poradi čega ne uspiju zasnovati bračnu zajednicu.

Što se tiče radnog statusa, 50% bolesnika je bilo zaposleno ili je redovito pohađalo školu ili fakultet. Među njima je bilo 52% žena i 48% muškaraca. Ovi su rezultati usporedivi se s dosadašnjim istraživanjima (140).

#### *5.1.5. Značajke psihijatrijskog komorbiditeta u promatranih bolesnika*

Psihijatrijski komorbiditet nađen je kod 49% bolesnika, što je visoki postotak u odnosu na dosadašnja istraživanja gdje se postotak kreće između 30-40% (141-144). Ovakav rezultat možda je i posljedica metodologije gdje se pod psihijatrijskim komorbiditetom, kad su u pitanju poremećaji vezani uz ovisnost o psihoaktivnim tvarima, podrazumijevala i akutna intoksikacija i abuzus ili zlouporaba psihoaktivnih tvari, a ne samo ovisnost o istim. S obzirom da se radi o mlađoj populaciji abuzus psihoaktivnih tvari je bio visok. Često abuzus alkohola i drugih sredstava ovisnosti predstavlja pokušaj samoliječenja ovakvih bolesnika. Udio bolesnika s poremećajima vezanim za alkohol i druga sredstva ovisnosti je 30% i statistički je značajan. Kada se udio bolesnika s ovom skupinom poremećaja podjeli na poremećaje vezane uz alkohol i poremećaje vezane uz druga sredstva ovisnosti češći su poremećaji vezanu uz alkohol, a u skupini tih bolesnika postoji statistički značajna razlika između muškaraca (76%) i žena (24%).

#### *5.1.6. Značajke somatskog komorbiditeta u promatranih bolesnika*

Somatski komorbiditet u ovom je istraživanju prisutan kod 20% bolesnika. Važna je činjenica da se radi o mlađoj populaciji i populaciji koja do sada nije uzimala antipsihotičku terapiju i za koju se očekuje da je somatski zdrava. Poznato je da se

bolesnici oboljeli od shizofrenije nedostanu i nedovoljno kvalitetno brinu o svome zdravlju, ne paze dovoljno na prehranu i zdravi način života, što uvelike doprinosi povećanom somatskom morbiditetu, odnosno multiplom morbiditetu. S obzirom da se radi o samom početku bolesti (prva epizoda tek dijagnosticirane shizofrenije) za pretpostaviti je da psihička komponenta nema jačeg utjecaja na somatsku dekompenzaciju.

Općepoznata činjenica jest da nova generacija antipsihotika uzrokuje specifični profil nuspojava; povećanje tjelesne težine, produženje QTC intervala u EKG-u, metabolički sindroma i druge. Bilo bi zanimljivo pratiti ovu populaciju bolesnika narednih 20-ak godina, pogotovo onu skupinu koja će biti na kontinuiranoj terapiji novijim antipsihoticima. Postavlja se pitanje, je li sama terapija određenom vrstom antipsihotika dovodi do povećanog somatskog komorbiditeta.

Najčešće nuspojave novijih antipsihotika su povećanje tjelesne težine (145,146) i metaboličke promjene, poput hiperlipidemije i dijabetesa (147). Obje su povezane s brojnim medicinskim problemima poput povećanog rizika od moždanog udara, kardiovaskularnih i zloćudnih bolesti (147-149). Metaboličke promjene u populaciji bolesnika oboljelih od shizofrenije opažene su prije više desetljeća (150). Opisana je povećana incidencija dijabetesa (4,2%) (151) te poremećena tolerancija glukoze u shizofrenih bolesnika još prije vremena liječenja antipsihoticima (152). Smatra se da se razvijeni metabolički sindrom pojavljuje u gotovo 50% bolesnika oboljelih od shizofrenije što je značajno više nego u zdravoj populaciji (153). Zbog metaboličkih abnormalnosti koje su posljedica same bolesti (150), populacija bolesnika oboljelih od shizofrenije ima dodatni povećani rizik za nastanak metaboličkih promjena što ukupno povećava morbiditet tih bolesnika te negativno utječe na duljinu životnog vijeka (148, 154). S obzirom da se liječenje shizofrenije antipsihoticima provodi dugotrajno, ozbiljne

nuspojave poput povećanja tjelesne težine ili razvoja metaboličkih promjena mogle bi značajno utjecati na zdravlje bolesnika. U ovo su istraživanje uključeni bolesnici koji do početka istraživanja nisu bili liječeni antipsihoticima.

#### *5.1.7. Značajke psihijatrijskog herediteta u promatranih bolesnika*

Psihijatrijski hereditet pozitivan je kod 37% promatranih bolesnika s prvom epizodom shizofrenije.

Ovaj je rezultat također u skladu s rezultatima dosadašnjih istraživanja koji kazuju kako oko 60% populacije s dijagnozom shizofrenije nema pozitivan psihijatrijski hereditet (Gottesman et al. 1990., Kendler et al 1993) (155).

#### *5.1.8. Značajke ambulantnih kontrolnih pregleda u promatranih bolesnika*

U skupini rehospitaliziranih bolesnik na kontrolne je preglede dolazilo 52% njih 17 od 33, a u skupini nerehospitaliziranih njih 60% njih 54 od 90. Prosječan broj kontrolnih pregleda kod nerehospitaliziranih iznosi 0,58 mjesečno a kod rehospitaliziranih 0,80 mjesečno, razlika nije statistički značajna.

#### *5.1.9. Značajke uzorka prema skupini i vrsti antipsihotičke terapije*

##### *5.1.9.1. Udio bolesnika po pojedinim grupama antipsihotika.*

Iz rezultata je razvidno kako je na klasičnim antipsihoticima bilo 28% bolesnika, na novim atipičnim antipsihoticima 48% bolesnika, a na klopazinu 24% bolesnika. Dakle, najviše je bolesnika bilo na terapiji novim atipičnim antipsihoticima. Ovakva raspodjela bila je očekivana budući da su novi atipični antipsihotici izazvali veliko oduševljenje kod kliničara i danas predstavljaju prvu liniju antipsihotičke terapije kod bolesnika oboljelih od shizofrenije i postupno potiskuju klasične antipsihotike iz svakodnevne kliničke prakse.

Pojava druge generacije antipsihotika ili atipičnih antipsihotika bez sumnje predstavlja veliki napredak u liječenju psihijatrijskih, nadasve psihotičnih bolesnika oboljelih od shizofrenije. Oni imaju prihvatljiviji profil nuspojava u usporedbi s prvom generacijom antipsihotika tzv. klasičnim antipsihoticima, te imaju bolji učinak na negativne i kognitivne simptome. Primjenjuju se u liječenju shizofrenije i bipolarnog afektivnog poremećaja, kako u prvoj psihotičnoj dekompenzaciji tako i kao terapija održavanja (156-158). Novi atipični antipsihotici u području psihofarmakoterapije predstavljaju jedno veliko „osvježenje“ koje je s oduševljenjem dočekano kod psihijatara i pacijenata te svih koji sudjeluju u tretmanu psihotičnih bolesnika. Mnogi su na lokalnim razinama bili pomalo i frustrirani poradi određene restrikcije i limitiranosti u primjeni, prvenstveno radi njihove visoke cijene koštanja, dok su se drugdje primjenjivali više liberalno i bez limita. Iako su, otprilike, deset puta skuplji od klasičnih antipsihotika novi atipični antipsihotici na tržištu vrlo brzo preuzimaju prevlast te i na stručnom području (smjernice za liječenje shizofrenije i psihotičnih poremećaja) postaju prva linija u tretmanu shizofrenije i psihotičnih poremećaja općenito. Recentne smjernice primjene atipičnih antipsihotika obuhvaćaju sve skupine bolesnika; s prvom psihotičnom epizodom, kroničnom shizofrenijom, bolesnike u relapsu bolesti te bolesnike s refrakternom shizofrenijom.

Iz rezultata je razvidno kako je na klozapinu bilo čak 24% bolesnika; dakle relativno visoki postotak budući da se radi o prvoj epizodi shizofrenije, a klozapin je prema svim smjernicama antipsihotik druge linije u terapiji ovih bolesnika (159). Poznato je da 1/4 do 1/3 bolesnika s prvom epizodom shizofrenije ne pokazuje zadovoljavajući odgovor na propisanu antipsihotičku terapiju tzv. terapiju prve linije (160). Kada je 60-ih godina prošlog stoljeća sintetiziran klozapin, ubrzo je otkriveno da ima dobro moćno antipsihotičko djelovanje i to bez izazivanja ekstrapiramidnih nuspojava. Stoga je klozapin, koji je po svom odsustvu EPS-a „odstupao“ od profila djelovanja ranijih antipsihotika i nazvan atipičnim. Klozapin je potom postao prototipom druge generacije antipsihotika pa je tako, „sebi na sliku i priliku“ usmjerio razvoj antipsihotika na istraživanje lijekova koji imaju iste povoljne i efikasne kliničke učinke s odsustvom EPS, a bez rizika javljanja agranulocitoze, vrlo nezgodne i opasne nuspojave upotrebe klopapina.

Nadalje, kad je riječ o analizi udjela bolesnika po pojedenim skupinama antipsihotika iz rezultata je razvidno da postoje razlike među spolovima kada je riječ o vrsti primjenjene antipsihotičke terapije. Razvidno je kako je na novim atipičnim antipsihoticima bio veći udio žena, njih 61% u odnosu na muškarce 39%. Razlika je statistički značajna, ( $p=0,0029$ ). Također je razvidno da je, kad je o klozapinu riječ, situacija obrnuta; signifikantno je više muškaraca na terapiji klopapinom, njih 74% u usporedbi sa ženama 26%, ( $p=0,01238$ ). Postoji razlika u udjelu muškaraca i žena kad su je u pitanju terapija klasičnim antipsihoticima; muškarci su zastupljeni sa 60% a žene sa 40%, no ova se razlika nije pokazala statistički značajnom.

Ovakvi rezultati mogu biti i posljedica različite percepcije opasnosti muških i ženskih bolesnika oboljelih od shizofrenije, naročito po pitanju hostilnosti i agresivnosti. Vjerojatno se kod muških bolesnika takva simptomatika manje tolerira te se radi

percepcije „opasnosti“ ovim pacijentima daju sedativni klasični antipsihotici i sedativni atipični antipsihotik klozapin koji i jesu lijekovi izbora u takvim kliničkim slikama. Tu bi svakako trebalo uzeti u obzir i karakteristike liječnika koji bolesniku propisuje antipsihotike, dakle da li se radi o muškom ili ženskom terapeutu, mlađem ili starijem, kakva saznanja i iskustva imaju s novim, a kakva s klasičnim antipsihoticima, ili se žene općenito percipiraju kao „slabiji“ spol pa u tom smislu i manje opasne po pitanju hetero- i autoagresiviteta pa su one u većini slučajeva tretirane novijim atipičnim nesesdirajućim antipsihoticima.

#### *5.1.9.2. Udio bolesnika po pojedinom antipsihotiku*

S obzirom na udio bolesnika po terapiji pojedinim antipsihotikom razvidno je kako je najviše bolesnika bilo na olanzapinu (26%), zatim na klozapinu (24%), haloperidolu (17%), risperidonu (15%), flufenazinu (11%), kvetiapinu (7%). Odmah je uočljivo da prva dva mjesta zauzimaju atipični antipsihotici od kojih je prvi noviji atipični antipsihotik (olanzapin), a drugi (klozapin) najstariji ili originalni atipični antipsihotik. Zanimljivo je da su ova dva lijeka i strukturalno vrlo slična.

Kada se analiziraju prosječne doze pojedinih antipsihotika (olanzapin 12 mg, klozapin 153 mg, haloperidol 10 mg, risperidon 4 mg, flufenazin 9 mg, kvetiapin 544 mg) može se zaključiti da su one bile u terapijskim granicama. Ukupna srednja doza klozapina bila je nešto niža, točnije na donjoj granici prosjeka, što je i za očekivati s obzirom na mlađu populaciju bolesnika i osjetljivosti na nuspojave te potrebu titracije doze (161-163).

#### *5.1.10. Značajke težine kliničke slike u promatranih bolesnika*

Razlika u težini kliničke slike između muškog i ženskog spola mjerena BPRS skalom nije evidentirana, kako kod prijema tako niti kod otpusta iz bolnice. Ukupni srednji rezultat na BPRS skali kod prijema iznosio je 55, a kod otpusta 28. S obzirom na razliku od 49% može se zaključiti da su kod bolesnika postignute zadovoljavajuće remisije prema najrecentnijim kriterijima za remisiju (50% redukcije intenziteta simptoma na skalama BPRS-a ili PANSS-a)(65, 164, 165).

#### *5.1.11. Značajke vremena od otpusta do rehospitalizacije u promatranih bolesnika*

Vrijeme od otpusta iz bolnice do ponovne rehospitalizacije za rehospitalizirane bolesnike kretalo se od 14 dana do 360 dana, a prosječno je iznosilo 158 dana, bez značajne razlike među spolovima.

Rehospitalizacija može biti indikator kvalitete bolničkog i izvanbolničkog zbrinjavanja bolesnika s prvom epizodom shizofrenije (166). Kada bismo rehospitalizacije podijelili na rane (do tri mjeseca nakon otpusta iz bolnice) i kasne (u vremenskom periodu od tri do dvanaest mjeseci po otpustu) onda bi rana rehospitalizacija bila više indikator kvalitete bolničkog tretmana, a kasna rehospitalizacija više indikator kvalitete izvanbolničkog tretmana. Dobiveni rezultati pokazuju da je od ukupnog broja rehospitaliziranih bolesnika u prvoj godini nakon demisije iz bolnice 30% bilo rehospitalizirano u prva tri mjeseca, a 70% od trećeg mjeseca do godine dana. Rezultati govore u prilog boljoj bolničkoj kvaliteti zbrinjavanja ovakvih pacijenata u usporedbi s vanbolničkim liječenjem. Navedeno implicira kako je sustav izvanbolničke



zaštite još uvijek nedosatan, poglavito sustav socijalne skrbi i brige oko školovanja i pronalaznje zaposlenja. Velikim dijelom u tome participira i nedostatna educiranost obitelji i šire zajednice u prihvaćanju bolesnika u njegovom prirodnom okruženju i načinu preoblikovanja životnih ciljeva.

