Izazovi i mogućnosti liječenja shizofrenije u dječjoj i adolescentskoj dobi

Bilinovac, Josipa

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:724655

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-03**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

Josipa Bilinovac

Izazovi i mogućnosti liječenja shizofrenije u dječjoj i adolescentnoj dobi

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Farmakologija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko – biokemijskog fakulteta te izrađen na Zavodu za Farmakologiju pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Lidije Bach Rojecky.

Zahvaljujem se mentorici prof. dr. sc. Lidiji Bach-Rojecky na pomoći te uloženom strpljenju i vremenu prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Također se želim zahvaliti roditeljima i sestrama na pruženoj ljubavi i podršci tijekom studiranja.

SADRŽAJ

1. Uvod 1
   1.1. Epidemiologija 2
   1.2. Etiologija 3
   1.3. Dijagnoza 5
   1.4. Klinička slika 7
   1.5. Patofiziologija 9
   1.6. Liječenje bolesnika oboljelih od shizofrenije 12
2. Obrazloženje teme 14
3. Materijali i metode 15
4. Rezultati i rasprava 16
   4.1. Nefarmakološke mjere 16
   4.2. Početak liječenja 17
   4.3. Prva generacija antipsihotika 18
   4.4. Druga generacija antipsihotika 20
   4.5. Dugodjelujući antipsihotici 32
5. Zaključak 33
6. Literatura 35
7. Sažetak / Summary 39

1. Uvod

Shizofrenija je složeni, kronični poremećaj mentalnog zdravlja koju karakterizira niz simptoma, uključujući deluzije, halucinacije, neorganiziran govor ili ponašanje i oštećene kognitivne sposobnosti. Rani početak bolesti, zajedno s kroničnim tijekom, čine je poremećajem koji značajno onesposobljava i unosi nemir u bolesnike i njihove obitelji (Patel i sur., 2014).

Godine 1852. belgijski psihijatar Benedict Morel prvi opisuje simptome shizofrenije i naziva je „démence précoce“, dok 1896. njemački psihijatar Emil Kraepelin uvodi naziv „dementia precox“ za skupinu bolesti koje počinju u adolescenciji i dovode do rane demencije.

Godine 1911. švicarski psihijatar Eugen Bleuler uvodi naziv „shizofrenija“ (od grč. *schizein* – podijeliti se i *phren* - um). Smatra se da ovaj poremećaj većinom utječe na kognitivno funkcioniranje, ali obično pridonosi i kroničnim problemima vezanim uz ponašanje i emocije. Ne postoje patognomonični znaci ili simptomi; umjesto toga dijagnoza se postavlja kad postoji skup karakterističnih nalaza (Kaplan i Sadock, 1998).

SHIZOFRENIJA KOD DJECE I ADOLESCENATA

Shizofreniju u dječjoj dobi je vrlo teško precizno dijagnosticirati. Jedna od ključnih poteškoća u postavljanju dijagnoze jest razlikovanje stvarnih patoloških halucinacija i zabluda od dječje igre. Kao primjer, mnoga djeca imaju izmišljene prijatelje što se može zamijeniti sa psihozom. Slično tome, djeca s lošim ili nerazvijenim jezičnim vještinama mogu oponašati neorganizirane misaone i govorne obrasce uočene kod shizofrenije. Djeca neće moći pouzdano opisati svoja iskustva i simptome zbog ograničenog rječnika ili ograničenog razumijevanja svojih unutarnjih iskustava. Kao rezultat toga, liječnici neće moći prikupiti anamnestičke podatke potrebne za postavljanje dijagnoze (Bartlett, 2014; Begovac i sur, 2021).

Shizofrenija koja je nastupila u djetinjstvu kao i shizofrenija u odrasloj dobi, također je obilježena s dva karakteristična skupa simptoma, takozvanim pozitivnim i negativnim (Kendhari i sur., 2016). Pozitivni simptomi uključuju halucinacije, zablude, neorganizirano razmišljanje i govorne obrasce te nenormalno motoričko ponašanje, što može uključivati bizarne pokrete ili katatoniju. Negativni simptomi uključuju nedostatak motivacije, odsutnost ili smanjene obrasce govora, smanjen interes za socijalnu interakciju i anhedoniju (Barlett,

2014). Shizofrenija se manifestira obično u kasnoj adolescenciji ili ranoj odrasloj dobi te može uzrokovati značajne osobne, socijalne i profesionalne disfunkcije. Studije pokazuju da oko 5% bolesnika sa shizofrenijom koja se javila u djetinjstvu, počini samoubojstvo ili doživi smrt kao izravnu posljedicu opasnog ponašanja tijekom psihotičnih epizoda (Kendhari i sur., 2016). Prepoznavanje i dijagnosticiranje shizofrenije u dječjoj i adolescentnoj dobi je značajno napredovalo tijekom posljednjih 50 godina, što je rezultiralo razlikovanjem shizofrenije od poremećaja iz autističnog spektra. Prevalencija shizofrenije tijekom života iznosi 1%, a incidencija tijekom djetinjstva je rijetka (Kendhari i sur., 2016).

1.1. Epidemiologija

Premda su podjednako zahvaćena oba spola, uočeno je da se shizofrenija javlja ranije kod muškaraca nego kod žena. Muškarci najčešće svoju prvu epizodu shizofrenije dožive u ranim 20-ima, dok se kod žena prva epizoda najčešće javlja u kasnim 20-tima ili ranim 30-tima. Incidencija shizofrenije iznosi 10 do 40 na 100 000 ljudi u jednoj godini, a životna se prevalencija kreće od 0,5 do 2% (Patel i sur., 2014).

Učestalost shizofrenije veća je u urbanim nego u ruralnim područjima (Takei i sur., 1995). Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u razdoblju od 1965. godine do 1990. godine bolnička incidencija shizofrenije prosječno je iznosila 0,21 na 1000 osoba, podjednako kod muškaraca i žena. Prema novijim podacima iz 2018. godine bolnička incidencija shizofrenije i shizoafektivnog poremećaja iznosi 0,25 na 1000 stanovnika starijih od 15 godina. U Hrvatskoj ima oko 18 000 osoba oboljelih od shizofrenije, od kojih je 15 120 bolnički liječeno, a 5 000 ih je u invalidskoj mirovini (Herceg, 2010). Od svih mentalnih poremećaja, prema korištenju dana bolničkog liječenja, shizofrenija je na prvom mjestu s 28,4 %, a prema broju hospitalizacija s 15,1 % nalazi se na drugom mjestu, iza poremećaja uzrokovanih alkoholom (www.hzjz.hr).

DJECA I ADOLESCENTI

Shizofrenija s ranim početkom odnosi se na shizofreniju sa simptomima koji su se pojavili u dobi od 13. do 18. godine života (engl. early onset schizofrenia - EOS), dok se shizofrenija s početkom u djetinjstvu javlja puno rijeđe i definira se kao shizofrenija s pojavom simptoma

prije dobi od 13. godine života (eng. Childhood onset schizofrenia - COS) (Kendhari i sur., 2016).
Barem 10-20 % djece s ranim nastupom shizofrenije ima granični kvocijent inteligencije ili kvocijent na razini mentalne retardacije. Kod muške djece bolest počinje znatno ranije, posebno ako nastupi prije puberteta (Nikolić i sur., 2005).

1.2. Etiologija

Postoje različita razmišljanja i teorije o povezanosti rizika za razvoj shizofrenije s određenim endogenim i egzogenim čimbenicima. Uključenost suspektnih gena (biološki, nepromjenjivi čimbenici) i okoliša (egzogeni čimbenici), odnosno njihova interakcija i dalje daje najbolju etiološku podlogu shizofrenije. Genetske studije ne daju konkretne odgovore o ključnim genima „krivcima“ već govore u prilog multigenskoj podlozi bolesti. Brojne epidemiološke studije, s druge strane, povezuju rizik od razvoja bolesti s mjestom života (veći u urbanim sredinama), razvijenosti sredine (veći u industrijaliziranim zemljama), vremenom rođenja (veći za rođene tijekom zimskog razdoblja), s dobi roditelja (veći kod starijih otaca) i sl. (Brown, 2011; Take i sur., 1995).

Također, sve je više dokaza o povećanom riziku za razvoj shizofrenije uslijed izloženosti različitim čimbenicima *in utero,* zbog čega se shizofrenija smatra neurorazvojnim poremećajem. Komplikacije, uključujući krvarenje u trudnoći, gestacijski dijabetes, hitni carski rez, zatim asfiksija (poremećaj disanja zbog nestašice kisika uz istodobnu zasićenost ugljikovim dioksidom) i niska porođajna težina povezuju se s većom pojavom shizofrenije djeteta kasnije u životu. Pokazalo se također da izloženost središnjeg živčanog sustava fetusa tijekom prvog i drugog tromjesečja infekcijama (primjerice, toksoplazmoza, influenca, rubeola) i stresu povećavaju rizik za razvoj shizofrenije dva do tri puta (Brown, 2011; Patel i sur., 2014).
Rizik od razvoja bolesti povećavaju i majčino izgladnjivanje, kao i nedostatak folne kiseline i homocisteina, željeza, vitamina D, zatim izloženost majke olovu i drugim zagađivačima iz okoliša (Brown, 2011).

Rezultati istraživanja nasljednosti shizofrenije dale su određene dokaze o genskoj podlozi bolesti. Provedene su studije na usvojenoj djeci kako bi se utvrdilo potječe li rizik za razvoj

shizofrenije od bioloških roditelja (genska uvjetovanost) ili je on u većoj mjeri uvjetovan okolinom u kojoj se dijete odgaja. Ova ispitivanja pokazala su da promjene u okolini ne utječu na rizik od razvoja shizofrenije kod djece bioloških roditelja s tom bolešću. Genetska osnova za shizofreniju dodatno je potkrijepljena nalazima da braća i sestre sa shizofrenijom često dožive početak poremećaja u istoj dobi (Tablica 1). Ukoliko oba roditelja boluju od shizofrenije, mogućnost da će i dijete oboljeti je 40 % (Patel i sur., 2014).

Također, određena rizična ponašanja u dječjoj i adolescentskoj dobi, kao što su primjena marihuane, ali i uporaba psihostimulirajućih supstanci višestruko povećava rizik i može biti okidač za akutnu epizodu bolesti (Kendhari i sur., 2016).