## **5.2. Utjecaj antipsihotika na rehospitalizaciju bolesnika**

### *5.2.1. Utjecaj pojedine skupine antipsihotika na rehospitalizaciju*

Rezultati pokazuju da je u prvoj godini nakon demisije iz bolnice bilo ukupno rehospitalizirano 27% bolesnika što je manje u odnosu na ostala istraživanja, a jednako u odnosu na isto istraživanje koje je provedeno u istoj bolnici i pod istim uvjetima (105), prije dvije godine. Ovakav rezultat, odnosno ponovljeni rezultat, potvrđuje specifičnost rada Odjela za prve psihotične poremećaje gdje je stopa rehospitalizacije niska. K tomu, uz pridržavanje recentnih smjernica u dijagnostici i terapiji bolesnika s prvom psihotičnom epizodom, ovakvom rezultatu vjerojatno pridonosi i dužina prvog hospitalnog tretmana i otpuštanje bolesnika u stabilnijoj remisiji uz dobru pripremljenost za nastavak liječenja u vanbolničkom sustavu.

Rezultati istraživanja pokazali su da postoji razlika u učestalosti rehospitalizacije u jednogodišnjem razdoblju nakon demisije iz bolnice kod bolesnika s prvom epizodom shizofrenije u odnosu na pojedine skupine antipsihotika kojima su tretirani.

Najviše je rehospitalizacija bolesnika bilo iz skupine koja je tretirana klasičnim antipsihoticima 35%, zatim bolesnika iz skupine koja je tretirana novim atipičnim antipsihoticima, njih 29%, a najmanje je bilo rehospitalizirano bolesnika koji su otpušteni na terapiji klorzapinom, samo 13%.

Registrira se razlika između skupine bolesnika koja je bila tretirana klasičnim antipsihoticima i skupine koja je bila tretirana novim atipičnim antipsihoticima u smislu da je manje bolesnika na terapiji novim atipičnim antipsihoticima rehospitalizirano u godini dana nakon demisije. Međutim, navedena razlika nema statističku značajnost. Novi atipični antipsihotici u usporedbi s klasičnim antipsihoticima razlikuju se po pitanju učinkovitost novih atipičnih antipsihotika na negativne i deficitarne simptome shizofrenije, kognitivne i afektivne simptome, a po pitanju nuspojava najznačajnija je razlika u pojavnosti ekstrapiramidnih nuspojava, poglavito akatizije, što predstavlja jedan od bitnih faktora utjecaja na suradljivost i adherenciju bolesnika (43, 158, 167-169). Na primjer, kada bolesnik s prvom epizodom shizofrenije, a time pretpostavljamo da se radi i o mlađoj dobnoj skupini bolesnika, doživi akatiziju ili druge ekstrapiramidne nuspojave, za očekivati je da će njegov stav prema tom antipsihotiku, a možda čak i generalno prema psihofarmacima, biti negativan, možda i inkorporiran u aktualnu psihopatologiju. Prednost novih atipičnih antipsihotika izrazita je po pitanju podnošljivosti, a time i bolje suradljivosti bolesnika.

Postoji razlika u učestalosti rehospitalizacije između skupine bolesnika tretiranih klasičnim antipsihoticima i skupine tretiranih na klorzapinu, u smislu da je skupina na terapiji klorzapinom rjeđe rehospitalizirana. Ova je razlika na granici statističke značajnosti ( $p=0,0557$ ). Postoji razlika u učinkovitosti i profilu nuspojava između

klasičnih antipsihotika i prvog atipičnog antipsihotika klozapina (168) te se ta činjenica odrazila i na rezultate ovog istraživanja.

Statistički značajna razlika uočena je između skupine bolesnika koja je bila tretirana klozapinom i bolesnika tretiranih svim ostalim antipsihoticima, u smislu da su bolesnici na terapiji klozapinom bili rjeđe rehospitalizirani u odnosu na bolesnike tretirane svim ostalim skupinama antipsihotika (klasičnim i novim atipičnim). Ovakav rezultat jasno izdvaja klozapin od svih ostalih skupina antipsihotika kao unikatan ili jedinstven antipsihotik koji unatoč učinkovitim klasičnim i novim atipičnim antipsihoticima zauzima posebno mjesto u svim algoritmima (smjernicama) liječenja shizofrenije. Dakle, kada su prema smjernicama liječenja ispunjeni uvjeti za primjenu klozapina isti treba bez oklijevanja i primijeniti. On i dalje, usprkos današnjem psihofarmakološkom antipsihotičkom hedonizmu, predstavlja zlatni standard za bolesnike s refrakternim slikama bolesti (170,171).

### *5.2.2. Utjecaj pojedinog antipsihotika na rehospitalizaciju*

Rezultati istraživanja pokazali su da postoji razlika u rehospitalizaciji bolesnika s obzirom na vrstu antipsihotika kojim su liječeni. Tako je najviše bolesnika bilo rehospitalizirano na terapiji flufenazinom (38%), zatim slijede kvetiapin, risperidon i haloperidol (33%), olanzapin (25%), klozapin (13%).

U ukupnom uzorku najviše je bolesnika bilo na terapiji olanzapinom i klozapinom, a ti su bolesnici i najmanje rehospitalizirani.

Preliminarni rezultati CATIE studije (172), gdje se analizira udio bolesnika koji su iz bilo kojeg razloga prekinuli terapiju tijekom 18 mjeseci prve faze studije a dobivali su klasični antipsihotik perfenazin i nove atipične antipsihotike, pokazuju da je najviše bolesnika prekinulo terapiju na kvetiapinu 82%, zatim redom na ziprasidonu 79%, perfenazinu 75%, risperidonu 74%, olanzapinu 64%. Ovakvi rezultati usporedivi su s našom analizom učestalosti rehospitalizacije po pojedinom antipsihotiku.

Rezultati istraživanja pokazali su da su bolesnici liječeni klopazinom imali najmanju stopu rehospitalizacije u jednogodišnjem praćenju, samo 13% u usporedbi s ostalim antipsihoticima. Nerehospitalizirano je u prvoj godini nakon demisije iz bolnice ostalo 87% bolesnika koji su dobivali klopazin, 76% bolesnika koji su dobivali olanzapin, 67% bolesnika koji su dobivali risperidon, 67% bolesnika koji su dobivali haloperidol, 67% bolesnika koji su dobivali kvetiapin i 62% bolesnika koji su dobivali flufenazin.

U odnosu prema skupinama antipsihotika zamjetna je statistički značajna razlika između bolesnika liječenih klopazinom i bolesnika liječenih ostalim skupinama antipsihotika (klasičnim i novim atipičnim antipsihoticima). Kada se gleda po pojedinom antipsihotiku kojem su bolesnici liječeni, postoji statistički značajna razlika između skupine na klopazinu i skupine na flufenazinu, uz napomenu da je ukupan broj bolesnika na klopazinu iznosio 30, a na flufenazinu samo 13. Pa se od ove interpretacije nalaza treba ograditi.

Klopazin je prvi atipični antipsihotik proizveden 1958. godine, a koji u kliničku primjenu ulazi 70-tih godina prošlog stoljeća. Zbog 8 smrtnih slučajeva 1975. godine u Finskoj (agranulocitoze) bio je povučen s tržišta do 90-tih godina prošlog stoljeća (173,174). Kod nas je kontinuirano bio u uporabi. Terapijska svojstva klopazina obuhvaćaju djelovanje na produktivne i deficitarne simptome shizofrenije, dobar sedativni i anksiolitički učinak, antisuicidalni učinak (4 puta manja stopa suicida u odnosu na

ostale shizofrene bolesnike koji se ne liječe klopazinom), djelotvornost u terapiji hostilnog i agresivnog ponašanja uz odsustvo ekstrapiramidalni neželjenih pojava (175-177).

Klopazin se u načelu primjenjuje kao monoterapija u dozi od do 100 do 600 mg, a srednje doze se kreću od 200-300 mg. Od mogućih nuspojava najveće značenje ima agranulocitoza, koja se može pojaviti u 0,5 do 2% bolesnika na terapiji klopazinom. Ostale nuspojave su sušenje usta, pretjerano lučenje sline, tahikardija, umor, opstipacija i retencija urina.

Prema svim smjernicama za liječenje shizofenije klopazin predstavlja drugu liniju terapije nakon što su isprobana najmanje dva druga antipsihotika, bilo da je jedan iz skupine klasičnih, a drugi iz skupine novijih atipičnih antipsihotika ili se radi o dva različita antipsihotika iz skupine novih atipičnih antipsihotika (159). Dakle, bez obzira radi li se o prvoj epizodi shizofrenije ili ponovljenoj epizodi shizofrenije te kroničnoj shizofreniji, ukoliko se ne dobije zadovoljavajući odgovor na terapiji dva prethodna antipsihotika, prema smjernicama u terapiju treba uvesti klopazin. U svakodnevnoj kliničkoj praksi često se oklijeva i odgađa s uvođenjem klopazina, najviše iz straha od teške nuspojave agranulocitoze. S obzirom na rezultate provedenih istraživanja ova se katastrofična nuspojava pojavljuje s učestalošću manjom od 1%. Također je kod terapije klopazinom potreban dobar monitoring, praćenje nalaza bijele krvne slike, te pridržavanja svih pravila i preporuka doziranja (162,173).

U ovom istraživanju pokazalo se da je udio bolesnika s prvom epizodom shizofrenije koji su bili na terapiji klopazinom bio relativno visok 24%. Međutim, to se pozitivno odrazilo na smanjenje broja rehospitalizacija, a samim tim i na broj relapsa bolesti jer je relaps najčešći razlog rehospitalizacije u odnosu na druge, puno rjeđe, razloge rehospitalizacije kao što su nuspojave na lijekove ili socijalne i drugi razlozi. U ovom

istraživanju drugih razloga rehospitalizacije, osim pogoršanja osnovne bolesti odnosno psihotične dekompenzacije, nije ni bilo.

Kada se usporedi prosječno trajanje dužine hospitalizacije bolesnika koji su dobivali klopazin i bolesnika na svim ostalim antipsihoticima, iznađe se statistički značajna razlika u smislu da su bolesnici na terapiji klopazinom bili duže hospitalizirani od bolesnika na terapiji ostalim antipsihoticima (klasičnim i novim atipičnim). Ta činjenica samo potvrđuje kako su se liječnici pridržavali smjernica za liječenje shizofrenije te je klopazin primjenjivan kod bolesnika koji su bili refrakterni na prethodna dva antipsihotika, a što je nužno produžilo vrijeme hospitalizacije.

Treba naglasiti kako se tzv. puna učinkovitost klopazina zamjećuje nakon 6 do 8 mjeseci kontinuirane primjene. Rezultati našeg prethodnog istraživanja (105), gdje se pratila učestalost rehospitalizacije kod bolesnika s prvom epizodom shizofrenije i s kroničnom shizofrenijom u dvogodišnjem razdoblju nakon demisije iz bolnice, ukazali su na činjenicu da se stopa rehospitalizacije bolesnika na klopazinu, gledano Kaplan Maeirovim krivuljama preživljavanja nakon 6 do 8 mjeseci po demisiji u sljedećih godinu i pol dana nije mijenjala već je zadržala istu razinu.

Ovdje svakako moramo istaknuti činjenicu da je shizofrenija i smrtonosna bolest. Prema podacima iz literature smatra se kako je život shizofenih bolesnika gotovo tridesetak godina kraći komparirano s općom populacijom. Naime, očekivana duljina trajanja života u shizofrenih bolesnika je 20-30 godina kraća u odnosu na opću populaciju, velikim dijelom poradi visoke prevalencije suicida. Prema podacima iz suvremene literature, između 25%-50% bolesnika oboljelih od shizofrenije tijekom života pokuša izvršiti suicid, a 10% i uspije, čime je mortalitet ovih bolesnika osam puta veći no onaj u

općoj populaciji. Jedini lijek s dosada dostatnom evidencijom o antisuicidalnom efektu jest upravo klozapin.

Aurori (178) navode da studija doživotnog praćenja reprezentativnog uzorka bolesnika oboljelih od shizofrenije Republike Hrvatske pokazuje kako životni rizik za suicid kod ovih bolesnika doseže 20%, što znači da čak svaki peti shizofreni bolesnik život završi suicidom. Jedan autor (179) smatra, da suicid uvelike pridonosi mortalitetu bolesnika oboljelih od shizofrenije i da aproksimativno 10% tih bolesnika umire zbog suicida.

Bolesnici oboljeli od shizofrenije najčešće izvrše suicid u slijedećim situacijama: u akutnoj fazi bolesti pod utjecajem persekutornih sumanutosti i/ili halucinacija, obično imperativnog karaktera; u fazi postizanja djelomične ili dobre remisije s razvojem uvida u bolest, a uz prateće nepovoljne socijalne, maritalne, obiteljske i egzistencijalne uvjete te u stanju postshizofrene depresije.

Bolesnik koji boluje od shizofrenije dakle najčešće vrši suicid pod djelovanjem simptoma i znakova svoje bolesti, pa iz toga proizlazi, da je u prevenciji suicidalnih bolesnika oboljelih od shizofrenije najznačajnija adekvatna i pravovremena farmakoterapija osnovne bolesti, a time i prevencija njezinih negativnih posljedica, dakle u prvoj psihotičnoj epizodi.

Zaključujemo kako bi idealni antipsihotik bio i idealno sredstvo u prevenciji suicidalnosti kod bolesnika oboljelih od shizofrenije i ostalih psihotičnih poremećaja. Naravno, taj bi antipsihotik trebao biti primijenjen odmah po početku pojave psihotičnih simptoma i znakova, dok se još ne razviju negativni socijalni i drugi posljedični čimbenici bolesti koji su također visoko rizični (sekundarni) čimbenici.

Klozapin zbog svog širokog antipsihotičnog i antiagresivnog, a vjerojatno i antidepresivnog djelovanja pokriva veći broj psihotičnih simptoma koji se dovode u svezu sa suicidalnošću. Klozapin utječe na porast dopamina i noradrenalina u

prefrontalnom korteksu, a povezan je i s normalizacijom dopaminskih i serotoninskih funkcija zbog relativno slabe blokade dopaminskih receptora u mezolombičkoj regiji i down-regulacije serotoninskih 2A receptora. Smatra se da ta modulacija može biti biološka osnova redukcije suicidalnosti (179).

Za klozapin ima najviše dokaza i objavljenih radova o njegovom povoljnom učinku na smanjenje rizika suicida u bolesnika oboljelih od shizofrenije. Studija The International Suicide Prevention Trial (InterSePT), provedena je sa svrhom pokazivanja učinka klozapina na smanjenje suicidalnosti. InterSePT je velika, multicentrična, prospektivna, randomizirana, jednostruko-slijepa studija, koja uspoređuje učinak klozapina u reduciranju suicidalnog ponašanja (154,158). Na osnovu rezultata te studije koja je započela 1998. godine, a u kojem su sudjelovale i dvije Psihijatrijske klinike iz Hrvatske (Vrapče i Rebro), FDA je odobrila novu indikaciju za klozapin: rekurentno suicidalno ponašanje u bolesnika koji boluju od shizofrenije i shizoafektivnog poremećaja. To je prvi slučaj da je neki lijek dobio od FDA odobrenu indikaciju za suicidalnost (178).

Suicidalnost bolesnika oboljelih od shizofrenije je česta i prema podacima studija doživotnih praćenja tih bolesnika 15-20% bolesnika život završi suicidom.

Strategija prevencije suicida kod shizofrenije trebala bi biti fokusirana na rane stadije bolesti, dakle, dok je još bolest na početku, odnosno najviše u periodu nakon prve demisije iz bolnice kad je dokazano da postoji najveći rizik. Dakle, u periodu kada se postigne prva remisija bolesti bolesnici dobiju uvid u ozbiljnost bolesti od koje boluju, što može generirati depresivnu reakciju sa značajnim rizikom od tzv. bilansnog suicida. Vjerojatno je i trend deinstitutionalizacije bolesnika oboljelih od shizofrenije u svijetu, a bez dostatno razvijene mreže potpore u zajednici, poglavito psihijatrije u zajednici, pridonio porastu suicidalnosti kod ovih bolesnika (180).



Odnos rizika i benefita kod uvođenja klozapina u terapiju trebao bi biti elaboriran i kroz dimenziju smanjenog broja relapsa, rehospitalizacija, esktrapiramidnih nuspojava, suicidalnosti, poboljšanja negativnih simptoma i kognitivnih simptoma, socijalnog funkcioniranja, a time i kvalitete života općenito (181).

Klozapin ima unikatnu efikasnost tj. predstavlja zlatni standard u liječenju rezistentnih bolesnika s kroničnom shizofrenijom no njegova uloga u liječenju prvih epizoda shizofrenije još je uvijek nedovoljno jasna. Prema aktualnim, standardiziranim terapijskim smjernicama njegova uporaba dolazi u obzir tek nakon prethodno isprobana dva različita antipsihotika, odnosno dva nova atipična antipsihotika u manjoj, srednjoj i visokoj dozi. Tek se nakon toga preporučuje uvesti klozapin. Dosadašnja istraživanja (170) pokazala su da je 76% bolesnika s prvom epizodom shizofrenije imalo dobar odgovor na prvi uvedeni antipsihotik, a od preostalih 24% bolesnika 23% ih je pozitivno reagiralo na drugi antipsihotik dok je kod 76% preostalih uveden klozapin. Dakle, 76% bolesnika je reagiralo na prvi antipsihotik, 6% na drugi antipsihotik a njih 18% su bili kandidati za klozapin.

Ovi rezultati mogu upućivati na činjenicu da bi klozapin mogao imati i važnu ulogu u ranom tretmanu bolesnika s prvom epizodom shizofrenije kod kojih se ne postiže remisija psihotičnih simptoma tijekom jednomjesečnog liječenja novim atipičnim antipsihoticima. Dakle, na temelju naših rezultata preporuča se što ranije započeti liječenje klozapinom.

Postavlja se pitanje treba li se psihoframakološki (antipsihotički) tretman prve epizode shizofrenije razlikovati od tretmana ponavljajućih epizoda? Koliko pokušaja antipsihotika bi trebalo prethoditi uvođenju klozapina? Što je s tzv. augmentacijom antipsihotičke terapije uz terapiju klozapinom? Da li recentne smjernice treba doraditi?

Bolesnik s prvom epizodom shizofrenije sigurno zahtjeva niže doze antipsihotika poradi veće osjetljivosti na nuspojave antipsihotika kao što su povećanje tjelesne težine i ekstrapiramidne nuspojave. Nove antipsihotike svakako treba preferirati kao prvu liniju terapije kod bolesnika s prvom epizodom shizofrenije. Klasični antipsihotici mogu se uvesti u algoritam liječenja nakon prvog atipičnog antipsihotika, a prije uvođenja klozapina. Iako bi zasigurno bilo poželjno isprobati dva antipsihotika prije uvođenja klozapina, može se razmatrati i ranije uvođenje klozapina ukoliko je u kliničkoj slici izražena suicidalnost, agresivnost ili abuzus (zlouporaba) sredstava ovisnosti (182,183). Augumentacija je razumna kod inadekvatnog odgovora na klozapin (159). Primjena klozapina je ograničena jer se strahuje da bi kao prva linija liječenja dovela do povećanja mortaliteta, a sve zbog mogućeg razvoja agranulocitoze. Prvih 18 tjedana primjene klozapina predstavlja najveći rizik po pitanju pojave neutropenije. Pitanje je i polifarmacije i istovremene primjene drugih lijekova i antipsihotika s klozapinom.

Kada se u jednom istraživanju razmatralo vrijeme do prekida uzimanja lijeka uočilo se da atipični antipsihotici imaju prednost pred klasičnim, a takvim rezultatima među atipičnima je najviše pridonio klozapin, na drugom mjestu olanzapin, a manjim djelom risperidon (85, 184).

Nužan je oprez u pristupu ovoj populaciji mladih pacijenata, na početku njihove prve psihotične epizode, kada započinju antipsihotičku terapiju koja bi kod većine mogla biti i doživotna (162).

U istraživanju (168) u postizanju remisije kod bolesnika s prvom epizodom shizofrenije, koji su bili na terapiji klorpromazinom i klozapinom pokazalo se da su bolesnici na klozapinu brže postigli remisiju i ostajali u remisiji duže nego bolesnici na klorpromazinu. To su indicije da atipični antipsihotici smanjuju vjerojatnost rehospitalizacije i povećavaju kvalitetu života.

### **5.3. Utjecaj ostalih mogućih rizičnih čimbenika na rehospitalizaciju bolesnika nakon prve epizode shizofrenije**

#### *5.3.1. Utjecaj spola, dobi, bračnog i radnog statusa na rehospitalizaciju bolesnika*

Kada se analiziraju rezultati istraživanja o povezanosti spola bolesnika, dobi bolesnika, bračnog i radnog statusa s rehospitalizacijom, može se zaključiti da ovi parametri nisu imali utjecaja na rehospitalizaciju bolesnika nakon prve epizode shizofrenije u jednogodišnjem razdoblju nakon otpusta iz bolnice. U skupini rehospitaliziranih bolesnika bilo je 48% muškaraca i 52% žena, srednja dob za rehospitalizirane iznosi 32 godine, a za nerehospitalizirane 30 godina. Među rehospitaliziranim bolesnicima bilo je 58% zaposlenih, dok je u skupini nerehospitaliziranih bilo 47% zaposlenih. Ova razlika u radnom statusu nije statistički značajna, no uz komentar kako zaposleni bolesnici možda imaju bolju i kvalitetniju kontrolu psihičkog stanja i sveukupnog ponašanja, kako od strane radne okoline tako i od nadležnih liječnika i povjerenstava za bolovanje. Obično se bolesnika koji se liječio u psihijatrijskoj bolnici po povratku u radni kolektiv nadzire «pod lupom» kako bi se uvjerilo da je «psihički normalan» i sposoban preuzeti radne obveze. U našem društvu još uvijek postoji određeni stupanj stigmatizacije psihičkih bolesnika i oni su, htjeli to ili ne, velikim dijelom „obilježeni“. U svakodnevnom životnom okruženju uočava se i razlika u reakciji okoline kada netko oboli od somatske bolesti ili psihičkog poremećaja. U slučaju hospitalizacije od tjelesnih bolesti kolege s posla hrle u posjete takvim bolesnicima, kontaktiraju ih, nazivaju ih i žele im da se što prije vrate na svoje radno mjesto. Kada je riječ o hospitalizaciji radi psihičkih oboljenja ti kontakti su rjeđi, a želja za povratkom takve osobe u radni kolektiv je, najblaže rečeno,

dvojbena. Dakle, ukoliko osobe u radnoj okolini (u radnom kolektivu, u školi, na fakultetu) primijete da bolesnik ne funkcionira adekvatno oni mogu poduzeti razne korake kako bi se bolesnik ponovno uputio na bolničko liječenje, kako direktno pozivanjem hitne medicinske pomoći tako i indirektno kontaktiranjem obitelji, socijalne službe. Bolesnici koji nisu u radnom odnosu ili na školovanju nisu podložni nadzoru, odnosno, kod njih postoji viša razina tolerancije spram pogoršanja psihičkog stanja te se oni zbog toga kasnije rehospitaliziraju. Prema dosadašnjim istraživanjima pokazalo se da osobe koje boluju od shizofrenije, a imaju nižu školsku spremu i nižu zahtjevanost radnog mjesta i obveza duže funkcioniraju na svom radnom mjestu. Bračno stanje i ekonomska situacija se smatraju najznačajnijim socijalnim čimbenicima u prognozi shizofrenog bolesnika. Najbolju prognozu imaju oženjeni i udate, a najlošiju rastavljeni bolesnici (185-188).

### *5.3.2. Utjecaj dužine vremena od pojave prvih psihotičnih simptoma do početka liječenja na rehospitalizaciju bolesnika.*

Trajanje bolesti prije početka farmakoterapije može biti jedan od najvažnijih čimbenika tijeka i ishoda bolesti, odnosno budućih recidiva psihotične epizode. Prema dosadašnjim istraživanjima duži period od pojave simptoma do početka liječenja povezan je s lošijom prognozom i tijekom bolesti, lošijim odgovorom na antipsihotičku terapiju, lošijim socijalnim funkcioniranjem i slabijom kvalitetom života (184-195),

U našem istraživanju pokazalo se da su rehospitalizirani bolesnici s prvom epizodom shizofrenije imali prosječno duže vrijeme trajanja od pojave psihotičnih simptoma do početka liječenja u odnosu na nerehospitalizirane.

Kada se uspoređi prosječno vrijeme od pojave prvih psihotičnih simptoma do početka prvog liječenja kod bolesnika koji su rehospitalizirani u vremenskom periodu od godine dana (334 dana) i bolesnika koji u istom periodu nisu rehospitalizirani (263 dana) uočava se kako postoji razlika u smislu da su bolesnici s dužim vremenom trajanja više rehospitalizirani nego oni s kraćim. Međutim, ta razlika nije statistički značajna.

### *5.3.3. Utjecaj dužine trajanja hospitalizacije na rehospitalizaciju bolesnika*

Srednja dužina trajanja hospitalizacije kod rehospitaliziranih bolesnika iznosi 45 dana a kod nerekospitaliziranih 53 dana. Razlika nije statistički značajna, ali je razvidno da su bolesnici s kraćim hospitalizacijama bili češće rehospitalizirani. Kada je riječ o prvom bolničkom liječenju bolesnika s prvom epizodom shizofrenije potrebno je izvjesno vrijeme za kupiranje akutne psihotične simptomatike, a psihofarmakološko liječenje je u prvom planu. Tek nakon, u prosjeku, 2-3 tjedna intenzivne psihofarmakološke terapije bolesnika se dovede u stanje kada se mogu primijeniti psihoterapijske, socioterapije, kognitivno-bihevioralne i druge metode liječenja. Cilj bolničkog liječenja psihotičnog bolesnika nije samo kupiranje akutne psihotične simptomatike nego i priprema bolesnika i obitelji pa i šire društvene zajednice za izvanbolničko liječenje, a za što je potrebno vrijeme trajanja, u prosjeku, od mjesec i pol do dva mjeseca. Očito je da su bolesnici s dužim hospitalizacijama bili i bolje remitirani i bolje pripremljeni za izvanbolnički tretmani te povratak u zajednicu. Vidljivo je da su bolesnici na terapiji klopazinom bili dulje hospitalizirani, u prosjeku 74 dana u usporedbi s ostalima bolesnicima koji su u prosjeku bili hospitalizirani 45 dana. Razlika je i statistički značajna, ( $p= 0,000628$ ). Ta je razlika logična s obzirom da klopazin nije prva linija terapije kod bolesnika s prvom epizodom shizofrenije.