Tablica 1: Prevalencija shizofrenije u određenim populacijama *(prema Kaplan i Sadock 1998).*

Populacija	**Prevalencija**
Opća populacija	1-1,5 %
Rođaci prvog stupnja*	10-12 %
Rođaci drugog stupnja	5-6 %
Dijete čija oba roditelja boluju od shizofrenije	40 %
Dvojajčani blizanci	10-15 %
Jednojajčani blizanci	45-60 %

Temeljem rezultata jednog novijeg istraživanja pretpostavlja se da bi prijenos serumskih neuroantitijela s majke na dijete tijekom trudnoće ili poroda mogao rezultirati aktiviranjem autoimuno posredovane upale koja ostavlja neurorazvojne posljedice na dijete te ima potencijalni utjecaj na kasniju manifestaciju bolesti (Hansen i sur., 2021).

1.3. Dijagnoza

Shizofrenija je specifična vrsta psihoze za koju je karakteristična uglavnom očuvana svijest, ali značajan poremećaj mišljenja. Osoba ima iskrivljenu sliku stvarnosti i ne može razlikovati stvarne od nestvarnih doživljaja. Treba napomenuti da psihoza nije prisutna cijelo vrijeme u pacijenata oboljelih od shizofrenije (Kane i sur., 2010).
U psihijatriji se danas koriste dva klasifikacijska sustava poremećaja/bolesti: Međunarodna klasifikacija bolesti Svjetske zdravstvene organizacije, 10. revizija (MKB-10) i klasifikacija Američke psihijatrijske udruge, Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, 5. izdanje (DSM-V).

Prema aktualnim klasifikacijama bolesti, poditipovi shizofrenije su: paranoidni tip, dezorganizirani tip, katatoni tip, nediferencirani tip i rezidualni tip, a razlikuju se još jednostavna shizofrenija i postshizofrena depresija (www.apps.who.int).

Dijagnostički kriteriji prema MKB – 10 klasifikaciji

Za postavljanje dijagnoze shizofrenije navedeni simptomi moraju biti prisutni u periodu jedan mjesec ili dulje, a minimalno je potreban jedan vrlo jasan simptom (a dva ili više ako su manje jasni) iz simptoma prve skupine [navedeni od a) do d)], ili dva i više simptoma [navedenih od e) do h)], dok se kriterij i) odnosi isključivo na jednostavnu shizofreniju u trajanju od godinu dana.

Simptomi su :

a) jeka misli, umetanje ili oduzimanje misli i emitiranje misli
b) sumanute ideje upravljanja, utjecaja ili pasivnosti, odnose se na tijelo i kretanje udova, ili na specifične misli, postupke ili osjećaje, sumanuto percipiranje
c) halucinacije glasova koji komentiraju bolesnikovo ponašanje ili glasovi koji potječu iz nekog dijela tijela i komentiraju bolesnikovo tijelo u trećem licu
d) sumanute ideje i percipiranja primjerice o nadljudskoj moći i sposobnostima (sposobnost upravljanja meteorološkim pojavama ili komuniciranje s izvanzemaljskim bićima).
e) trajne halucinacije praćene prolaznim ili poluuobličenim sumanutim idejama bez jasnog afektivnog sadržaja, precijenjenim idejama, ili uporno javljanje

svakodnevno, tjednima ili mjesecima

f) prekidi misli, ubacivanje u tijek misli, neologizmi

g) katatono ponašanje – neprirodan položaj tijela, zakočenost, savitljivost

h) negativni simptomi poput izrazite apatije, oskudnog govora, nesklad emocija, što obično uzrokuje socijalno povlačenje

i) značajna promjena ponašanja u vidu povlačenja od društva, zaokupljenosti samim sobom, nezainteresiranost (Herceg, 2010).

Sveobuhvatna i iscrpna dijagnoza shizofrenije je nužna kako bi se isključile ostale psihičke bolesti, poput opsesivno-kompulzivnog poremećaja, shizoafektivnog poremećaja ili post-traumatičnog stresnog poremećaja. Shizofrenija se može razlikovati od tih poremećaja tako da se provjeri trajanje bolesti, vremenski obrazac pojavljivanja deluzija i halucinacija, te prema intenzitetu depresivnog ili maničnog ponašanja.

Uz sve to, kliničar mora potvrditi da trenutno prisutni simptomi nisu uzrokovani zlouporabom nekih psihoaktivnih tvari ili su posljedica drugog medicinskog stanja (Patel i sur., 2014).

Psihotični simptomi mogu biti česti među djecom s poremećajima raspoloženja ili nekom traumom, kao i među onima koji koriste nedopuštene supstance kao što su ecstasy, ketamin, amfetamini, opioidi, sintetski opioidi, kanabis i sintetski kanabinoidi, kao i konzumacija alkohola ili sedativa (Kendhari i sur., 2016).

Sumanutosti i halucinacije zbog intoksikacije drogom ili ustezanja uglavnom prati poremećeno i fluktuirajuće stanje svijesti, što kod shizofrenije obično nije prisutno. Psihotični poremećaj induciran supstancijama traje najviše do četiri tjedna (obično kraće) nakon intoksikacije ili akutnog prekida uzimanja (Nikollić i sur., 2005).

Dijagnoza shizofrenije se temelji na procjeni psihopatološke simptomatologije (intervju, promatranje ponašanja i procjena simptoma, intervju s obitelji), a kliničari koriste validirane alate – upitnike/skale, kao što su *Positive and Negative Symptoms Scale- PANSS, Brief Psychiatric Rating Scale- BPRS, The Scale for the Assessment of Negative Symptoms- SANS.* Prema potrebi, dolaze u obzir i strukturirani intervjui: *The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I); The Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (K-SADS).*

Osim klasičnih laboratorijskih pretraga, po potrebi se provode i ostali dijagnostički pregledi i analize, uključivo neurološki pregled, zatim CT ili MR mozga, toksikološka analiza, analiza likvora i sl., kako bi se utvrdilo zdravstveno stanje i isključile ostale bolesti (Begovac i sur., 2021).

1.4. Klinička slika

Shizofrenija kao najčešći funkcionalni psihički poremećaj može se manifestirati na različite načine te ne uključuje podijeljenu ličnost. To je kronični poremećaj koji poremeti pacijentove misli i život. Ono što obično prethodi prvoj psihotičnoj epizodi, među ostalim abnormalnim ponašanjima, jest socijalno povlačenje. Psihotičnu epizodu karakteriziraju znakovi i simptomi specifični za pacijenta (psihotične značajke) koji odražavaju "lažnu stvarnost" stvorenu u umu pacijenta (Patel i sur., 2014).
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, konzumacijom psihoaktivnih tvari, paničnim napadima, anksioznošću, opsesivnim idejama. Najčešći psihotični simptomi koji se pojavljuju u prvoj epizodi shizofrenije su halucinacije i deluzije (Herceg, 2010).

Simptomi shizofrenije kategorizirani su kao pozitivni, negativni i kognitivni. Svaka je od tih kategorija simptoma važna radi razlikovanja shizofrenije od drugih psihotičnih poremećaja poput shizoafektivnog poremećaja, depresivnog poremećaja s psihotičnim značajkama i bipolarnog poremećaja s psihotičkim značajkama.

Pozitivne simptome najlakše je identificirati i mogu se jednostavno klasificirati kao psihotična ponašanja koja nisu prisutna kod zdravih ljudi. Takvi simptomi uključuju zablude, halucinacije, sumanute ideje, paranoju i abnormalno motoričko ponašanje (Patel i sur., 2014). Halucinacije mogu biti auditorne, vizualne, olfaktorne, taktilne te gustatorne, od kojih su auditorne halucinacije najčešće. Pozitivni simptomi su najbolje prepoznati jer su dramatični i često zahtijevaju intervenciju medicinskih stručnjaka i policije (Stahl, 2013).
Negativne simptome je nešto teže dijagnosticirati te su povezani s visokim morbiditetom jer remete pacijentove emocije i ponašanje. Najčešći negativni simptomi su emocionalna

ravnodušnost, povlačenje iz socijalnog kontakta, anhedonija (potpuna odsutnost zadovoljstva onime što pojedinac radi) (Patel i sur., 2014).
Kognitivni simptomi su nespecifični, stoga moraju biti dovoljno ozbiljni da se primjete. Kognitivni simptomi uključuju neorganiziran govor, mišljenje i/ili pažnju, što u konačnici narušava sposobnost pojedinca da komunicira (Patel i sur., 2014).

DJECA I ADOLESCENTI

Početak shizofrenije u djetinjstvu je obično podmukao, a djeca često imaju premorbidne socijalne i radne disfunkcije prije razvijanja otvorenih psihotičnih simptoma. Shizofrenija se kod djece često javlja u prodromalnoj fazi koja se očituje sporim i postupnim razvojem različitih znakova i simptoma (Kendhari i sur., 2016).
Prodromalna faza je razdoblje od početka bolesti kada još nema izraženog psihotičnog sindroma, do pojave akutne psihotične epizode, traje obično 1-2 godine, a očituje se sporim i postupnim razvojem različitih simptoma i znakova (povlačenje iz socijalne sredine, neuobičajeno ponašanje, zapuštanje higijene, smanjenje energije, nezainteresiranost, emocionalna labilnost, povećanje anksioznosti, iritabilnosti, bijesa, nesanica, gubitak apetita, gubitak koncentracije).
Nakon prodromalne faze slijedi akutna faza koju je obično lakše identificirati zbog prezentacije pozitivnih psihotičnih simptoma i kontinuiranog pada funkcioniranja (Kendhari i sur., 2016).

Djeca oboljela od shizofrenije prije desete godine života rijetko pokazuju simptome kao što su sumanutost i halucinacije, dok su opisani sumorno raspoloženje, negativističko ponašanje i katatoni simptomi, nagonski poremećaji, emocionalni i govorni poremećaji te i poremećaji motorike. Halucinacije su rijetke u djece mlađe od šest ili sedam godina. Kod mnoge se djece opaža gubitak interesa za igru i aktivnosti primjerene dobi, emocionalnost se smanjuje te se javljaju difuzni strahovi (Nikolić i sur., 2005).