Danas se u duhu deinstitutionalizacije bolesnika oboljelih od shizofrenije i razvoja psihijatrije u zajednici naglašava da kada god je to moguće kod ovih bolesnika treba prednost dati ambulantom liječenju. Bolničko liječenje treba biti što kraće - što je jedino moguće u organizaciji psihijatrije u zajednici (75-77). Ovakve konstatacije su u suprotnosti s našim dobivenim rezultatima kako je kod ovih bolesnika potrebna što duža hospitalizacija. Međutim, rezultati su razumljiviji kada se promatraju u kontekstu našeg realiteta u kojemu još uvijek ne možemo govoriti o razvijenoj i posve efikasnoj mreži izvanbolničke zaštite.

#### *5.3.4. Utjecaj težine kliničke slike na rehospitalizaciju bolesnika*

U odnosu na težinu kliničke slike kod prijema i otpusta iz bolnice i rehospitalizaciju bolesnika, nađena je statistički signifikantna razlika između skupine rehospitaliziranih i nerehospitaliziranih bolesnika. Ukupni rezultat zbrojenih čestica BPRS skale kod prijema u bolnicu kod rehospitaliziranih u prosjeku iznosi 60, a kod nerehospitaliziranih 53. Ova razlika kod otpusta iz bolnice nije zamijećena. To govori u prilog činjenici da je težina kliničke slike (teža i intenzivnija psihopatologija) kod prijema važan prediktor rizika rehospitalizacije. Iz dosadašnje kliničke prakse znademo kako produktivne slike shizofrenije imaju bolju prognozu od neproduktivnih, odnosno, s predominantno negativnom i deficitarnom simptomatikom. Poznato je kako bolesnici koji manifestiraju više produktivnih simptoma (sumanute misli, halucinacije, bizarnosti, podijeljenost ličnosti i sl.) pokazuju povoljniji terapijski odgovor, pa time i bolju prognozu. Bolesnici koji manifestiraju pretežito deficitarnu kliničku sliku (autizam, afektivni defekt,

ambivalentnost, sklonost simbolici i misaonoj distorziji) imaju lošiji terapijski odgovor i lošiju mogućnost uklapanja u realitet, pa zbog toga i lošiju prognozu (196,197).

Međutim, na temelju čestica BPRS skale ne možemo razdvojiti produktivne od neproduktivnih kliničkih slika, već se rezultat odnosi na ukupnu psihopatologiju. Danas se značajna pozornost usmjeruje kriterijima za remisiju pa tako najrecentnija istraživanja upućuju da se o remisiji može govoriti kada postoji 50% tno smanjenje ukupnog skora na skalama BPRS-a ili PANS-a (skala Positive and Negative Syndrome Scale) odnosno 25% smanjenja ukoliko se radi o refrakternim (rezistentnim) bolesnicima. Razlika prosječnog BPRS-a na početku i na kraju bolničkog liječenja od 49% u ovom istraživanju govori u prilog činjenici da su bolesnici bili u stanju remisije po gore navedenim kriterijima za remisiju.

#### *5.3.5. Utjecaj somatskog i psihijatrijskog komorbiditeta na rehospitalizaciju bolesnika.*

Somatski komorbiditet bio je prisutan kod 21% rehospitaliziranih bolesnika i 19% nerehospitaliziranih bolesnika. Razlika nema statističku značajnost.

Psihijatrijski komorbiditet nađen je kod 49% bolesnika uz postojanje statistički značajne razlike između rehospitaliziranih bolesnika kod kojih je taj komorbiditet zastupljen sa 64% i nerehospitaliziranih kod kojih je psihijatrijski komorbiditet zastupljen sa 43%. Ova razlika je statistički značajna ( $p=0,0459$ ).

Projekcije predviđaju kako će prve psihotične epizode shizofrenije u budućnosti postajati sve složenije i različitije, opterećene komorbiditetom i multiplim morbiditetom,

što će svakako predstavljati novi izazov u definiranju klasifikacijskih sustava i smjernica liječenja. Na to se moramo pripremiti. Nadalje, analiza psihijatrijskog komorbiditeta kod bolesnika s prvom epizodom shizofrenije upućuje na činjenicu kako se komorbiditet najviše odnosio na poremećaje vezane uz alkohol i druga sredstva ovisnosti (30%). U jednom istraživanju (198) nađeno je da bolesnici oboljeli od shizofrenije s tzv. dualnim dijagnozama shizofrenije i alkoholizma, imaju općenito lošiju prognozu i zahtijevaju dužu hospitalizaciju. Ovakvi bolesnici su u većini slučajeva bili muškarci s izraženim agresivitetom tijekom egzaminacije koji nisu bili skloni nastavku ambulantnog psihijatrijskog liječenja i uzimanju propisane psihofarmakološke terapije nakon otpusta iz bolnice s lošim socijalnim funkcioniranjem i deteriorirajućim tijekom bolesti. Ovi bolesnici predstavljaju posebnu podskupinu bolesnika oboljelih od shizofrenije koja zahtjeva poseban i specifičan terapijski program uz naglašenu ranu detekciju i intervenciju. Naglasak mora biti usmjeren na prevenciji u smislu preveniranja i adekvatnog liječenja ovisnosti o alkoholu kod ovih bolesnika.

Ukoliko se utvrdi kako je ovisnost o alkoholu i drugim sredstvima ovisnosti bitan faktor rizika za rehospitalizaciju kod bolesnika s prvom epizodom shizofrenije trebalo bi razmišljati i o formiranju odjela za integrativni tretman takvih bolesnika. U sadašnjoj organizaciji psihijatrijske službe takav integrativni tretman ne postoji, već se takvi bolesnici liječe sukcesivno; prvo na službi za ovisnosti ili službi za liječenje psihotičnih poremećaja, ovisno o tome što u datom trenutku procjene predstavlja veći klinički problem.

#### *5.3.7. Utjecaj psihijatrijskog herediteta na rehospitalizaciju bolesnika.*



Psihijatrijski hereditet prisutan je kod 45% rehospitaliziranih i 34% nerehospitaliziranih bolesnika, razlika ne pokazuje statističku značajnost. Poznato je da pozitivan hereditet ima negativan utjecaj na tijek i prognozu shizofrenije što se u ovom istraživanju odrazilo i na stopu rehospitalizacije, odnosno relapsa koji je bio i jedini uzrok svih rehospitalizacija.

Poznato je da kod osoba koje imaju pozitivni hereditet za shizofreniju (155) bolest ranije počinje s lošijom prognozom i lošijim terapijskim odgovorom na antipsihotike.

Iako većina osoba sa shizofrenijom nema pozitivnu obiteljsku anamnezu, genetski faktor je važan. Osobe, čiji rođak u prvom koljenu boluje od shizofrenije, imaju oko 15%-tni rizik za razvijanje poremećaja za razliku od 1%-tnog rizika opće populacije. U jednojajčanog blizanca, čiji blizanac ima shizofreniju, rizik oboljevanja drugog blizanca iznosi više od 50%. Rođaci iz prvog koljena nose oko 10 puta veći rizik za razvijanje shizofrenije u usporedbi s općom populacijom. Velika podudarnost za shizofreniju (40-50%) prisutna je u monozigotnih blizanaca, a manja podudarnost (10-15%) u dizigotnih blizanaca, slično kao u djece istih roditelja različite dobi. (199,200)

#### *5.3.8. Utjecaj učestalosti ambulantnih kontrolnih pregleda na rehospitalizaciju bolesnika.*

U skupini bolesnika koji su dolazili na kontrolne preglede rehospitalizirano je 24% a u skupini bolesnika koji nisu dolazili na kontrolne preglede 31%. Dakle, vidljivo je da su bolesnici koji su dolazili na kontrolne preglede manje rehospitalizirani. Razlika nije statistički značajna. Prosječan broj kontrolnih pregleda u jednom mjesecu za bolesnike

koji su dolazili na kontrolne preglede, za rehospitalizirane bolesnike iznosi 0,8 a za nerekospitalizirane 0,58, razlika nije statistički značajna. Međutim, vidljivo je da su rehospitalizirani bolesnici češće dolazili na kontrolne preglede, vjerojatno i zbog nedovoljno remitiranog ili pogoršanog psihičkog stanja. Tijekom ambulantnog liječenja nismo mogli kontrolirati suradljivost bolesnika, odnosno uzimaju li lijekove kako je propisano, već smo njihove izjave i izjave njihovih članova obitelji o uzimanju lijekova prema naputcima uzimali kao relevantne. Iako u ovom istraživanju suradljivost bolesnika nije direktno ispitivana i praćena ona se može indirektno prokomentirati kroz dobivene rezultate o učestalosti kontrolnih pregleda u ambulantnom psihijatrijskom tretmanu nakon demisije iz bolnice.

Dosadašnja istraživanja (81,112) pokazala su kako su abuzus alkohola i psihoaktivnih tvari te nesuradljivost po pitanju uzimanja antipsihotičke terapije glavni rizični čimbenici ponovne hospitalizacije. Rad na prevenciji ovih rizičnih čimbenika kroz edukaciju pacijenata mogao bi smanjiti učestalost rehospitalizacije (201-203).

Bolesnici koji boluju od shizofrenije obično nerado uzimaju lijekove, a neredovito liječenje ili prekid liječenja vrlo brzo uzrokuje pogoršanje bolesti ili recidiv. Kod ovih bolesnika farmakoterapija je "conditio sine qua non" u liječenju. Zbog toga je važno kod tih bolesnika uspostaviti što je moguće bolji odnos i terapijski savez, a time i compliance i adherentnost. U novijoj stručnoj literaturi se o važnosti bolesnikovog prihvaćanja liječenja govori s nekoliko različitih aspekata i obično se upotrebljavaju izrazi "compliance" i "adherence" (204-208). U farmakoterapiji somatskih bolesnika često se ta dva termina rabe kao sinonimi. U psihofarmakoterapiji to međutim ne bi smio biti slučaj, jer je suradljivost psihičkih bolesnika drugačija nego kod tjelesnih bolesnika. Tjelesni bolesnik uglavnom ima uvid u svoju bolest, svjestan je težine i vrste bolesti, može sagledati tijek bolesti, moguće komplikacije i [prognozu](#).

Termin compliance podrazumijeva prihvaćanje terapeutovog mišljenja o važnosti redovitog uzimanja lijekova u dozi koju mu terapeut odredi dok adherentnost predstavlja viši stupanj suradljivosti, koji uz prihvaćanje terapeutovih preporuka uključuje i razumijevanje potrebe redovitosti u uzimanju psihofarmaka, tj. bolesnikov aktivan stav u terapiji. Za postizanje tog cilja važno je dobro poznavanje osobina

ličnosti bolesnika, odabir optimalnog lijeka, te stalno ukazivanje na važnost redovitog uzimanja lijekova (209).

Bolesnik obolio od psihičkih poremećaja često nema uvida u svoju bolest, često nije svjestan da je bolestan i često ne testira realitet posve adekvatno pa stoga ni potrebu za terapijom (210).

Iako je hrvatski jezik u usporedbi s engleskim siromašniji, postoji relativno velik broj termina koji mogu opisati i kvalitativne i kvantitativne različitosti bolesnika u odnosu na farmakoterapiju. No, prije toga valja definirati engleske termine. Neki autori (211) i "adherence" i "compliance" prevode izrazom suradljivost, no u psihijatriji ih valja razlikovati (209). Pod izrazom "compliance" treba razumijevati manje aktivnu ulogu bolesnika u razumijevanju suštine liječenja; to je zapravo pasivno prihvaćanje odluke i savjeta terapeuta u kojega bolesnik ima povjerenje, poslušnost bolesnika da prihvati mišljenje ili savjet terapeuta i da u skladu s terapeutovim mišljenjem i uvjerenjem pije lijek. Hrvatski termini koji se odnose na "compliance" prema tome su pokoravanje, popustljivost, pristajanje. Bogatstvo hrvatskog nazivlja omogućava objasniti i kvantitativne razlike u tom postupku. Evo kako: ukupnu suradljivost treba razumijevati kao vjerovanje terapeuta u učinkovitost određenog lijeka i prenošenje tog vjerovanja na bolesnika s ciljem da bolesnik lijek redovito uzima kako bi se postiglo poboljšanje psihičkog stanja i u konačnici zalječenje ili izlječenje (209).

U fazi demisije bolesnika s prvom epizodom shizofrenije iz bolnice treba raditi i na

sekundarnoj te tercijarnoj prevenciji shizofrenije. Psihijatrija je znanost i medicinska disciplina koja se bavi izučavanjem, liječenjem i sprečavanjem psihičkih poremećaja i bolesti. Kao što sama definicija psihijatrije kaže, psihijatrija se bavi liječenjem oboljelih, ali i sprečavanjem nastajanja duševnih patnji i psihičkih bolesti ili barem njihovim ublažavanjem. Spriječavanje, liječenje i rehabilitacija (ili resocijalizacija) zapravo su postupci koji se u većine bolesnika odvijaju neprekinuto ili istodobno.

U većine duševnih bolesti i poremećaja etiološki čimbenik je nepoznat ili je poznat samo djelomično. Etiologija je najčešće hipotetska pa je kod tih poremećaja primarna prevencija neprimjenjiva zbog čega se naglašava provođenje sekundarne i tercijarne prevencije.

Pod sekundarnom prevencijom u psihijatriji podrazumijeva se skup postupaka i aktivnosti na ranom otkrivanju, dijagnosticiranju i liječenju psihičkih poremećaja. Mnoge duševne bolesti i poremećaji počinju postupno pa su u početku katkad teško prepoznatljivi. Zato je u nekih bolesnika teško odrediti točan početak bolesti. U literaturi se često, kad se misli na shizofreniju, početak bolesti poistovjećuje s početkom prve hospitalizacije. To je pogrešno, jer između početka bolesti i početka prve hospitalizacije može proći i više godina. To se vremensko razdoblje nazivalo predhospitalna faza (212). Međutim, što je sekundarna prevencija uspješnija to je vrijeme od pojave simptoma do početka liječenja kraće.

Tercijarna prevencija (rehabilitacija ili resocijalizacija) također započinje pred kraj prvog hospitalnog liječenja, a podrazumijeva osposobljavanje bolesnika za što je moguće bolje socijalno funkcioniranje nakon psihotične epizode bolesti. Pri tome se misli na ublažavanje ili otklanjanje dizabiliteta koji je nastao kao posljedica duševne bolesti. Terapeut prije otpusta bolesnika s prvom epizodom shizofrenije iz bolnice mora pripremiti sve članove tima i obitelj kako se valja odnositi prema bolesniku, što od njega

tražiti i očekivati. U bolesnika u kojih se bolest razvila dok još nisu završili školovanje i stekli zvanje potrebno je nakon postizanja remisije odabrati primjerenu rehabilitaciju.

Resocijalizaciju treba započeti provoditi pravovremeno i gotovo istovremeno kad i terapiju. U resocijalizaciju treba uključiti članove terapijskog tima, obitelj i društvo kao cjelinu. Preporučuje se detaljna ocjena kliničkog stanja i dizabiliteta bolesnika kako bi se odredio optimalni cilj rehabilitacije. Prije otpusta iz bolnice treba procijeniti koliko je okolina i obitelj spremna primiti bolesnika nakon hospitalizacije i dati mu potporu u ponovnom preuzimanju obveza i samobriga o sebi i svom liječenju. Potrebno je neprestano raditi na edukaciji obitelji i okoline te im objasniti o kakvom se poremećaju radi kako u bolesniku ne bi gledali lošeg čovjeka i neradnika. Od samog početka tretmana treba voditi računa o prevenciji rehospitalizacije, hospitalizma ili nepotrebnog smanjivanja socijalnih uloga.

### 5.3. Ograničenja istraživanja

Ovo istraživanje ima nekoliko ograničenja. Prvo, nakon podjele bolesnika po pojedinom antipsihotiku kojim su liječeni, u pojedinim skupinama je broj ispitanika relativno malen, što se najviše može odraziti prilikom analize povezanosti rehospitalizacije s pojedinačnim antipsihoticima. Drugo, pitanje suradljivosti je također jedno od ograničenja u ovom istraživanju. Tijekom ambulantnog liječenja nismo mogli kontrolirati suradljivost bolesnika, odnosno uzimaju li lijekove kako je propisano, već smo njihove izjave i izjave njihovih članova obitelji o uzimanju lijekova prema nuputcima uzimali kao relevantne. Treće, izbor antipsihotika od strane jedne osobe ili više osoba (psihijatar) uvijek je individualan i subjektivan.

## 6. ZAKLJUČCI

- 1) Rezultati istraživanja ukazuju na nisku stopu rehospitalizacije bolesnika (27%) s prvom epizodom shizofrenije u jednogodišnjem razdoblju, nakon demisije iz Psihijatrijske bolnice Vrapče, u odnosu na rezultate dosadašnjih istraživanja (40-60%). Navedeno ukazuje na dobru kvalitetu, prije svega, bolničke ali i izvanbolničke skrbi ovih bolesnika.
- 2) Uočena je razlika učestalosti rehospitalizacija u jednogodišnjem razdoblju nakon demisije iz bolnice kod bolesnika s prvom epizodom shizofrenije u odnosu na pojedine skupine antipsihotika kojima su tretirani. Nađena je povezanost smanjene učestalosti rehospitalizacije skupine bolesnika na terapiji atipičnim antipsihotikom klozapinom u usporedbi s bolesnicima na terapiji svim drugim skupinama antipsihotika (skupinom novih atipičnih antipsihotika i klasičnih antipsihotika).
- 3) Dobiveni rezultati upućuju na činjenicu da bi atipični antipsihotik klozapin mogao imati i važnu ulogu u ranom tretmanu bolesnika s prvom epizodom shizofrenije kod kojih se ne postiže nikakvo poboljšanje tijekom jednomjesečnog liječenja novim atipičnim i klasičnim antipsihoticima. Stoga se na temelju naših rezultata preporuča što ranije započeti liječenje klozapinom, pogotovo u slučajevima suicidalnosti, agresivnosti ili zlouporabe sredstava ovisnosti.

- 4) Bolesnici s težom kliničkom slikom na početku liječenja i pozitivnim psihijatrijskim komorbiditetom češće su rehospitalizirani, a s druge strane, sociodemografska i klinička obilježja bolesnika poput dobi, spola, radnog i bračnog statusa kao i težina kliničke slike kod otpusta iz bolnice, ne utječu na učestalost rehospitalizacije bolesnika nakon prve epizode shizofrenije
- 5) Rezultati istraživanja ukazali su na postojanje razlika među skupinama rehospitaliziranih i nerehospitaliziranih bolesnika i to u sljedećim kliničkim čimbenicima: dužini vremena od pojave simptoma do početka liječenja tzv. predhospitalnoj fazi, dužini trajanja hospitalizacije i prisutstvu psihijatrijskog herediteta. Bolesnici s dužom predhospitalnom fazom ili dužim protekom vremena od pojave simptoma do početka liječenja, kraćim trajanjem hospitalizacije i s pozitivnim psihijatrijskim hereditetom bili su češće rehospitalizirani. Međutim, s obzirom da se navedena povezanost nije pokazala statistički značajnom, navedeni čimbenici rizika rehospitalizacije bolesnika nakon prve epizode shizofrenije nisu dokazani.
- 6) Rezultati ovog istraživanja pridonijet će poboljšanju kvalitete liječenja bolesnika s prvom epizodom shizofrenije, prije svega glede utjecaja na tijek i ishod poremećaja, smanjenje stope relapsa i rehospitalizacija te poslužiti kao osnova za realiziranje programa prevencije relapsa i rehospitalizacije kod bolesnika nakon prve epizode shizofrenije.
- 7) Rezultati istraživanja omogućuju uvid u učestalost rehospitalizacije bolesnika s prvom epizodom shizofrenije u odnosu na farmakološki tretman različitim skupinama antipsihotika.

- 8) Na temelju dobivenih rezultata moguće je nastaviti istraživanje na većem uzorku ispitanika u cilju kreiranja relevantnih kliničkih smjernica za primjenu antipsihotika u prvoj epizodi shizofrenije i nastavku liječenja, te potvrditi i naglasiti važnost selektivnog pristupa u odabiru antipsihotika.
  
- 9) Stručni doprinos ovog rada ogledat će se u poboljšanju tretmana bolesnika s prvom epizodom shizofrenije, smanjenju broja rehospitalizacija, postizanju bolje kvalitete života i bolje resocijalizacije, a što će onda dovesti do smanjenja troškova liječenja, a time i smanjenja ekonomskog tereta.
  
- 10) S obzirom na činjenicu da rezultati ukazuju da je vodeći psihijatrijski komorbiditet vezan uz konzumaciju alkohola i drugih sredstva ovisnosti te da navedeni komorbiditet značajno opterećuje prognozu bolesnika s prvom epizodom shizofrenije, preporuča se oformiti odjel za integrativni, odnosno komplementarni tretman takvih bolesnika. U sadašnjoj organizaciji psihijatrijske službe takav tretman postoji isključivo na nivou paralelnih i sukcesivnih modela liječenja.
  
- 11) Dobiveni rezultati istraživanja potvrđuju prvotno postavljene hipoteze o ulozi vrste antipsihotičke terapije i drugih mogućih rizičnih čimbenika na rehospitalizaciju bolesnika nakon prve epizode shizofrenije, s tim, da je ovaj rad indikator za potrebu nastavka istraživanja na većem uzorku.



## 7. SAŽETAK

Uvod: Problem rehospitalizacije nakon prve epizode shizofrenije jedan je od značajnijih problema koji ima utjecaj na tijek i ishod liječenja bolesnika sa shizofrenijom kao i na zdravstvene troškove. Iako su unazad 40 godina dostupni visoko učinkoviti antipsihotici, 50% shizofrenih bolesnika koji su podvrgnuti uobičajenom načinu liječenja doživi relaps unutar godine dana od zadnje psihotične epizode.

Cilj ovog istraživanja je utvrditi je li terapija pojedinim vrstama antipsihotika utječe na učestalost rehospitalizacije kod bolesnika nakon prve epizode shizofrenije u jednogodišnjem razdoblju po demisiji iz bolnice te dobivanje relevantnih podataka koji će dati uvid u druge rizične čimbenike koji mogu utjecati na rehospitalizaciju kao što su demografski čimbenici: spol, dob, bračni i radni status i klinički čimbenici: dužina trajanja hospitalizacije, vrijeme od početka bolesti do početka liječenja, težina kliničke slike, psihijatrijski hereditet, psihijatrijski i somatski komorbiditet, učestalost ambulantnih kontrolnih pregleda.

Plan i metodologija. Istraživanje je provedeno u Psihijatrijskoj bolnici Vrapče. U istraživanju su bila uključena 123 bolesnika s prvom epizodom shizofrenije koji su liječeni u periodu od 1.1.2007. do 1.1.2008. Bolesnici su prospektivno praćeni godinu dana po otpustu iz bolnice, dakle zaključno do 1.1.2009. a po pitanju rehospitalizacije. U opisu demografskih i kliničkih karakteristika ispitanika korištene su metode standardne deskriptivne statistike. U izračunu vremena do rehospitalizacije korištene su metode analize preživljenja. Krivulje preživljenja procijenjene su Kaplan-Meierovom metodom.

Rezultati istraživanja ukazuju na nisku stopu rehospitalizacije bolesnika s prvom epizodom shizofrenije (27%) u godini dana nakon demisije iz bolnice u odnosu na dosadašnja istraživanja (40-60%). Postoje razlike po spolovima kad je riječ o vrsti

propisivanja antipsihotičke terapije, značajno je više muškaraca bilo u skupini bolesnika koji su tretirani klasičnim antipsihoticima (60%) i klozapinom (74%). Postoji razlika u učestalosti rehospitalizacije u odnosu na pojedine skupine antipsihotika. Najviše je bolesnika rehospitalizirano iz skupine na klasičnim antipsihoticima (37%), zatim iz skupine na novim atipičnim antipsihoticima (28%) a najmanje iz skupine bolesnika na klozapinu (15%). Bolesnici tretirani klozapinom su manje rehospitalizirani u odnosu na sve ostale bolesnike koji su tretirani drugim skupinama antipsihotika (klasičnim i novim atipičnim antipsihoticima), ( $p=0,035$ ). Kada se uspoređuju skupine bolesnika po pojedinom antipsihotiku, statistički značajna razlika postoji između skupine na klozapinu i skupine na flufenazinu ( $p=0,045$ ). Od ostalih rizičnih čimbenika koji mogu utjecati na rehospitalizaciju bolesnika nađena je statistički značajna razlika između skupine bolesnika koji su rehospitalizirani i skupine koji nisu rehospitalizirani po pitanju težine kliničke slike na početku liječenja mjerene BPRS skalom ( $p=0,004$ ) i prisutnosti psihijatrijskog komorbiditeta ( $p=0,046$ ).

Zaključci: Terapija atipičnim antipsihotikom klozapinom utječe na smanjenu učestalost rehospitalizacije bolesnika s prvom epizodom shizofrenije u jednogodišnjem razdoblju nakon demisije iz bolnice. Ovakav rezultat upućuje na činjenicu da bi klozapin mogao imati važnu ulogu u ranom tretmanu bolesnika s prvom epizodom shizofrenije kod kojih se ne postiže remisija psihotičnih simptoma tijekom jednomjesečnog liječenja novim atipičnim i klasičnim antipsihoticima. Od ostalih rizičnih čimbenika koji bi mogli utjecati na rehospitalizaciju bolesnika dokazano je da težina kliničke slike na početku liječenja i prisutstvo psihijatrijskog komorbiditeta utječu na učestalost rehospitalizacije u smislu da su bolesnici s težom kliničkom slikom i pozitivnim psihijatrijskim komorbiditetom češće rehospitalizirani. Utvrđeno je da je vodeći psihijatrijski komorbiditet vezan uz poremećaje vezane uz alkohol i druga sredstva ovisnosti.

## 8. ABSTRACT

The title of the dissertation : Influence of type of antipsychotic medications and other risk factors on rehospitalization of patients with first-episode schizophrenia, Miroslav Herceg, 2009.

Introduction: The problem of rehospitalization of patients after the first episode of schizophrenia is one of the major problems influencing the course and outcome of the treatment as well as treatment expenses. Although highly efficient antipsychotic medications have been in use for over 40 years, half of the patients with schizophrenia receiving the usual therapy relapse within a year of the last psychotic episode.

The aim of the study was to determine the influence of individual antipsychotic medications on the one-year rehospitalization rate for first-episode schizophrenia patients and to collect relevant data on possible risk factors for rehospitalization, such as demographic data including gender, age, marital status, and employment status, and clinical data including duration of hospital stay, time between the disease onset and introduction of treatment, severity of clinical presentation, psychiatric heredity, psychiatric and somatic comorbidity, and frequency of outpatient control visits.

Protocol and methods: The study was conducted at Vrapče Psychiatric Hospital among 123 patients with first-episode schizophrenia who were treated between January 1, 2007 and January 1, 2008. The patients were prospectively followed-up for rehospitalization during one year after hospital discharge, i.e., until January 1, 2009. Descriptive statistics was used to describe demographic and clinical data, whereas time-to-rehospitalization was analyzed with Kaplan-Meier survival analysis.