Kod pred-pubertetske djece shizofrenija je karakterizirana različitim sumanutim idejama te hipohondrijskim simptomima. Mogu se javiti vidne, a rjeđe slušne halucinacije. Nerijetko se pojavljuju i prisline radnje odnosno rituali, većinom prije akutne faze bolesti.
U pred-adolescenciji opisani su paranoidni simptomi u obliku ideja odnosa, utjecaja i proganjanja. Može doći do depersonalizacije, pri čemu se djeca identificiraju s osobama i objektima iz okoline ili sa životinjama (Nikolić i sur., 2005).

Manje neurološke promjene javljaju se u 50-100 % bolesnika sa shizofrenijom: povišena prevalencija primitivnih refleksa, kao što su refleks hvatanja, neonormalna stereognozija i razlikovanje dviju točaka te disdijadohokineza (oštećena sposobnost izvođenja brzih opetovanih pokreta). Paroksizmalni sakadični pokreti očiju (nesposobnost da se predmet u prostoru slijedi laganim pokretima očiju) javlja se u 50-80 % shizofrenih bolesnika. Također, brzina rada srca u mirovanju viša je u shizofrenih bolesnika (Kaplan i Sadock, 1998).

Brojne studije o tijeku i ishodu shizofrenije upućuju na to da oni mogu biti različiti. Čimbenici koji su povezani s boljim ishodom bolesti su: dobra premorbidna prilagodba, akutni početak, kasniji početak, ženski spol, 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, kao i točnije prepoznavanje premorbidne i prodromalne faze (Herceg, 2010).

Samo 20 % bolesnika ima povoljne ishode liječenja, a preostali imaju djelomičan ili loš odgovor na terapijske pristupe, s brojnim relapsima psihotičnih epizoda tijekom života, kroničnim rezidualnim simptomima i lošom adherencijom prema liječenju (Patel i sur., 2014).

Prognoza je kod otprilike 50 % dječjih shizofrenija nepovoljna, a pogoršava je raniji i šuljajući početak bolesti (Nikolić i sur., 2005).

1.5. Patofiziologija

Abnormalnosti u neurotransmisiji najprihvaćenija je teorija o patofiziologiji shizofrenije. Neurokemijske teorije uključuju neravnotežu (hiper- ili hipo-funkciju) različitih neurotransmitorskih sustava, poput dopaminskog, serotoninskog i glutamatnog, za što postoji najviše dokaza iz istraživanja. Druge teorije uključuju aspartatni, glicinski i GABAergični sustav u neurokemijsku neravnotežu u pozadini shizofrenije (Patel i sur., 2014).

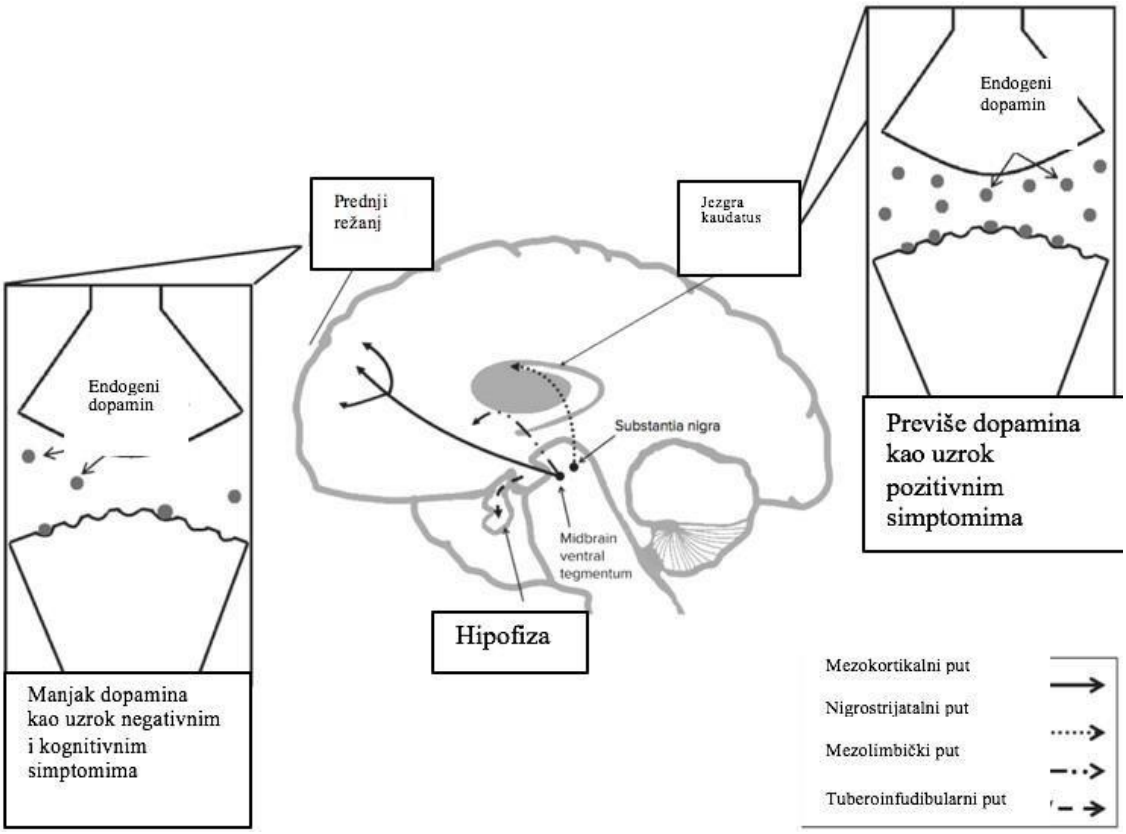
Smatra se da je abnormalna aktivnost dopaminskog sustava (posebno preko D_2 podtipa receptora) povezana s mnogim simptomima shizofrenije. Uključena su četiri dopaminergična puta (Slika 1).

Nigrostrijatalni put počinje u supstanciji nigri i završava u dorzalnom striatumu. Smatra se da niske razine dopamina unutar ovog puta utječu na ekstrapiramidalni sustav, što dovodi do motoričkih simptoma.

Mezolimbički put se proteže od ventralnog tegmentalnog područja do limbičkog područja te može uslijed pretjerane aktivnosti imati ulogu u nastanku pozitivnih simptoma shizofrenije.

Mezokortikalni put se proteže od ventralnog tegmentalnog područja do korteksa. Smatra se da su negativni simptomi i kognitivni deficiti u shizofreniji uzrokovani niskom razinom mezokortikalnog dopamina.

Tuberoinfundibularni put proteže se od hipotalamusa do hipofize te smanjenje ili blokada tuberoinfundibularnog dopamina rezultira povišenom razinom prolaktina i kao rezultat toga, galaktorejom (lučenje mlijeka u žena koje ne doje i u muškaraca), amenorejom (izostanak menstruacije) i smanjenim libidom (Patel i sur., 2014).



Slika 1. Uloga dopaminskog sustava u patofiziologiji shizofrenije (preuzeto i prilagođeno prema Patel i sur., 2014)

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) je jedan od glavnih neurotransmitora središnjeg živčanog sustava. Serotoninska hipoteza nastanka shizofrenije je proizašla iz opažanja kako dietilamid lizerginske kiseline (LSD), parcijalni agonist 5-HT_{2A} receptora, uzrokuje prolazna osjetna iskustva vrlo slična pozitivnim simptomima shizofrenije (posebice halucinacije i deluzije). Naknadna istraživanja dovela su do razvoja lijekova koji blokiraju receptore dopamina (prvenstveno D_2) i serotonina (visokoafinitetno vezanje za i blokada 5-HT_{2A} receptora), za razliku od starijih lijekova koji nisu značajnije blokirali 5-HT_{2A} receptor. Utvrđeno je da su noviji spojevi učinkoviti u ublažavanju pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije (Patel i sur., 2014).

Novija teorija o simptomima shizofrenije uključuje promijenjenu aktivnost glutamata, glavnog ekscitacijskog neurotransmitora u mozgu koji sudjeluje u regulaciji kognicije, ponašanja i raspoloženja. Nastanak ove teorije krenuo je od zapažanja da osobe koje uzimaju fenciklidin i ketamin, oba nekompetitivna antagonista NMDA (N-metil-D-aspartat) receptora za glutamat, doživljavaju senzacije i promjene ponašanja slične akutnom napadu shizofrenije (dominantno halucinacije i deluzuije). Pretpostavljeno je da hipofunkcija NMDA receptora, koji se nalaze na GABAergičnim interneuronima, dovodi do nedovoljnog ili smanjenog inhibicijskog utjecaja na funkciju dopaminergičnih neurona (hiperfunkcija) i pridonosi nastanku simptoma shizofrenije (Patel i sur., 2014). Daljna otkrića ukazala su na važnu ulogu glutamata u procesima učenja i pamćenja, odnosno u održavanju kognitivnih funkcija.

Ne postoje strukturne promjene u mozgu koje bi bile karakteristične za ovu bolest i javljale se u velikog broja oboljelih; zabilježene promjene u dijela oboljelih uključuju smanjen broj neurona, povećanu gliozu te dezorganiziranu arhitekturu neurona. Opisane su degenerativne promjene u limbičkom sustvu, bazalnim ganglijima, kao i u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu. Smanjen volumen mozga, gubitak sive tvari u frontalnom i sljepoočnom režnju, te u talamusu, hipokampusu, amigdali primijećeni su u odraslih oboljelih od shizofrenije, no to nije sa sigurnošću potvrđeno studijama u koju su uključeni adolescenti i djeca (Kendhari i sur., 2016).

1.6. Liječenje bolesnika oboljelih od shizofrenije

Učinkovito liječenje osim upotrebe farmakoterapije podrazumijeva edukacijske, suportivne te psihoterapijske intervencije. Inovativni modeli specijalne skrbi usredotočuju se na ranu identifikaciju, psihofarmakoterapiju utemeljenu na dokazima te pružanje intenzivne psihosocijalne, obiteljske i drugih oblika podrške (McClellan, 2018).

U svakodnevnoj kliničkoj praksi najčešća je podjela antipsihotika na klasične ili tipične antipsihotike (prva generacija) te atipične antipsihotike (druga generacija) (Tablica 2).