Results: The one-year rehospitalization rate in first-episode schizophrenia patients (27%) was low in comparison with previous studies (40%-60%). There were differences between male and female patients in the type of antipsychotic medications prescribed,

with significantly more male than female patients receiving classic antipsychotic medications (60%) and clozapine (74%). The rehospitalization rates differed based on the group of prescribed antipsychotic medications. The highest rehospitalization rate was found in the group of patients treated with classic antipsychotic medications (60%) and clozapine (74%). There was a significant difference in the rehospitalization rate between the groups of first-episode schizophrenia patients receiving different antipsychotic medications. The patients treated with classic antipsychotic medications had the highest rehospitalization rate (37%), followed by the patients treated with atypical antipsychotic medications (28%), whereas the patients treated with clozapine had the lowest rehospitalization rate (15%). Clozapine-treated patients were the least often rehospitalized in comparison with patients treated other classic or new atypical antipsychotic medications ( $p=0.035$ ). There was a significant difference between clozapine- and fluphenazine-treated patients ( $p=0.045$ ). With respect to possible risk factors influencing the rehospitalization rate, there was a significant difference between the rehospitalized and non-rehospitalized patients in the severity of clinical presentation assessed with BPRS scale at the beginning of the treatment ( $p=0.004$ ) and in the presence of psychiatric comorbidity ( $p=0.046$ ).

Conclusions: In patients treated with the atypical antipsychotic medication clozapine, the one-year rehospitalization rate after the first episode of schizophrenia was the lowest. This finding implies that clozapine could play an important role in the early treatment of the first-episode schizophrenia patients who do not achieve remission of psychotic symptoms after one month of treatment with new atypical or classic antipsychotic medications. Among other rehospitalization risk factors, the severity of clinical presentation and psychiatric comorbidity were found to increase the

rehospitalization rate. Psychiatric comorbidity that showed the greatest influence on the rehospitalization rate was alcohol and opiate abuse.

## 9. LITERATURA

1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, DSM-IV TM, International Version with ICD-10 codes. American Psychiatric Association, Washington DC, 1995.
2. Folnegović Z, Folnegović Šmalc V, Kulčar Ž. The incidence of Schizophrenia in Croatia. BrJPsych 1990;156:363-5.
3. Folnegović Šmalc V, Folnegović Z. Epidemiologija duševnih bolesti. Medicus, 1998;7:15-19.
4. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Tenth revision. WHO, Geneva, 1992.
5. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. Structured Interview for the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Patient Version. 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1997.
6. Bagarić A. Usporedba različitih klasifikacijskih kriterija u dijagnosticiranju shizofrenije, shizoafektivnih i afektivnih psihoza (disertacija). Zagreb, Republika Hrvatska: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2000.

7. Nuechterlein KH, Dawson ME, Gitlin M, Ventura J, Goldstein MJ, Snyder KS, et al. Developmental Processes in Schizophrenic Disorders: longitudinal studies of vulnerability and stress. *Schizophr Bull* 1992, 18:387-425.
8. Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ, Giel R. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year follow-up of a Dutch incidence cohort, *Schizophr Bull* 1998; 24:75–85.
9. Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju (grupa autora). Priručnik za praćenje seminara "Terapijski algoritam shizofrenije". Zagreb, 1999.
10. American Psychiatric Association: Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia. *Am J Psy* 1996;154 Suppl.
11. MCEvoy J, Scheifer PP, Frances A i sur. An Expert Consensus Guideline Series Treatment of Schizoprenia. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl11.
12. Anthony F, Lehman, Donald M.Steinwachs, Co-Investigators of the PORT Project Translating Research Into Practice. The Schizoprenija Patient Outcome Research. Team (PORT) Treatment Recommendations. *Sch Bull* 1998;24:1-10.
13. MCEvoy J, Weiden P, Smith TE, Carpenter D, Kahn D, Frances A. The Expert Consensus Guideline Series Treatment of Schizoprenia. 1996.

14. Miler A L , Chiles JA, Chiles JK, Crismon MD, Shon SP, Rush AJ. The TAMP Schizophrenia Algorithms. J Clin Psychiatry 1999; 60: 649-657.
15. Chiles JA, Miler AL, Crismon ML, Rush AJ, Krasnoff AS, Shon SP. The Texas Medication Algorithm Project: Development and Implementation of Schizophrenia Algorithm. Psychiatric Services 1999; 50:69-74.
16. Consensus statement on schizophrenia Standars in Care. Gardiner-Caldwell Communication Limited, 1996. Martin Dunitz Ltd London. 1999.
17. Shiloh R, Nutt D, Weizman A, Atlas of Psychiatric Pharmacotherapy.
18. Stahl SM. Psychopharmacology of Antypsychotics. Martin Dunitz London. 2000.
19. Alanen YO, Lehtinen W, Rakkolainen V, Salokangas RKS, Syvalahti EKG. Integrated Approach to Schizophrenia. B J of Psychiatry 1994: Vol.164suppl23.
20. Hansen TE, Casey DE, Hoffman WF. Neuroleptic intolerance. Schizoph. Bull 1997;23:567-582.
21. Conley RR, Buchanan WR. Evaluation of Treatment Resistant Schizophrenia. Schizoph Bull 1997;23:663-674.



22. Kane JM. Schizophrenia. N Eng J Med 1996;4:34-41.
23. Dixon LB, Lehman AF. Family Intervention for Schizophrenia. Schizop Bull 1995; 21:4.
24. Scot JE, Dixon LB. Assertive community treatment and case management for schizophrenia. Schizop. Bull 1995;21:657-668.
25. Lehman FA. Vocational Rehabilitation. Schizop Bull 1995;21:645-656.
26. Wyatt RJ: Neuroleptics and the natural course of schizophrenia.Schizophr Bull 1991;17:325-351.
27. Gaebel W, Janner M, Frommann N, Pietzcker A, Kopcke W, Linden M. First vs multiple episode schizophrenia: two-year outcome of intermittent and maintenance medication strategies. Schizophrenia Res. 2002;53:145-59.
28. Lay B, Lauber C, Rossler W. Prediction of in-patient use in first-admitted patients with psychosis. Eur Psychiatry. 2006;21:401-9.
29. Falloon IR. Optimal treatment for psychosis in an international multisite demonstration project. Optimal Treatment Project Collaborators.Psychiatr Serv 1999;50:615-618.

30. Barbui C, Saraceno B, Liberati A et al. Low-dose neuroleptic therapy and relapse in schizophrenia: meta-analysis of randomized controlled trials, *Eur Psychiatry* 1996;11:306–313.
31. Boshes RA, Manschrek TC. Review of antipsychotic medication administration: a proposal of intermittent dosing, *Schizophr Bull* 2002; 28: 203–222.
32. Lehman AF, Steinwachs DM and Co-Investigators of the PORT Project. Translating research into practice: the schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) treatment recommendations, *Schizophr Bull* 1998; 24:1–10.
33. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the Use of Newer (Atypical) Antipsychotic Drugs for the Treatment of Schizophrenia. Technology Appraisal No. 43, NICE, London (2002).
34. Fleischhacker WW. Drug Treatment of Schizophrenia. In: Maj M, Sartorius N. *Schizophrenia*. Chichester:John Wiley & Sons Ltd.,1999.
35. Dawkins K, Liberman JA, Leobowitz BD, Hsiao JK. Antipsychotics: Past and future. *Schizophrenia Bulletin* 1999;25:395-405.
36. Deniker P. Discovery of the clinical use of neuroleptics. U: Parnham MJ, Bruinvels J. *Discoveries in neuropharmacology*. Amsterdam:Eisevier,1983;1:163-80.

37. Stahl SM. Prophylactic antipsychotics: do they keep you from catching schizophrenia? *J Clin Psychiat* 2004;65:1445-6.
38. Ellenbroek BA. Treatment of schizophrenia. A preclinical and clinical evaluation of neuroleptic drugs. *Pharmacol Ther* 1993;57:1-78.
39. Lin CH, Lin SC, Chen MC, Wang SY. Comparison of time to rehospitalization among schizophrenic patients discharged on atypical antipsychotics, clozapine or risperidone. *J Chin Med Assoc.* 2006;69:264-9.
40. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:241-247.
41. Ayuso-Gutierrez JL, del Rio V: Factors influencing relapse in the long-term course of schizophrenia. *Schizophr Res* 1997; 28:199-206.
42. Craig TJ, Fennig S, Tanenberg-Karant M, Bromet EJ. Rapid versus delayed readmission in first-admission psychosis: Quality indicators for managed care? *Ann Clin Psychiatry.* 2000;12:233-8.
43. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE)

- Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2003;353:1209-23.
44. Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries D, Landbloom R, Swartz M, Swanson J. Time to discontinuation of atypical versus typical antipsychotics in the naturalistic treatment of schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2006;21:6-8.
45. Muller P, Nerenz H, Schaefer E. The risk of rehospitalization during therapy with atypical and typical neuroleptics – a contribution to differential indication. *Psychiatr Prax.* 2002;29:388-91.
46. Geddes J, Freemantle N, Harrison P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and regression analysis. *BMJ* 2000;321:1371-6.
47. Arana GW. An overview of side effects caused by typical antipsychotics. *J Clin Psychait* 2000;61:5-11.
48. Chakoos MH, Mayerhoff DI, Loebel AD, Alvir JMJ, Liberman JA. Incidence and correlate of acute extrapyramidal symptoms in first episode of schizophrenia. *Psychopharmacology Bulletin* 1992;28:81-86.
49. Kinon BJ, Liberman JA. Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: A critical analysis. *Psychopharmacology* 1996;124:2:2-34.

50. Waddington JL, O'Callaghan E. What makes an atypical antipsychotic «atypical»? Conserving the definition. *CNS Drugs* 1997;7:341-6.
51. Kapur S, Remington G. Dopamine D2 receptors and their role in atypical antipsychotic action: still necessary and maybe even sufficient. *Biol Psychiatry* 2001;50:873-83.
52. Marder SR. Newer Antipsychotics. *Current Opinion Psychiatry* 2000;13:11-4.
53. Kapur S, Zypursky R, Remington G. Clinical and therapeutic implications of 5HT2 and D2 receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156:286-93.
54. Kopala LC, Good KP, Honer WG. Extrapyramidal signs and clinical symptoms in first-episode schizophrenia: Response to low-dose risperidone. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1997;17:308-13.
55. Mason P, Harrison G, Glazebrook C, et al. The course of schizophrenia over 13 years. A report from the International Study on Schizophrenia (ISoS) coordinated by the World Health Organization. *Br J Psychiatry* 1996;169:580-6.

56. Marschal M, Rathbone J. Early intervention for psychosis. Cochrane DateBase Syst Rev. 2006 Oct 18;(4):CD004718.
57. Crow TJ. Positive and negative symptoms of schizophrenia and the role of dopamine. Br J Psychiat 1980;137:383-6.
58. Sartorius N, Fleischhacker WW, Gjerris A. The usefulness and uses of second generation antipsychotic medications. Curr Opin Psychiat 2002;15:1-51.
59. Hafner H, Maurer K, Loffler W. The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. Br J Psychiat 1993;162:80-6.
60. Harrison G, Hopper K, Craig T, et al. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. Br J Psychiat 2001;178:506-17.
61. McEvoy JP, Hogarty GE, Steingard S. Optimal dose of neuroleptic in acute schizophrenia. Archives og Genaral Psychiatry 1991;48:739-45.
62. Goff DC, Freudenreich O. Focus on polypharmacy in schizophrenia: does anyone truly benefit? Int J Neuropsychopharmacol 2004;7:109-11.

63. Sheitman BB, Liberman JA. The natural history and pathophysiology of treatment resistant schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 1998;32:143-50.
64. Uçok A, Polat A, Cakir S, Genc A. One year outcome in first episode schizophrenia. Predictors of relapse. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;256:37-43.
65. Flyckt L, Mattsson M, Edman G, Carlsson R, Cullberg. Predicting 5-year outcome in first-episode psychosis: construction of a prognostic rating scale. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:916-24.
66. Rummel C, Hamann J, Kissling W, Leucht S. New generation antipsychotics for first episode schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;4:CD004410.
67. Grawe RW, Falloon IR, Widen JH, Skogvoll E: Two-years of early treatment for recent-onset schizophrenia. A randomised controlled study. *Acta Psychiatrica Scandinavia* 2006, 114:328-336.
68. Morken G, Grawe RW, Widen JH: Effects of Integrated Treatment on Antipsychotic Medication Adherence in a Randomized Trial in Recent-Onset Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:566-571.

69. Gitlin M, Neuchterlein K, Subotnik K et al. Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset schizophrenia, *Am J Psychiatry* 2001;158:1835–1842.
70. Bosveld-van Haandel LJ, Sloof CJ, Van den Bosch RJ. Reasoning about the optimal duration of prophylactic antipsychotic medication in schizophrenia: evidence and arguments, *Acta Psychiatr Scand* 2001;103: 335–346.
71. Davis JM, Janicak PG, Singla A. et al. Maintenance antipsychotic medication. In: TRE Barnes, Editor, *Antipsychotic Drugs and their Side Effects*, Academic Press, London (1993).
72. Leucht S, Barnes TRE, Kissling W et al. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and explorative meta-analysis of randomized, controlled trials, *Am J Psychiatry* 2003;160:1209–1222.
73. Marder SR, Wirshing DA. Maintenance treatment. In: Hirsch SR and Weinberger DR, Editors, *Schizophrenia (2nd edition)*, Blackwell, Oxford (2003).
74. Prudo R, Blum HM. Five-year outcome and prognosis in schizophrenia: a report from the London Field Research Centre of the International Pilot Study of Schizophrenia, *Br J Psychiatry* 1987;150: 345–354.