Tablica 2. Antipsihotici u RH *(www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/)*

Kemijska struktura	**Lijek**
Fenotiazini s dimetilaminopropilnom skupinom	Levomepromazin Promazin
Fenotiazini piperazinske strukture	Flufenazin
Derivati butirofenona	Haloperidol Droperidol
Derivati indola	Ziprasidon Sertindol
Diazepini, oksazepini, tiazepini, oksepini	Klozapin Olanzapin Kvetiapin Asenapin
Benzamidi	Sulpirid Amisulpirid
Ostali antipsihotici	Risperidon Paliperidon Aripiprazol Brekspiprazol

Tipični antipsihotici (klorpromazin, promazin, levomepromazin, haloperidol, flufenazin) koji se koriste više od pola stoljeća u liječenju različitih psihijatrijskih poremećaja u velikoj su mjeri zamijenjeni atipičnim antipsihoticima.

Druga (i treća) generacija antipsihotika ili atipični antipsihotici predstavljaju veliki napredak u liječenju psihijatrijskih bolesnika, posebice onih oboljelih od shizofrenije. Oni imaju prihvatljiviji profil nuspojava (u puno manjoj mjeri izazivaju ekstrapiramidne smetnje i hiperprolaktinemiju), i u usporedbi s prvom generacijom 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 s ciljem sprječavanja relapsa (Herceg, 2010).

Iako ne postoji lijek ciljano razvijen za shizofreniju koja se javila u pedijatrijskoj populaciji, postoji konsenzus da je rano liječenje bitno za poboljšanje pozitivnih i negativnih simptoma, kao i za smanjenje socijalnih, kognitivnih i deficita motoričkog funkcioniranja (Kendhari i sur., 2016).

Prevalencija primjene antipsihotika u djece i adolescenata između 2005. i 2012. godine povećala se globalno, a varira od 0,5 do 30,8 na 1000 osoba u različitim zemljama svijeta. Treba napomenuti da se u čak 69–92 % slučajeva antipsihotici koriste izvan odobrenih indikacija, a ne u liječenju shizofrenije (Varimo i sur., 2020). S obzirom na nedostatak i poteškoće u provođenju kliničkih istraživanja na djeci i adolescentima, ograničeni su podaci o učinkovitosti, ali i sigurnosti kronične primjene lijekova u određenim indikacijama kod te populacije, pa primjena bez službenog odobrenja (*off-label*) nije rijetkost.

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 farmakoterapiju od bolesnika s ponovljenim psihotičnim epizodama, ali su i osjetljiviji na nuspojave, naročito ekstrapiramidne (posebno akutnu distoniju i parkinsonizam) (Herceg, 2010).

Samo je nekoliko antipsihotika odobreno od strane regulatornih agencija za lijekove za primjenu u dječjoj ili adolescentnoj dobi, ali odobrenja za isti lijek se razlikuju između dijelova svijeta te s obzirom na dobnu granicu primjene. O tim će lijekovima biti riječi u tekstu koji slijedi.

2. Obrazloženje teme

Za adolescentnu psihijatriju mnogi su psihijatri pokazivali interes već početkom 20. stoljeća, dok su istraživanja o dječjoj shizofreniji postala zanimljiva istraživačima tek pedesetih godina 20. stoljeća. Iako se shizofrenija rijetko pojavljuje kod djece, incidencija raste nakon što nastupi pubertet (Nikolić i sur., 2005).

Vrlo je važno prepoznati i ocijeniti kliničku sliku psihoze djeteta ili adolescenta uz uzimanje detaljnih anamnestičkih podataka, detaljan neurološki pregled, kao i odgovarajuće laboratorijske testove i metode oslikavanja mozga kako bi se isključile diferencijalne dijagnoze koje su također praćene psihotičnim simptomima (Kendhari i sur., 2016).

Antipsihotici su i dalje značajno učinkovitiji od placeba u liječenju shizofrenije u djece i adolescenata u kombinaciji s psihoterapijom. Međutim, potrebna su stalna istraživanja za poboljšanje procjene uspješnosti određenih terapijskih shema i razvoj konačnog algoritma liječenja koji bi kliničarima olakšao odabir najboljeg lijeka, u odgovarajućem režimu doziranja i farmaceutskoj formulaciji (Begovac i sur., 2021; Kendhari i sur., 2016).

Cilj ovog diplomskog rada je prikazati i usporediti farmakološke karakteristike, neželjene učinke i rizike, te mogućnosti primjene lijekova koji su odobreni za primjenu kod djece i adolescenata u liječenju shizofrenije.

3. Materijali i metode

Za potrebe ovog teorijskog diplomskog rada korištene su različite znanstvene i stručne knjige iz područja fiziologije, psihijatrije i farmakologije. Većina ovog diplomskog rada temeljena je na stručnim i znanstvenim radovima koji su izdvojeni nakon pregledavanja bibliografskih baze podataka poput PubMed i PubChem, prema ključnima riječima od interesa za područje rada. Pritom su korištene kombinacije ključnih riječi, kao što su: *psychosis, early onset schizophrenia, children, adolescence, therapy, antipsychotics, side-effects, toxicity, administration, dosing*.

Pretraživana je također baza lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode Hrvatske te sažeci opisa svojstava lijekova, kao i mrežne stranice drugih regulatornih agencija za lijekove te zdravstvenih organizacija.

4. Rezultati i rasprava

4.1. Nefarmakološke mjere

Farmakoterapija predstavlja glavni izbor liječenja shizofrenije, ali rezidualni simptomi mogu potrajati. Iz tog su razloga važni i nefarmakološki pristupi liječenju, poput psihoterapije, socioterapije i dr.
Ciljevi terapije shizofrenije uključuju tretiranje simptoma, prevenciju relapsa i povećanje funkcionalnosti tako da se pacijentu omogući povratak u zajednicu. S obzirom da se pacijenti rijetko u potpunosti vrate na razinu prijašnjeg normalnog funkcioniranja, i farmakološki i nefarmakološki oblici liječenja moraju biti prisutni za optimiziranje dugoročnih ishoda terapije.

Psihoterapijski pristupi mogu se podijeliti u tri kategorije: individualni, grupni i kognitivno – bihevioralni, no oni ne mogu biti zamjena za farmakoterapiju, već se koriste kao dodatna terapija koja povećava uspješnost liječenja te omogućava oboljelima lakše prihvaćanje bolesti i bolju ustrajnost u terapiji. Naime, stope nepridržavanja u uzimanju lijekova kod shizofrenije kreću se od 37 % do 74 % (Patel i sur., 2014).

Pojedinci s mentalnim poremećajima imaju tendenciju biti manje adherentni iz nekoliko razloga; mogu poreći svoju bolest, osjetiti štetne učinke koji ih odvraćaju od uzimanja lijekova, možda neće shvatiti potrebu za primjenom lijekova ili mogu zbog simptoma bolesti (grandiozne ideje, paranoja) smatrati uzimanje lijekova opasnim. Kod pacijenata koji odbijaju primjenu terapije javlja se povećani rizik od relapsa, što može dovesti do hospitalizacija i smanjenja odgovora na nove terapijske pokušaje, stoga je vrlo važno educirati pacijente o bolesti i važnosti uzimanja lijekova. Također, u programe liječenja važno je uključiti i članove obitelji ili skrbnike kako bi se smanjila stopa relapsa i rehospitalizacija te poboljšalo socijalno funkcioniranje oboljelih (Patel i sur., 2014).
Kod djece i adolescenata oboljelih od shizofrenije je aktivno uključenje skrbnika i obitelji posebno važno iz različitih razloga, a posebice vezano za pružanje podrške i poticanja na adherenciju prema terapiji te osiguravanje zdravog i poticajnog životnog okruženja.

4.2. Početak liječenja

Od velikog broja antipsihotika različitih farmakoloških karakteristika u kliničkoj praksi, samo je nekoliko odobreno za primjenu kod mlađih od 18 godina te su provedene velike kliničke studije kojima se ispitivala njihova učinkovitost i sigurnost u adolescenata i djece. Ovisno o razini dokaza, ti lijekovi imaju odobrenu indikaciju i preporučeno doziranje i trajanje terapije u liječenju dječje i adolescentne shizofrenije, dok se drugi koriste izvan odobrene indikacije (*off-label*).

Koji lijek će biti prvi izbor obično se temelji na profilu nuspojava, preferencijama pacijenta i obitelji te odluci specijaliste psihijatra. U Sjedinjenim Američkim Državama risperidon, aripiprazol, kvetiapin i olanzapin su najčešće propisivani antipsihotici druge generacije za mlade pacijente s poremećajima iz spektra shizofrenije**.**

Za liječenje refraktorne ranonastale shizofrenije (Early Onset Shizophrenia – EOS) klozapin je pokazao veću korist od haloperidola i olanzapina. Klozapin se općenito smatra jedinim lijekom kod kojeg je utvrđena superiornost za shizofreniju rezistentnu na liječenje. S obzirom na profil nuspojava, klozapin nije koristan kao lijek u prvoj liniji liječenja (Begovac i sur., 2021; McClellan, 2018).

Slijedeći opće smjernice, preporuka je započeti liječenje shizofrenije u adolescenata jednim od odobrenih lijekova u toj indikaciji: risperidon, aripiprazol i kvetiapin (svi odobreni za liječenje shizofrenije u mladosti u dobi od 13 godina i više) te paliperidon (odobreno za starije od 12 godina). Olanzapin je odobren za mlade oboljele od shizofrenije (u dobi od 13 godina i više), no uglavnom je rezerviran kao drugi izbor s obzirom na rizik od debljanja i metaboličkih nuspojava.

Za ziprasidon i asenapin nije utvrđeno da su statistički superiorniji od placeba za liječenje adolescenata sa shizofrenijom, i stoga se ne preporučuje za ovu indikaciju.

Neki neuroleptici, odnosno antipsihotici prve generacije, npr. haloperidol, perfenazin, klorpromazin i tiotiksen odobreni su od strane Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) za uporabu u djece i adolescenata (McClellan 2018).

Antipsihotici odobreni za uporabu kod odraslih osoba sa shizofrenijom mogu se smatrati sekundarnim opcijama u liječenju shizofrenije u ranoj dobi. Međutim, novije lijekove koji nisu sustavno proučavani u toj indikaciji (npr. iloperidon, brekspiprazol, kariprazin) je najbolje izbjegavati (McClellan, 2018).