75. Viguera AC, Baldessarini RJ, Hegarty JD, Van Kammen DP, Tohen M. Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment, *Arc Gen Psychiatry* 1997;54: 49–55.
76. Lewis SW, Davies L, Jones P, Barnes TR, Murray RM, Kerwin R. Randomised controlled trials of conventional antipsychotic versus new atypical drugs, and new atypical drugs versus clozapine, in people with schizophrenia responding poorly to, or intolerant of, current drug treatment. *Health Technol Assess.* 2006 ;10:1-165.
77. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353:1209-1223.
78. Curson DA, Barnes TRE, Bamber RWK et al. Long-term depot maintenance of chronic schizophrenic outpatients: the seven year follow-up of the Medical Research Council fluphenazine/placebo trial, *Br J Psychiatry* 1985;146: 464–480.
79. Gilbert PL, Harris MJ, McAdams LA, Jeste DV. Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. A review of the literature, *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:173–188.
80. Marshall M, Crowther R, Almaraz-Serrano A, Creed F, Sledge W, Kluiters H. Systematic reviews of the effectiveness of day care for people with severe

mental disorders: (1) acute day hospital versus admission; (2) vocational rehospitalisation; (3) day hospital versus outpatient care. *Health Technol Assess.* 2001;5:1-75.

81. Haywood TW, Kravitz HM, Grossman LS, Cavanaugh JL Jr, Davis JM, Lewis DA: Predicting the "revolving door" phenomenon among patients with schizophrenic, schizoaffective, and affective disorders. *Am J Psychiatry* 1995; 152:856-861.
82. Tarrier N, Barrowclough C, Vaughn C, Bamrah JS, Porceddu K, Watts S, et al. The community management of schizophrenia. A controlled trial of a behavioural intervention with families to reduce relapse. *Br J Psychiatry* 1988; 153:532-542.
83. Falloon IR, Boyd JL, McGill CW, Razani J, Moss HB, Gilderman AM. Family management in the prevention of exacerbations of schizophrenia: a controlled study. *N Engl J Med* 1982; 306:1437-1440.
84. National Institute for Clinical Excellence. Schizophrenia: Full national clinical guideline on core interventions in primary and secondary care, National Collaborating Centre for Mental Health, Gaskell & British Psychological Society, London (2003).
85. Fryer JH, Cohen L. Effects of labeling patients "psychiatric" or "medical": favorability of traits ascribed by hospital staff. *Psychol Rep.* 1988;62:770-793.

86. Ivezić S, Bajs Bjegović M, Maroević S, Jagodić Kuterovac G, Ljubimir V. Stigma of Schizophrenia and Mental Health Professionals. 39<sup>th</sup> International Neuropsychiatric Gerald Grinschgl Symposium in Pula. *Neurol Croat* 1999;48:22-23.
87. Strasser O, Schmauss M, Messer T. Rehospitalization rates of newly diagnosed schizophrenic patients on atypical neuroleptic medication. *Psychiatr Prax.* 2004;31:38-40.
88. Dossenbach M, Arango-Davila C, Silva Ibarra H, Landa E, Aguilar J, Caro O, et al. Response and relapse in patients with schizophrenia treated with olanzapine, risperidone, quetiapine, or haloperidol: 12-month follow-up of the intercontinental schizophrenia outpatient health outcomes (IC-SOHO) study. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:1021-30.
89. Moore DB, Kelly DL, Sherr JD, Love RC, Conley RR. Rehospitalization rates for depot antipsychotics and pharmacoeconomic implications: comparison with risperidone. *Am J Health Syst Pharm.* 1998;55:17-9.
90. Novak-Grubic V, Tavcar R. Treatment compliance in first-episode schizophrenia. *Psychiatr Serv.* 1999;50:970-1.

91. Hamilton SH, Revicki DA, Edgell ET, Genduso LA, Tollefson G. Clinical and economics outcomes of olanzapine compared with haloperidol for schizophrenia: results from a randomized clinical trial. *Pharmacoeconomics*. 1999;15:469-80.
92. Marder SR, Glynn SM, Wirshing WC, Wirshing DA, Ross D, Widmark C, et al. Maintenance treatment of schizophrenia with risperidone or haloperidol: 2-year outcomes. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1405-12.
93. Jukić V, Barić V, Culav-Sumić J, Herceg M, Majdančić Z, Werft-Cop M. The impact of novel antipsychotic drugs on quality of life among people suffering from schizophrenia. *Coll Antropol*. 2003;27:119-24.
94. Essock SM, Hargreaves WA, Covell NH, Goethe J. Clozapine's effectiveness for patients in state hospitals: results from randomized trial. *Psychopharmacol Bull*. 1996;32:683-97.
95. Mojtabai R, Lavelle J, Gibson PJ, Bromet EJ. Atypical antipsychotics in first admission schizophrenia: medication continuation and outcomes. *Schizophr Bull*. 2003;29:519-30.
96. Remington G, Chong SA. Conventional versus novel antipsychotics: changing concepts and clinical implications. *J Psychiatry Neurosci*. 1999;24:431-41.

97. Herceg M. Analysis of hospital use of psychopharmaceuticals in Vrapče Psychiatric Hospital over a 4-year period [in Croatian]. Master's thesis. Zagreb: Zagreb University School of Medicine; 2003.
98. Dellva MA, Tran P, Tollefson GD, Wentley AL, Beasley CM Jr. Standard olanzapine versus placebo and ineffective-dose olanzapine in the maintenance treatment of schizophrenia. *Psychiatr Serv.* 1997;48:1571-7.
99. Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD, Wentley AL, Beasley CM. Oral olanzapine versus oral haloperidol in the maintenance treatment of schizophrenia and related psychoses. *Br J Psychiatry.* 1998;172:499-505.
100. Conley RR, Love RC, Kelly DL, Bartko JJ. Rehospitalization rates of patients recently discharged on a regimen of risperidone or clozapine. *Am J Psychiatry.* 1999;156:863-8.
101. Revicki DA. Pharmacoeconomic studies of atypical antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 1999;35:101-109.
102. Rabinowitz J, Lichtenberg P, Kaplan Z, Mark M, Nahon D, Davidson M. Rehospitalization rates of chronically ill schizophrenic patients discharged on a regiment of risperidone, olanzapine or conventional antipsychotics. *Am J Psychiatry.* 2001;158:266-9.

103. Rice DP, Miller LS. The economic burden of schizophrenia: conceptual and methodological issues, and cost estimates. In: Moscarelli M, Rupp A, Sartorius N, editors. Handbook of mental health economics and health policy. Chichester: Wiley; 1996; p. 321-34.
104. Patel NC, Dorson PG, Edwards N, Mendelson S, Grimson ML. One-year rehospitalization rates of patients discharged on atypical versus conventional antipsychotics. *Psychiatr Serv.* 2002;53:891-3.
105. Herceg M, Jukić V, Vidović D, Erdeljić V, Čelić I, Kozumplik O, Bagarić D, Silobrčić Radić M. Two-year rehospitalisation rates of patients with newly diagnosed or chronic schizophrenia on atypical or typical antipsychotic drugs: retrospective cohort study. *Croat Med J.* 2008;49:215-23.
106. Honigfeld G, Patin J. A two-year clinical and economical follow-up of patients on clozapine. *Hosp Community Psychiatry.* 1990;41:882-90.
107. Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, Adams C. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry.* 1999;156:990-9.
108. Chakos M, Liberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry.* 2001;158:518-26.

109. Lindstrom LH. A retrospective study on the long-term efficacy of clozapine in 96 schizophrenic and schizoaffective patients during a 13-year period. *Psychopharmacology (Berl)*. 1989;99:84-6.
110. Weiden P, Aquila R, Standard J. Atypical antipsychotic drugs and long-term outcome in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1996;57:53-60.
111. Drake RJ, Dunn G, Tarrier N, Bentall RP, Haddock G, Lewis SW. Insight as a predictor of the outcome of first-episode nonaffective psychosis in a prospective cohort study in England. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:81-6.
112. Sullivan G, Wells KB, Morgenstern H, Leake B: Identifying modifiable risk factors for rehospitalization: a case-control study of seriously mentally ill persons in Mississippi. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1749-1756.
113. Kamali M, Kelly L, Gervin M, Browne S, Larkin C, O'Callaghan E. *Psychopharmacology: insight and comorbid substance misuse and medication compliance among patients with schizophrenia. Psychiatr Serv* 2001; 52:161-3.
114. Kavanagh DJ, McGrath J, Saunders JB, Dore G, Clark D. Substance misuse in patients with schizophrenia: epidemiology and management, *Drugs* 62 (2002), pp. 743–755.

115. Williams A, Farrell M. Substance use and psychosis, *Psychiatry* 3 (2004) (1), pp. 52–54.
116. Uçok A, Polat A, , Genc A, Cakir S, Turan N. Duration of untreated psychosis may predict acute treatment response in first-episode schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2004;38:163-8.
117. Malla AK, Norman RM, Manchanda R, Ahmed MR, Scholten D, Harricharan R. One year outcome in first episode psychosis: influence of DUP and other predictors. *Schizophr Res.* 2002;54:231-42.
118. Perkins DO, Gu H, Boteva K, Liberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2005;162:1785-804.
119. Ventura J, Green MF, Shaner A, Liberman RP. Training and Quality Assurance with the Brief Psychiatric Rating-Scale – the Drift Busters. *International Journal of Methods in Psychiatric Research* 1993; 3:221-244.
120. Ventura J, Nuechterlein KH, Subotnik KL, Gutkind D, Gilbert EA: Symptom dimensions in recent-onset schizophrenia and mania: a principal components analysis of the 24-item Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychiatry Res* 2000; 97:129-135.



121. Leung A, Chue P. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2000;101:3–38.
122. Thorup A, Waltoft BL, Pedersen CB, et al. Young males have a higher risk of developing schizophrenia: a Danish register study. *Psychol Med.* 2007;37:479– 484.
123. Thorup A, Petersen L, Jeppesen P, Ohlenschlaeger J, Christensen T, Krarup G, Jorgensen P, Nordentoft M. Gender differences in young adults with first-episode schizophrenia spectrum disorders at baseline in the Danish OPUS study. *J Nerv Ment Dis.* 2007;195:396-405.
124. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioural sciences/clinical psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
125. Yamazawa R, Mizuno M, Nemoto T, Miura Y, Murakami M, Kashima H. Duration of untreated psychosis and pathways to psychiatric services in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2004;58:76-81.
126. Birchwood M, McGorry P, Jackson H. Early intervention in schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1997;170:2-5.
127. Craig TJ, Bromat EJ, Fennig S, Tanenberg-Karant M, Lavelle J, Galambos N. Is there an association between duration of untreated psychosis and 24-month clinical outcome in first-admission series? *Am J Psychiatry.* 2000;157:60-66.

128. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff DI, Geisler SH, Szymanski SR. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1992;149:1183-8.
129. de Haan L, Peters B, Dingemans P, Wouters L, Linszen D. Attitudes of patients toward the first psychotic episode and the start of treatment. *Schizophr Bull*. 2002;28:431-42.
130. Pek E, Mythily S, Chong SA. Clinical and social correlates of duration of untreated psychosis in first-episode psychosis patients. *Ann Acad Med Singapore*. 2006; 35:24-6.
131. Melle I, Larsen TK, Haahr U, et al. Reducing the duration of untreated first-episode psychosis: effects on clinical presentation. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:143–150.
132. Malla A, Norman R, Takhar J, et al. Can patients at risk for persistent negative symptoms be identified during their first episode of psychosis? *J Nerv Ment Dis*. 2004;192:455–463.

133. Altamura AC, Bassetti R, Sassella F, et al. Duration of untreated psychosis as a predictor of outcome in first-episode schizophrenia: a retrospective study. *Schizophrenia Res.* 2006;52:29–36.
134. Andreasen NC. Symptoms, signs and diagnosis of schizophrenia. *Lancet* 1995;346:477-81.
135. Fusar-Poli P, Meneghelli A, Valmaggia L, Allen P, Galvan F, McGuire P, Cocchi A. Duration of untreated prodromal symptoms and 12-month functional outcome of individuals at risk of psychosis. *Br J Psychiatry.* 2009;194:181-2.
136. Addington J, Van Mastrigt S, Addington D. Patterns of premorbid functioning in first-episode psychosis: initial presentation. *Schizophr Res.* 2003;62:23–30.
137. Van Mastrigt S, Addington J. Assessment of premorbid function in first-episode schizophrenia: modifications to the Premorbid Adjustment Scale. *J Psychiatry Neuro.* 2002;27:92–101.
138. Larsen TK, Friis S, Haahr U, et al. Premorbid adjustment in first-episode non-affective psychosis: distinct patterns of pre-onset course. *Br J Psychiatry.* 2004;185:108–115.
139. Folnegović-Šmalc V. Prevencija duševnih poremećaja u Psihijatriji. U: Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada, 1995.

140. Marwaha S, Johnson S. Schizophrenia and employment. A review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2004;39:337–349.
141. Wade D, Harrigan S, Edwards J, et al. Substance misuse in first-episode psychosis: 15-month prospective follow-up study. *Br J Psychiatry.* 2006;189:229–234.
142. Dixon, LB. Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and impact on outcomes. *Schizophr Res.* 1999;35:93–100.
143. Dixon LB. Substance abuse in schizophrenia: a review of the literature and a study of correlates in Sweden. *Schizophr Res.* 2001;48:69–82.
144. Buhler B, Hambrecht M, Loffler W, et al. Precipitation and determination of the onset and course of schizophrenia by substance abuse—a retrospective and prospective study of 232 population-based first illness episodes. *Schizophr Res.* 2002;54:243–251.
145. Allison DB, Casey DE. Antipsychotic weight gain: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2001;62:22-31.
146. Haddad P. Weight change with atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2005;19:16-27.