Terapijsko ispitivanje općenito traje 4 do 6 tjedana u dozama koje su odobrene. Ako nakon dva tjedna nema odgovora na terapijsku dozu, razmišlja se o promjeni lijeka. Kod pacijenata s prvom epizodom psihoze koji postignu potpunu remisiju, kliničke smjernice preporučuju 1 do 2 godine terapije održavanja nakon prestanka simptoma (McClellan, 2018).
Za pacijente koji ne reagiraju na dva ili više lijekova iz prve linije liječenja, preporučuje se propisivanje klozapina. Zbog rizika od agranulocitoze, potrebno je redovito praćenje krvne slike (McClellan, 2018).

U nastavku će ukratko biti opisane najvažnije farmakološke karakteristike antipsihotika prve i druge generacije odobrene za primjenu u djece i adolescenata.

4.3. Prva generacija antipsihotika

Antipsihotici prve generacije djeluju na dopaminergički sustav, blokirajući D_2 receptore u mezolimbičkom, nigrostrijatalnom i tuberoinfundibularnom dopaminskom putu. Za antipsihotični učinak potrebna je blokada barem 80 % D_2 receptora (Lee i sur., 2020).

Do terapijskog učinka tipičnih antipsihotika dolazi zbog blokade D2 receptora, ponajviše u mezolimbičkom putu dopamina. Time se smanjuje hiperaktivnost tog puta koja je povezana s pojavom pozitivnih simptoma shizofrenije (Stahl, 2013). Budući da se stara generacija lijekova s visokim afinitetom veže za D_2 receptore, te ih zbog spore disocijacije dugotrajno blokira u različitim regijama mozga, osim djelovanja na simptome, nastaju i brojne nuspojave.
D_2 receptori u mezolimbičkom dopaminskom sustavu su odgovorni, osim za pozitivne simptome shizofrenije, i za fiziološki osjećaj ugode i zadovoljstva zbog važne uloge dopamina u tzv. centru ugode i nagrade koji uključuje dopaminske projekcije iz ventralnog tegmentalnog područja u nukleus akumbens.
Blokadom tih receptora nestaju pozitivni simptomi, ali se prekidaju mehanizmi nagrađivanja, ostavljajući pacijente apatičnima, nezainteresiranima, anhedoničnima i bez užitaka u socijalnim interakcijama, stanju vrlo sličnom negativnim simptomima shizofrenije. Time što se reduciraju pozitivni simptomi blokadom D_2 receptora, moguće je istovremeno pogoršavanje negativnih simptoma bolesti (Stahl, 2013).

Osim toga, tipični antipsihotici su neselektivni te se s različitim afinitetom vežu za i blokiraju različite receptore na periferiji i u središnjem živčanom sustavu, kao što su histaminski H1, muskarinski M1 i M3, alfa-adrenerčiki, što uglavnom doprinosi brojnim nuspojavama ovih lijekova.

Nuspojave prve generacije antipsihotika

Antipsihotici prve generacije imaju mnoge poznate štetne učinke i znatno veću učestalost akutne distonije i ekstrapiramidnih simptoma (EPS), posebno akatizije i diskinezije od antipsihotika druge generacije. Prilikom blokade D_2 receptora u nigrostrijatalnom putu dopamina nastaju poremećaji motorike koji nalikuju onima u Parkinsonovoj bolesti (tremor, rigor, bradikinezija...). Te nuspojave posljedica su snažne i dugotrajne blokade D_2 receptora u bazalnim ganglijima, odnosno strijatumu. Postoji i rizik nastanka kasne nuspojave nazvane tarditivna diskinezija. Taj poremećaj je okarakterziran nevoljnim pokretima jezika i lica, poput konstantnog žvakanja, grimasa i pokreta ekstremiteta koji su vrlo brzi, iznenadni, a često je ireverzibilan i bez mogućnosti liječenja (Stahl, 2013). Razvija se u 20-40 % pacijenata liječenih klasičnim antipsihoticima. Ubraja se među najteže probleme koji prate tu terapiju jer dovodi do invalidnosti, pogoršava se kad se zaustavi uzimanje antipsihotika i ne reagira na liječenje. Moguće je da nastaje zbog proliferacije dopaminskih receptora (vjerojatno presinaptičkih) u strijatumu.

Ukoliko se blokada D_2 receptora prekine dovoljno rano, diskinezija bi mogla biti reverzibilna te bi se mijenjanjem terapije prema profilu nuspojava mogla i izbjeći.

Pacijenti koji razviju nuspojave EPS u početcima terapije imaju 2 puta veći rizik za razvijanje i tardivne diskinezije (Stahl, 2013).

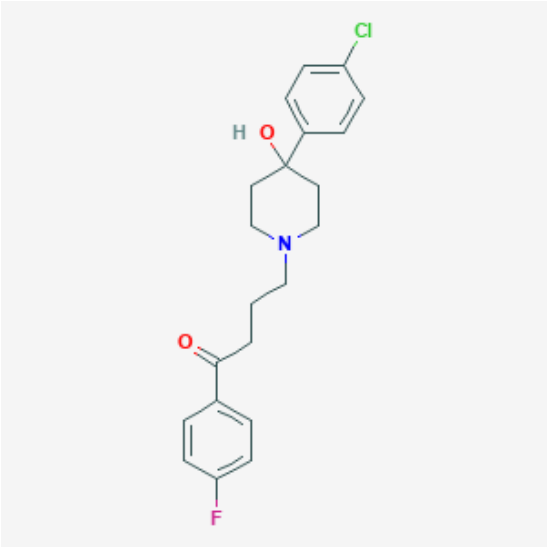
U svim ispitivanjima antipsihotika potencijalne nuspojave potrebno je sustavno nadzirati. Osim prethodno opisanih neuroloških, prate se i metaboličke nuspojave. Standardne smjernice za praćenje metaboličkih parametara su u širokoj primjeni, a između ostalog, prati se tjelesna težina, krvni tlak, glukoza natašte, lipidi i HbA1c (McClellan, 2018).

Farmakološke karakteristike haloperidola

Haloperidol (Slika 2) je derivat butirofenona, predstavnik tipičnih antipsihotika koji ima odobrenu indikaciju shizofrenije u adolescenata u dobi od 13 do 17 godina kada je liječenje drugim lijekovima neuspješno ili ih bolesnik ne podnosi. Preporučena doza je 0,5–3 mg/dan, a primjenjuje se podijeljena na više doza. Maksimalna preporučena doza je 5 mg/dan.

U niskim dozama blokira D_2 (s velikim afinitetom i sporom disocijacijom) i α1-adrenoreceptore, a u višim 5-HT_{2A} receptore. Ima zanemarivo antihistaminsko i antimuskarinsko djelovanje. Zbog takvog profila djelovanja, ima manje izraženu sedaciju i povećanje tjelesne težine, a veći rizik od EPS.

Dostupni podaci o sigurnosti u pedijatrijskoj populaciji ukazuju na rizik pojave EPS, uključujući tardivnu diskineziju.



Slika 2. Struktura haloperidola (preuzeto s: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)

4.4. Druga generacija antipsihotika

U drugu generaciju (atipičnih) antipsihotika spada velik broj lijekova različitih kemijskih te farmakoloških karakteristika (Tablica 2). Svima je zajednički veliki afinitet prema serotoninskim 5-HT_{2A} receptorima koje blokiraju te djelovanje na širi spektar simptoma shizofrenije u odnosu na prvu generaciju lijekova. Ovisno o lijeku, afinitet vezanja za druge serotoninske (npr. 5-HT_{1A}), ali i dopaminergične, adrenergične, muskarinske i histaminske receptore je različit (Rang i sur., 2016).

Nuspojave antipsihotika druge generacije

Incidencija akutnih distonija i tardivne diskinezije je manja kod primjene atipičnih anitpsihotika, posebno klozapina. Uzrok tome mogla bi biti relativno snažna blokada muskarinskih receptora tim lijekovima ili veća selektivnost za mezolimbički dopaminski put u

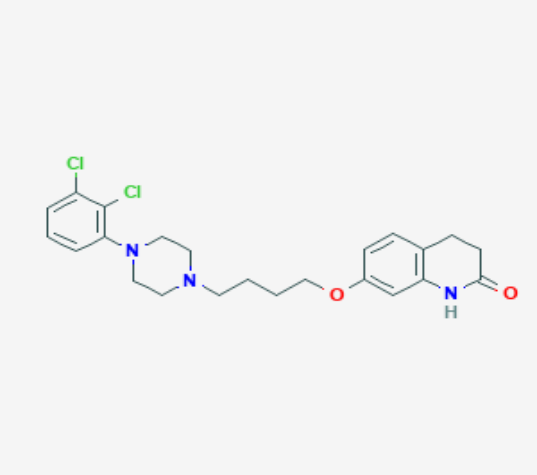
usporedbi s nigrostrijatalnim. Međutim, većina metaboličkih i endokrinih nuspojava javlja se i kod primjene atipičnih antipsihotika.
Djeca i adolescenti više od odraslih doživljavaju sedaciju, višu razinu EPS-a, povišen prolaktin, debljanje i metaboličke promjene prilikom liječenja antipsihoticima druge generacije. Djeca i adolescenti rjeđe od odraslih razvijaju tardivnu diskineziju i šećernu bolest. Viša razina EPS-a bila je opažena kod ziprasidona, olanzapina i aripiprazola, a najmanja kod risperidona. Povećane razine prolaktina bile su najveće kod risperidona, dok je ona bitno niža kod aripiprazola. Debljanje je najizraženije kod olanzapina, klozapina, risperidona i kvetiapina (Kendhari i sur., 2016).

Kardiovaskularne promjene također su primijećene tijekom liječenja antipsihoticima u djece; produljenje QT, ortostatska hipotenzija, tahikardija i perikarditis. Pogotovo u početnim fazama liječenja, klozapin je povezan s većim rizikom od miokarditisa u odnosu na opću populaciju (Lee i sur., 2020).

Farmakološke karakteristike aripiprazola

Aripiprazol (Slika 3) se koristi za liječenje shizofrenije u adolescenata u dobi 13 do 17 godina. Ovaj atipični antipsihotik djeluje kao parcijalni agonist D_2 i 5-HT_{1A} receptora i kao antagonist 5-HT_{2A} receptora. Djeluje na širi spektar simptoma od ostalih atipičnih antipsihotika, odnosno, osim na pozitivne, djeluje na negativne i na kognitivne simptome bolesti.
Farmakokinetičke studije su pokazale da je C_{max} veći u stabilnom stanju kod djece i adolescenata u usporedbi s odraslim osobama. Stabilno stanje postiže se nakon 14 dana doziranja jednom dnevno (Lee i sur., 2020).
Kod shizofrenije u adolescenata u dobi od 15 i više godina preporučena doza aripiprazola je 10 mg/dan primijenjena jedanput dnevno neovisno o obroku. Liječenje se mora započeti dozom od 2 mg (koristeći oralnu otopinu aripiprazola od 1 mg/ml) tijekom prva 2 dana, a potom titrirati do 5 mg tijekom sljedeća 2 dana kako bi se postigla preporučena dnevna doza od 10 mg.
Po potrebi, doza se može dalje povećavati u koracima od po 5 mg, s time da se ne smije prekoračiti maksimalna dnevna doza od 30 mg.

Aripiprazol se ne preporučuje za primjenu u bolesnika sa shizofrenijom mlađih od 15 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti (www.halmed.hr).



Slika 3. Struktura aripiprazola (preuzeto s: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)

Nuspojave aripiprazola u pedijatrijskoj populaciji

U kratkotrajnom placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju u kojem su sudjelovala 302 adolescenta (13 do 17 godina) sa shizofrenijom, učestalost i vrsta nuspojava bile su slične onima u odraslih. Od nuspojava zabilježene su: somnolencija/sedacija i ekstrapiramidni poremećaji koji su bili prijavljeni vrlo često (≥ 1/10), dok su se često javljala suha usta, pojačan apetit i ortostatska hipotenzija (≥ 1/100, a < 1/10).
U populaciji adolescenata koji su primali lijek u trajanju do 2 godine, incidencija niske razine prolaktina u serumu u djevojaka (< 3 mg/ml) bila je 29,5 %, a u mladića (< 2 ng/ml) 48,3 % (www.halmed.hr).

Farmakološke karakteristike lurasidona

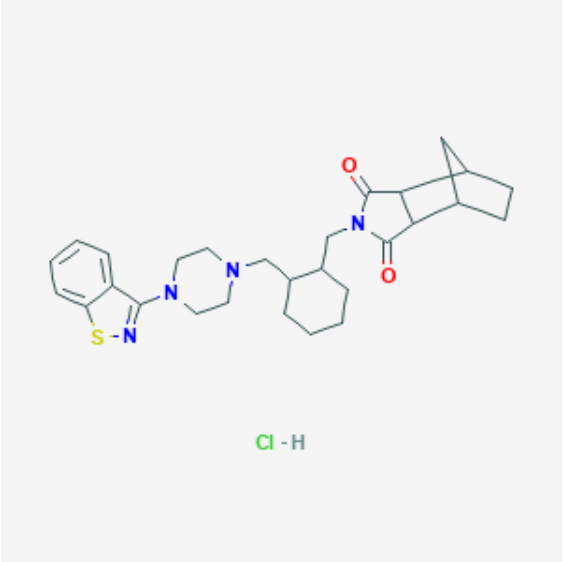
Uveden u praksu 2010. godine, lurasidon (Slika 4) je dobio odobrenje za liječenje shizofrenije u adolescenata od 13 do 17 godina. Njegov terapijski učinak posljedica je blokade D_2, $5HT_{2A}$ i $5HT_7$ receptora za koje se veže s visokim afinitetom te parcijalnog agonizma $5HT_{1A}$ receptora za koje ima umjereni afinitet.

Farmakokinetički profil lurasidona je sličan u dječjoj i odrasloj populaciji u rasponu doza od 20 do 160 mg/dan (Lee i sur., 2020). U pedijatrijskoj populaciji preporučena početna doza je

37 mg lurasidona jednom dnevno te nije potrebna početna titracija doze. Lijek je učinkovit u rasponu doza od 37 do 74 mg jednom dnevno. Ne smije se prekoračiti maksimalna dnevna doza od 74 mg (www.halmed.hr).

Djelotvornost lijeka ustanovljena je u 6-tjednom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju adolescenata (13-17 godina) koji su zadovoljili kriterije za shizofreniju prema DSM-IV-TR (N=326). Lurasidon se pokazao superiornim u odnosu na placebo u smanjenju intenziteta simptoma bolesti mjerenih PANSS ocjenskom ljestvicom. Doza od 74 mg dnevno nije u prosjeku pružila dodatnu korist u usporedbi s dozom od 37 mg dnevno.

Farmakokinetika lurasidona u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina općenito je bila usporediva s onom opaženom u odraslih (www.halmed.hr)



Slika 4: Struktura lurasidona (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)

Nuspojave lurasidona u pedijatrijskoj populaciji

Zabilježene nuspojave u adolescenata tijekom uzimanja lurasidona obuhvaćaju:

a) Endokrine poremećaje: hiperprolaktinemija

b) Poremećaje metabolima i prehrane: povećan ili smanjen apetit

c) Psihijatrijske poremećaje: abnormalni snovi, anksioznost, nesanica, napetost, agitacija ili stanje velike uzbuđenosti i tjelesnog nemira

d) Poremećaje živčanog sustava: akatizija, glavobolja, hipersomnija, sedacija, poremećaj pažnje, omaglica, diskinezija, distonija i ekstrapiramidni sindrom.

e) Srčane poremećaje: tahikardija

f) Poremećaje probavnog sustava: konstipacija, suha usta, mučnina, povećano lučenje sline

g) Poremećaje reproduktivnog sustava: erektilna disfunkcija

h) Povećanje kreatin-fosfokinaze u krvi te povećanje C-reaktivnog proteina (www.halmed.hr)

Navedene nuspojave javljaju se često (≥ 1/100 i <1/10), a mučnina, akatizija, glavobolja i somnolencija vrlo često (≥ 1/10).

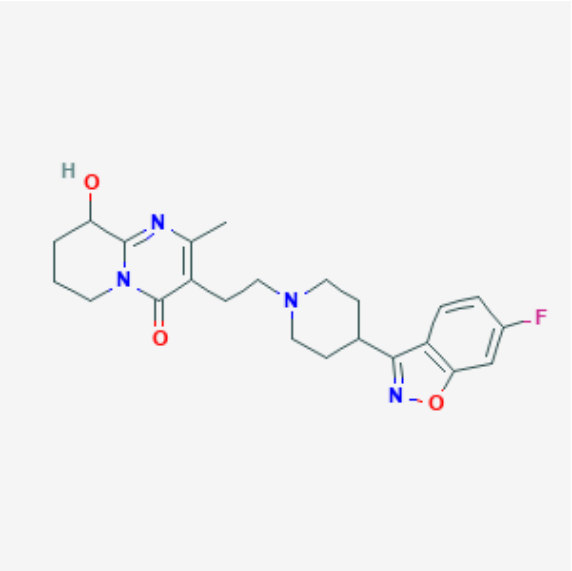
Farmakološke karakteristike paliperidona

Paliperidon (Slika 5) je glavni aktivni metabolit risperidona te snažni antagonist 5-HT_2 i D_2 receptora. Njegova formulacija s produženim oslobađanjem, trenutno je odobrena od strane FDA i EMA za uporabu u adolescenata (12-17 godina) s dijagnozom shizofrenije. Preporučena početna doza je 3 mg/dan s naknadnim doziranjem između 3 i 6 mg/dan u adolescenata težine manje od 51 kg, a 3 do 12 mg/dan za one s težinom većom od 51 kg. Formulacija s produženim oslobađanjem omogućava postupno povećanje koncentracije u plazmi tijekom 24 sata, što dozvoljava doziranje jednom dnevno te je utvrđeno da je paliperidon s produženim oslobađanjem učinkovit u akutnoj terapiji simptoma adolescentne shizofrenije (Lee i sur., 2020).

Nuspojave paliperidona u pedijatrijskoj populaciji

Nuspojave koje su se javile s učestalošću ≥5% u pedijatrijskih bolesnika (5-17 godina starosti) i s barem dvostruko većom učestalošću nego tijekom kliničkih ispitivanja u odraslih bile su somnolencija/sedacija, umor, glavobolja, pojačani apetit, povraćanje, infekcije gornjih dišnih putova, kongestija nosa, bol u abdomenu, omaglica, kašalj, pireksija, tremor, dijareja i enureza (opetovano, nevoljno mokrenje tijekom noći) (www.halmed.hr).

Zbog potencijalnih učinaka produljene hiperprolaktinemije na rast i spolno sazrijevanje u adolescenata, u obzir se mora uzeti redovita klinička procjena endokrinološkog statusa, uključujući mjerenje visine, težine, spolnog sazrijevanja, praćenje menstruacijskog statusa i ostalih potencijalnih učinaka povezanih s prolaktinom (www.halmed.hr).



Slika 5. Struktura paliperidona (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)

Farmakološke karakteristike risperidona

Risperidon (Slika 6) je odobren za liječenje shizofrenije odraslih 1993. godine te je od tada stekao odobrenje za primjenu u adolescenata (13-17 godina) od strane FDA. U Hrvatskoj je risperidon indiciran za kratkotrajno simptomatsko liječenje (do 6 tjedana) perzistentne agresivnosti kod poremećaja ponašanja u djece u dobi od 5 godina i starije, te adolescenata s ispodprosječnim intelektualnim sposobnostima ili mentalnom retardacijom u kojih težina agresivnosti ili drugih oblika poremećaja ponašanja zahtijeva farmakološko liječenje (www. halmed.hr).

Risperidon je antagonist koji se s visokim afinitetom veže za 5-HT_{2A} receptore, a manjim za D_2, α1, α2 i H1 receptore.
Zahvaljujući D_2 blokadi i manjem stupnju lifpofilnosti zbog čega sporije prolazi krvno-moždanu barijeru, može inducirati hiperprolaktinemiju, a također je povezan s drugim metaboličkim i ekstrapiramidnim nuspojavama.
Neke od nuspojava se mogu ublažiti sporijom titracijom kako bi se pronašla najniža učinkovita doza.