147. Newcomer JW. Metabolic risk during antipsychotic treatment. *Clin Ther* 2004;26.
148. Lee IM, Paffenbarger RS Jr. Changes in body weight and longevity. *JAMA* 1992;268:2045-2049.
149. Cohen D. Atypical antipsychotics and new onset of diabetes mellitus. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:1-11.
150. Cohn TA, Wolever T, Bois D, Zypursky RB, Remington G. First episode and neuroleptic free patients with schizophrenia have reduced insulin sensitivity: a minimal model analysis. *Schizophrenia Bull* 2005;31:197-198.
151. Thonnard-Neumann E. Phenoziazines and diabetes in hospitalised women. *Am J Psychiatry* 1945;102:108-110.
152. Braceland FJ, Meduna LJ, Vaichulis JA. Delayed action of insulin in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1945;29:827-828.
153. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005;80:19-32.

154. Fontaine KR, Heo M, Harrigan EP, Shear CL, Lakshminarayanan M, Casey DE et al. Estimating the consequences of anti-psychotic induced weight gain on health and mortality rate. *Psychiatric Res* 2001;101:277-288.
155. Ljubičić D, Peitl MV, Pavlović E, Peitl V. Hereditary predisposition and sexual self-concept in schizophrenia. *Psychiatr Danub*. 2007;19:42-8.
156. Leucht S, Barnes TR, Kissling W, Engel RR, Correll C, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1209-22.
157. Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications. *CNS Drugs*. 2007;21:911-36.
158. Addington J, Van Mastrigt S, Addington D. Duration of untreated psychosis: impact on 2-years outcome. *Psychol Med*. 2004;34:277–284.
159. Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, Crismon ML, Essock SM, Finnerty M, Marder SR, Miller del D, McEvoy JP, Robinson DG, Schooler NR, Shon SP, Stroup TS, Miller AL. The Texas medication algorithm project antipsychotic algorithm for schizophrenia:2006 update. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:1751-62.

160. Szymanski S, Masiar S, Mayerhoff D, Loebel A, Geisler S, Pollack S, Kane J, Lieberman J: Clozapine response in treatment-refractory first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994; 35:278-280.
161. Kolivakis TT, Margolese HC, Beauclair L, Chouinard G. Clozapine for first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2002;159:317.
162. Kelly DL, Conley RR, Carpenter WT. First-episode schizophrenia: a focus on pharmacological treatment and safety considerations. *Drugs*. 2005;65:1113-38.
163. Hofer A, Hummer M, Kemmler G, Kurz M, Kurzthaler I, Fleischhacker WW. The safety of clozapine in the treatment of first- and multiple-episode patients with treatment-resistant schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003;6:201-6.
164. McGorry PD. The recognition and optimal management of early psychosis: an evidence-based reform. *World Psychiat* 2002;1:76-83.
165. Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry*. 2005;162:441–449.
166. Csernansky JG, Schuchart EK. Relapse and rehospitalisation rates in patients with schizophrenia: Effects of second generation antipsychotics. *CNS Drugs*. 2002;161:473-84.

167. Liberman JA. Atypical antipsychotic drugs as a first – line treatment of schizophrenia: A rationale and hypothesis. *Journal of Clinical Psychaitry* 1996;57:68-71.
168. Lieberman JA, Phillips M, Gu H, Stroup S, Zhang P, Kong L, Ji Z, Koch G, Hamer RM. Atypical and conventional antipsychotic drug sin treatment-naive first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacology*. 2003; 28:995-1003.
169. Emsley R, Oosthuizen P. The new and evolving pharmacotherapy of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 2003;26:141-63.
170. Agid O, Remington G, Kapur S, Arenovich T, Zipursky RB. Early use of clozapine for poorly responding first-episode psychosis. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27:369-73.
171. Kerwin R. When shuould clozapine be initiated in schizophrenia? Some arguments for and against earlier use of clozapine. *CNS Drugs*. 2007;21:267-78.
172. Haddad P, Dursun SM. Selecting antipsychotics in schizophrenia: lessons from CATIE. *J Psychopharmacol*. 2006;20:332-4.
173. Senechal A, Landry P, Deschamps R, Lessard M. Neutropenia in a patient treated with clozapine in combination with other psychotropic drugs. *Encephale*. 2002;28:567-9.



174. Mortensen PB, Juel K. Mortality and causes of death in first admitted schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1993;163:183-189.
175. Meltzer HY, Okayli G: Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: Impact on risk-benefit assessment. *Am J Psychiatry* 152:183-190, 1995.
176. Kasperek T. Suicidality in schizophrenia. *Psychiatr. Prax* 2008;9:169-170.
177. Hector RI: The use of clozapine in the treatment of aggressive schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1998; 43:466-472.
178. Folnegović Šmalc V, Henigsberg N. Farmakoterapija suicidalnosti shizofrenih bolesnika. *Medicus* 2002;2:177-182.
179. Meltzer HY. Suicidality in schizophrenia: a review of the evidence for risk factors and treatment options, *Schizophrenia and other related psychosis disorders*, 2002;4:279-83.
180. Sartorius N, Jablenska A, Korten A et al. Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures. A preliminary report on the

initial evaluation phase of WHO Collaborative Study on determinants of outcome of severe mental disorders. *Psychol Med* 1986;16:909-928.

181. Green AI, Schildkraut JJ: Should clozapine be a first-line treatment for schizophrenia? the rationale for a double-blind clinical trial in first-episode patients. *Harv Rev Psychiatry* 1995; 3:1-9.
182. Wang PS, Ganz DA, Benner JS, Glynn RJ, Avorn J. Should clozapine continue to be restricted to third-line status for schizophrenia?: a decision-analytic model. *J Ment Health Policy Econ.* 2004;7:77-85.
183. Woerner MG, Robinson DG, Alvir JM, Sheitman BB, Lieberman JA, Kane JM. Clozapine as a first treatment for schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2003;160:1514-6.
184. Davis J, Chen N, Glick ID. A metanalysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiat* 2003;60:553-64.
185. Ho BC, Nopoulos P, Flaum M, et al. Two-year outcome in first-episode schizophrenia: predictive value of symptoms for quality of life. *Am J Psychiatry.* 1998;155:1196–1201.

186. Bailer J, Baruer W, Rey ER. Premorbid adjustment as predictor of outcome in schizophrenia: results of a prospective study. *Acta Psychiatr Scand.* 1996;93:368–377.
187. Menezes NM, Arenovich T, Zipursky RB. A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis. *Psychol Med.* 2006;36:1349–1362.
188. Lenior ME, Dingemans PM, Schene AH, et al. Predictors of the early 5-year course of schizophrenia: a path analysis. *Schizophr Bull.* 2005;31:781–791.
189. Larsen TK, Moe LC, Vibe-Hansen L, et al. Premorbid functioning versus duration of untreated psychosis in 1 year outcome in first-episode psychosis. *Schizophr Res.* 2000;45:1–9.
190. Malla A, Norman R, Manchanda R, et al. One year outcome in first episode psychosis: influence of DUP and other predictors. *Schizophr Res.* 2002;54:231–242.
191. Malla A, Norman R, Schmitz N, et al. Predictors of rate and time to remission in first-episode psychosis: a two-year outcome study. *Psychol Med.* 2006;36:649–658.

192. Skeate A, Jackson C, Birchwood M, Jones C. Duration of untreated psychosis and pathways to care in first-episode psychosis. *The British Journal of Psychiatry* 2002;181:73-77.
193. Larsen TK, Johannessen JO, Opjordsmoen S. First-episode schizophrenia with long duration of untreated psychosis: pathways to care. *The British Journal of Psychiatry* 1998;172:45-52.
194. Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: systematic review. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:975-83.
195. Yamazawa R, Nemoto T, Kobayashi H, Chino B, Kashima H, Mizuno M. Association between duration of untreated psychosis, premorbid functioning, and cognitive performance and the outcome of first-episode schizophrenia in Japanese patients: prospective study. *Aust N Z J Psychiatry*. 2008;42:159-65.
196. Predictors of Remission and Recovery in a First-Episode Schizophrenia Spectrum Disorder Sample: 2-Year Follow-Up of the OPUS Trial *The Canadian Journal of Psychiatry*, 2008;53,667- 69.
197. Robinson DG, Woerner M, McMeniman M, et al. Symptomatic and functional recovery from first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161:473–479.

198. Kozarić-Kovacić D, Folnegović-Smalc V, Folnegović Z, Marušić A. Influence of alcoholism on the prognosis of schizophrenic patients. *J Stud Alcohol*. 1995;56:622-7.
199. Hotujac Lj. Suvremene koncepcije shizofrenije. *Medicus* 1998;7:45-58.
200. Trbović M. Shizofrenija. U: *Psihijatrija*. Zagreb: Medicinska naklada, 1995.
201. Morken G, Widen JH, Grawe RW. Non-adherence to antipsychotic medication, relapse and rehospitalisation in recent-onset schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2008;30:28-32.
202. Fenton WS, Blyler CR, Heinssen RK. Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. *Schizophr Bull* 1997; 23:637-651.
203. Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders, *Psychiatr Serv* 1998;49:196–201.
204. Gilmer TP, Dolder CR, Lacro JP, Folsom DP, Lindamer L, Garcia P, et al. Adherence to treatment with antipsychotic medication and health care costs among Medicaid beneficiaries with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161:692-699.

205. Valenstein M, Copeland LA, Blow FC, McCarthy JF, Zeber JE, Gillon L, et al. Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk for admission. *Med Care* 2002; 40:630-639.
206. Nosé M, Barbui C, Gray R, Tansella M. Meta-analysis of clinical interventions for reducing treatment non-adherence in psychoses, *Br J Psychiatry* 2003;183: 197–206.
207. O'Donnell C, Donohoe G, Sharkey L et al.. Compliance therapy: a randomised controlled trial in schizophrenia, *BMJ* 2003;327: 834–837.
208. Bebbington PE. The content and context of compliance, *Int Clin Psychopharmacol.* 1995;9: 41–50.
209. Folnegović Šmalc V. Suradljivost psihičkih bolesnika. *Medix.* 2008;75/76:26-29.
210. Ascher-Svanum H, Faries DE, Zhu B, et al. Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care. *J Clin Psychiatry.* 2006;67:453–460.
211. Francetić I, Vitezić D, ur. Lijekovi i društvo. U: Osnove kliničke farmakologije. Zagreb: Medicinska naklada, 2007.



## 10. ŽIVOTOPIS

Mr. sc. Miroslav Herceg, dr. med., spec. psihijatar, subspecijalist biologijske psihijatrije, rođen je 21.10.1968. u Zagrebu. Osnovnu školu završio u Jastrebarskom. Srednju medicinsku školu završio 1987. godine u Zagrebu. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao 1988.g. a završio 1994. godine. Obvezatni liječnički pripravnički staž završio pri Psihijatrijskoj bolnici Vrapče u kojoj se nakon položenog državnog ispita zapošljava na mjestu liječnika sekundarca. Specijalizaciju iz psihijatrije završio 2000.g. Po završetku specijalizacije radi na mjestu odjelnog psihijatra na odjelu integralne ženske psihijatrije. Znanstveni poslijediplomski studij iz biomedicine završio 2000. godine. Početkom 2003. godine upisao Stručni poslijediplomski studij iz Kliničke farmakologije i toksikologije. Titulu magistra znanosti iz područja biomedicine stekao u svibnju 2004. godine obranom znanstvenog magistarskog rada. Subspecijalizaciju iz biologijske psihijatre završio 2008. godine.

Završio brojne edukacije u zemlji i inozemstvu od kojih ističe: Seminar Internacionalnog psihijatrijskog instituta u Danskoj 2000.godine, Bečku školu za klinička ispitivanja u psihijatriji i neurologiji 2001.godine, Seminare: Trendovi u farmakološkom liječenju shizofrenije, Cost-effectivness psihijatrijskih tretmana, u Stockholmu u Švedskoj 2002 g. Edukacijski program za mlade psihijatre Svjetskog psihijatrijskog društva u Yokohami u Japanu 2002.godine.

Kao istraživač sudjelovao u brojnim kliničkim ispitivanjima psihofarmaka od I do IV kliničke faze. Sudjelovao na brojnim kongresima i seminarima u zemlji i svijetu. Autor je više objavljenih radova i sažetaka. Član uredničkog odbora časopisa JAMA Hrvatskog izdanja i PHARMACA. Član je više liječničkih i psihijatrijskih društava. Tajnik Povjerenstva za lijekove u Bolnici Vrapče.



Predavač na dodiplomskoj i poslijediplomskoj nastavi Medicinskog fakulteta u Zagrebu i Visokog zdravstvenog učilišta u Zagrebu.

## **POPIS OZNAKA I KRATICA**

|           |   |
|-----------|---|
| MKB - 10  | međunarodna klasifikacija bolesti 10 revizija                       |
| DSM-IV    | klasifikacija američke psihijatrijske udruge                        |
| FDA       | američka agencija za hranu i lijekove                               |
| EPS       | ekstrapiramidni simptomi  |
| ADG       | antipsihotici druge generacije                                      |
| CATIE     | studija Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness |
| BPRS      | skala Brief Psychiatric Rating Scale                                |
| DUP       | duration of untreated psychosis, predhospitalno vrijeme             |
| PANSS     | skala Positive and Negative Syndrome Scale                          |
| InterSePT | studija The International Suicide Prevention Trial                  |
| NIMH      | National Institute of Mental Health                                 |