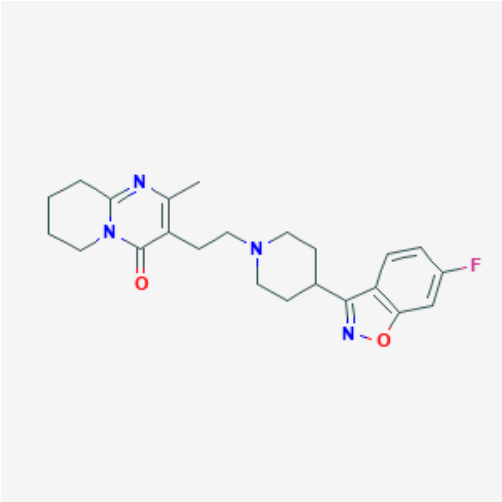
Risperidon je istražen kao moguća rana intervencija kod mladih koji su u visokom riziku od akutne psihotične epizode, ali klinička ispitivanja još uvijek ne podržavaju njegovu ulogu u sprječavanju psihoze (Lee i sur., 2020).

Nuspojave risperidona u pedijatrijskoj populaciji

Kao i kod paliperidona, nuspojave koje su se javile s učestalošću ≥5% u pedijatrijskih bolesnika i s barem dvostruko većom učestalošću nego tijekom kliničkih ispitivanja u odraslih bile su somnolencija/sedacija, umor, glavobolja, pojačani apetit, povraćanje, infekcije gornjih dišnih putova, kongestija nosa, bol u abdomenu, omaglica, kašalj, pireksija, tremor, dijareja i enureza (opetovano, nevoljno mokrenje tijekom noći) (www.halmed.hr).
Sedirajući učinak risperidona kod pedijatrijske populacije potrebno je pratiti, zbog mogućih utjecaja na sposobnost učenja. Promjena vremena primjene risperidona može smanjiti utjecaj sedacije na održavanje pozornosti tijekom aktivnosti kod djece i adolescenata.

S obzirom na potencijalni utjecaj prolongirane hiperprolaktinemije na rast i spolno sazrijevanje kod djece i adolescenata, potrebno je redovito klinički procjenjivati endokrinološki status, uključujući mjerenje visine, težine, spolnog sazrijevanja, praćenje menstrualne funkcije i drugih učinaka potencijalno povezanih s prolaktinom. (https://halmed.hr).

Istraživanja su pokazala da su djeca (8-16 godina) liječena risperidonom u prosjeku bila 3,0 do 4,8 cm viša od onih koji su primali druge lijekove iz skupine atipičnih antipsihotika. Ispitivanje nije bilo adekvatno da bi se utvrdilo je li izloženost risperidonu imala ikakav utjecaj na konačnu visinu u odrasloj dobi ili su rezultati bili takvi zbog direktnog učinka risperidona na rast kostiju i sl. (https://halmed.hr).



Slika 6. Struktura risperidona (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)

Farmakološke karakteristike olanzapina

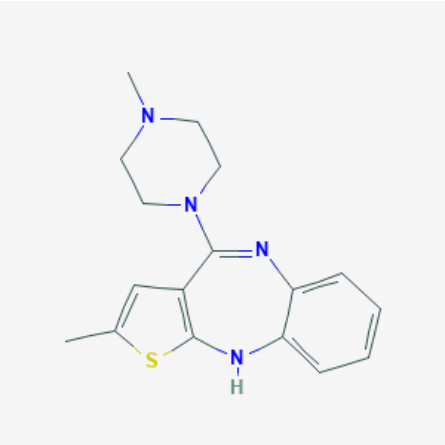
Odobren 1996. godine, olanzapin (Slika 7) je dobio odobrenje od strane FDA za liječenje dječje shizofrenije, no u EU nije odobren u toj indikaciji. Olanzapin se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

Osim što je antagonist receptora D_2 i 5-HT_{2A}, pretpostavlja se da su za štetne učinke olanzapina odgovorni njegovi antagonistički učinci na 5-HT_{2C}, 5-HT_3, 5-HT_6, D_{1-4}, histaminske H1, α1-adrenoreceptore, muskarinske M1-5 receptore.

Olanzapin pokazuje sličan farmakokinetički profil između pedijatrijskih i odraslih pacijenata, te nije potrebno prilagoditi doziranje dobi, težini ili spolu (Lee i sur., 2020).

U kratkotrajnim ispitivanjima provedenima s adolescentima prijavljeno je veće povećanje tjelesne težine i veće promjene vrijednosti lipida i prolaktina nego u ispitivanjima provedenima s odraslim bolesnicima (www.halmed.hr).

U kliničkim ispitivanjima prosječna izloženost olanzapinu bila je približno 27 % viša u adolescenata. Manja tjelesna masa i manji broj pušača među adolescentima u odnosu na odraslu populaciju mogu će razlog većoj prosječnoj izloženosti uočenoj u adolescenata (www.halmed.hr).



Slika 7. Struktura olanzapina (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)

Nuspojave olanzapina u pedijatrijskoj populaciji

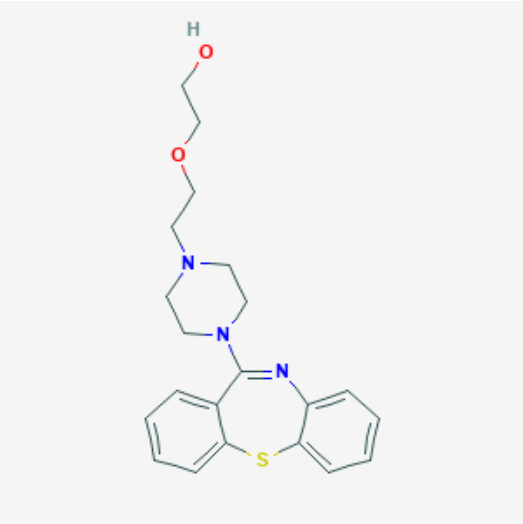
Klinički značajno povećanje tjelesne mase (≥7 %) češće se javlja u populaciji adolescenata u usporedbi s odraslim osobama. Klinički značajno povećanje tjelesne mase bilo je veće tijekom dugotrajnog izlaganja (najmanje 24 tjedna) nego tijekom kratkotrajnog izlaganja lijeku.

Izraženi su poremećaji:

a) živčanog sustava: sedacija (uključujući hipersomniju, letargiju i somnolenciju)
b) probavnog sustava: suha usta
c) metabolizma i prehrane: povećanje tjelesne mase, povećane vrijednosti trigicerida, povećanje apetita, povišenje vrijednosti kolesterola
d) jetre i žuči povišenje razine jetrenih aminotransferaza
e) smanjenje ukupnog bilirubina, povećanje GGT-a, povišenje razine prolaktina u plazmi (www.halmed.hr).

Farmakološke karakteristike kvetiapina

Kvetiapin (Slika 8) je dobio odobrenje FDA za liječenje shizofrenije u adolescenata (13–17 godina). Njegov farmakološki mehanizam uključuje slabiji antagonizam D_2 i 5-HT_2 receptora te jači antagonizam α1 adrenoreceptora. Kvetiapin ima sličan farmakološki profil u djece, adolescenata i odraslih, što ukazuje na to da prilagodba doziranja neće biti potrebna za dob (Lee i sur., 2020).



Slika 8. Struktura kvetiapina (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/)

Nuspojave kvetiapina u pedijatrijskoj populaciji

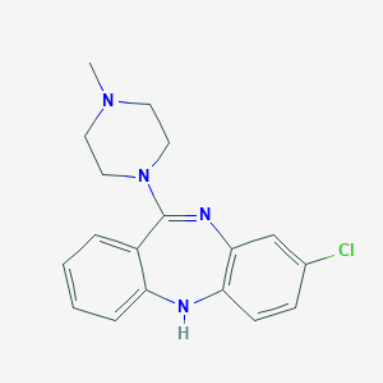
Klinička ispitivanja s kvetiapinom pokazala su da se određeni štetni događaji pojavljuju s većom učestalošću u djece i adolescenata nego u odraslih (povećani apetit, porast serumskog prolaktina, povraćanje, rinitis i sinkopa) ili mogu imati drugačije implikacije u djece i adolescenata (ekstrapiramidni simptomi), a zabilježen je i jedan koji prethodno nije primijećen u ispitivanjima u odraslih, a riječ je o povišenju krvnog tlaka.
Također, primijećene su i promjene u vrijednostima dobivenim testovima funkcije štitne žlijezde u djece i adolescenata, no učinak dugotrajnog liječenja na kognitivni i bihevioralni razvoj nije poznat (www.halmed.hr).

Farmakološke katakteristike klozapina

Uveden u kliničku praksu 1990. godine, klozapin (Slika 9) je pokazao znatno veću učinkovitost u usporedbi s drugim antipsihoticima u liječenju shizofrenije u djece i odraslih koji nisu reagirali na terapiju drugim antipsihoticima (Lee i sur., 2020). Klozapin je derivat benzizoksazola, a s visokim afinitetom se veže za $5HT_2$, D_2, alfa-1 i alfa-2 adrenergičke i H1 histaminergičke receptore (www.pubchem.com).
Klozapin djeluje kao antagonist i na druge receptore, ali slabije, što može objasniti njegove neželjene učinke, primjerice antikolinergične zbog blokade muskarinskih receptora (Lee i sur., 2020).

Nisu provedena ispitivanja klozapina na pedijatrijskoj populaciji. Sigurnost primjene i djelotvornost u djece i adolescenata mlađih od 16 godina nisu još utvrđene te se ne preporučuje primjena u ovoj skupini dok ne budu dostupni dodatni podaci (www.halmed.hr).
U najranijem dvostruko slijepom ispitivanju uspoređivan je klozapin s haloperidolom uz istovremenu primjenu benztropina u adolescenata sa shizofrenijom koji prethodno nisu reagirali na neuroleptike. Klozapin (srednja vrijednost doze 176 mg/dan) je pokazao statistički značajno poboljšanje u odnosu na haloperidol (srednja vrijednost doze 16 mg/dan) u svim mjerama ishoda.

Također, klozapin je uspoređivan s olanzapinom u različitim dozama kod shizofrenije u adolescenata koji predhodno nisu podnosilli antipsihotike. Ispitanicima u dobi od 7 godina propisana je standardna doza olanzapina (srednja doza 18,1 mg/dan) tijekom 8 tjedana. Premda je pokazao veću učinkovitost u različitim testovima ishoda liječenja, jedino statistički značajno poboljšanje bilo je vezano uz negativne simptome.
Nakon 12 tjedana, 66 % ispitanika s klozapinom zadovoljilo je kriterije za odgovor na liječenje, nasuprot 33 % u skupini s olanzapinom. Sveukupno, kliničke studije podupiru upotrebu klozapina kod mladih koji pokazuju rezistentnost na liječenje shizofrenije.
Preporučen je oprez s obzirom na veću učestalost nuspojava klozapina tijekom kliničkih ispitivanja (Lee i sur., 2020).



Slika 9. Struktura klozapina (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)

U Tablici 3. prikazani su lijekovi i preporučene doze koji imaju odobrenje od regulatornih agencija za lijekove (FDA i/ili HALMED) za primjenu u djece i adolescenata.

Tablica 3. Sažetak podataka o propisivanju antipsihotika kod djece i adolescenata *(prema www.halmed.hr; Begovac i su., 2021; Lee i sur., 2020).*

Lijek i odobrenje	**Indikacije za primjenu dok djece i adolescenata**	**Preporučene doze**
haloperidol, kapi i tablete - odobrenje prema Halmedu	Poremećaji ponašanja, sindrom Gilles de la Tourette, **shizofrenija u adolescentnoj dobi**	Adolescenti: od 1 mg do 5 mg na dan.
paliperidon tablete - odobrenje prema Halmedu	**liječenje shizofrenije u adolescenata ≥15 godina**	Adolescenti težine < 51 kg: maksimalna preporučena dnevna doza je 6 mg. Adolescenti težine ≥ 51 kg: maksimalna preporučena dnevna doza je 12 mg.
aripiprazol tablete - odobrenje prema Halmedu	**Shizofrenija u adolescenata ≥15 godina**, manične epizode u adolescenata ≥13 godina, najduže 12 tjedana	Preporučena doza: 10 mg na dan, maksimalna doza: 30 mg na dan - početna doza: 2 – 5 mg na dan*
lurasidon tablete - odobrenje prema Halmedu	**Shizofrenija u adolescenata** liječenje adolescenata u dobi od 13 i više godina	Lijek je učinkovit u rasponu doza od 37 do 74 mg jednom dnevno.
risperidon tablete ili solucija - odobrenje prema Halmedu	Kratkotrajna terapija (do 6 tjedana) perzistirajuće agresivnosti djece ≥5 godina i adolescenata s intelektualnim teškoćama i teškim **- nije odobren za shizofreniju i maniju u mlađih od 18 godina**	Tjelesna masa ≤50 kg: početna je doza 0,25 mg 1 put na dan; doza održavanja 0,25 do 0,75 mg na dan. Tjelesna masa ≥50 kg: početna je doza je 0,5 mg 1 put na dan; doza održavanja 0,5 mg do 1,5 mg na dan.
olanzapin tablete – odobrila ga samo FDA	**Shizofrenija u adolescenata (13 – 17 godina),** manične i mješovite epizode u adolescenata	Preporučena doza: - 2,5 – 20 mg na dan
kvetiapin tablete – odobrila ga samo FDA	**Shizofrenija u adolescenata (13 – 17 godina**), manija u djece i adolescenata (10 – 17 godina)	Preporučena doza: - 25 – 800 mg na dan

4.5. Dugodjelujući antipsihotici

Dugodjelujući antipsihotici nude razne opcije za pacijente koji pokazuju neodgovarajuću razinu adherencije i suradljivosti. Kliničari bi trebali procijeniti što je uzrok tomu i prema razlozima prilagođavati terapiju pacijenta. Ukoliko su razlog neadherencije i loše suradljivosti nuspojave lijeka u terapiji, kliničar bi trebao to pokušati regulirati zamjenom oralnog antipsihotika s drugim. Prije uvođenja dugodjelujućeg parenteralnog antipsihotika, najprije bi se trebala ispitati podnošljivost odabranog lijeka kod oralne primjene kako bi se mogla predvidjeti podnošljivost depo-oblika (Patel i sur., 2014).

Kod kronično recidivirajućeg tijeka bolesti kao i kod profilakse recidiva, adolescentima, posebnice onima s niskom adherencijom se mogu primijeniti depo-oblici antipsihotika (Nikolić i sur., 2005). Na tržištu postoje flufenazin enantat, flufenazin dekanoat, haloperidol dekanoat, risperidon mirkosfere, paliperidon palmitat, olanzapin pamoat te aripiprazol mikrosfere (Brissos i sur., 2014).

Međutim, zbog nedovoljno dokaza iz kliničkih studija, niti jedan od dugodjelujućih oblika nema odobrenje regulatornih agencija za lijekove za primjenu u osoba mlađih od 18 godina. Međutim, provedene su i u literaturi opisane kliničke studije na manjem broju djece i adolescenata gdje se većinom pokazuje podjednaka učinkovitost i sigurnost ispitivanih depo-oblika kao i u odrasloj populaciji (Lytle i sur., 2018).

5. Zaključak

- Shizofrenija je složeni poremećaj karakteriziran širokim spektrom simptoma koji se dijele na pozitivne (halucinacije, deluzije, sumanute ideje, i dr.), negativne (apatija, anhedonija, depresivno raspoloženje, i dr.) te kognitivne (teškoće održavanja pozornosti, pamćenja i dr.).

- Shizofrenija koja počinje u dječjoj dobi (prije navršenih 13 godina) vrlo je rijetka, te ima tešku kliničku sliku i nepovoljan tijek. U oko 5% oboljelih od shizofrenije ona započinje između 13. i 17. godine života, odnosno u adolescenciji.

- Zbog preklapanja simptoma s drugim pedijatrijskim bolestima, potrebna je diferencijalna dijagnoza kako bi se isključili afektivni poremećaji (velike depresivne epizode i bipolarni poremećaj), psihoze uslijed medicinskih stanja, nuspojave lijekova i/ili zlouporabe supstanci, poremećaji iz autističnog spektra, poremećaji ponašanja, posttraumatski poremećaji i poremećaji ličnosti u razvoju.

- Terapijski pristup bi trebao biti sveobuhvatan i uključiti različite oblike nefarmakološkog liječenja i lijekove iz skupine antipsihotika.

- Antipsihotici se dijele se na prvu (tipični) i na drugu generaciju (atipični). Mehanizam djelovanja antipsihotika prve generacije je antagonizam D_2 dopaminskih receptora, ali i neselektivno djelovanje na druge središnje i periferne receptore, dok je blokada serotoninskih 5-HT_{2A} receptora i razlika u načinu djelovanja na dopaminske D_2 receptore karakteristična za anitpsihotike druge generacije.

- Profil nuspojava vrlo je važan kod odabira lijeka. Prilikom odabira antipsihotika u obzir treba uzeti i njegove farmakološke karakteristike, moguće interakcije s drugim lijekovima, način primjene.

- Samo je nekoliko antipsihotika odobreno od regulatornih agencija za lijekove za primjenu u mlađih od 18 godina (u Hrvatskoj su odobreni haloperidol, aripiprazol, paliperidon, lurasidon), dok se neki lijekovi primjenjuju bez indikacije (*off-label)*,

temeljem pozitivnih iskustava s primjenom u odraslih. U rezistentnim slučajevima opravdana je primjena klozapina.

- S obzirom na širok profil nuspojava, prije uvođenja kao i tijekom liječenja antipsihoticima, potrebno je praćenje pacijenata uz odgovarajuće pretrage kako bi se na vijeme uočile nuspojave i prilagodila terapija.

- Cilj sveobuhvatnih terapijskih pristupa je što brža i bolja kontrola kliničke slike, uz praćenje i kontrolu neželjenih učinaka kako bi se omogućio kontinuirani razvoj i normalno funkcioniranje djeteta i adolescenta u socijalnom i obiteljskom okruženju. Psihoterapijske suportivne mjere i bihevioralna terapija služe poboljšanju socijalnih vještina, suočavanju sa svakodnevnicom te doprinose ostvarenju terapijskih ciljeva.

6. Literatura

Aripiprazol PLIVA - Sažetak opisa svojstava lijeka, dostupno na: https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Aripiprazol-Pliva-5-mg-tablete/11383/, pristupljeno 01.06.2021.

Bartlett J. Childhood-onset schizophrenia: what do we really know? *Health Psychol Behav Med*. 2014, 2(1), 735-747.

Brissos S, Veguilla MR, TaylorD, Balanza-Martinez V. The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a critical appraisal. Ther Adv Psychopharmacol, 2014, 4(5), 198-219.

Begovac I, ur. Dječja i adolescentna psihijatrija. [Internet]. e-izdanje: Sveučilište u Zagrebu Medicinski fakultet; 2021, Dostupno na: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:694914, pristupljeno 17.06.2021., str. 719 – 733.

Brown AS. The environment and susceptibility to schizophrenia. *Prog Neurobiol*. 2011, 93(1), 23-58.

Haldol depo 50mg/ml otopina za injekciju – Sažetak opisa svojstava lijeka. Dostupno na: https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Haldol-depo-50-mg-ml-otopina-za-injekciju/12579/; pristupljeno: 01. 06. 2021.

Hansen N, Luedecke D, Malchow B, Lipp M, Vogelgsang J, Timäus C, Zindler T, Gingele S, Kühn S, Gallinat J, Wiedemann K, Denk J, Moschny N, Fiehler J, Skripuletz T, Riedel C, Wattjes MP, Zerr I, Esselmann H, Poustka L, Karow A, Hartmann H, Frieling H, Bleich S, Wiltfang J, Neyazi A; CAP (Cerebrospinal Fluid Analysis in Psychiatry)-Consortium. Autoantibody-associated psychiatric syndromes in children: link to adult psychiatry. *J Neural Transm (Vienna)*. 2021, 128(6), 735-747.

Herceg Miroslav; Uloga vrste antipsihotika i drugih čimbenika na rehospitalizaciju bolesnika nakon prve epizode shizofrenije – Disertacija, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, 2010.

Kendhari J, Shankar R, Young-Walker L. A Review of Childhood-Onset Schizophrenia. *Focus (Am Psychiatr Publ)*, 2016, 14(3), 328-332.

Kane JM, Correll CU. Pharmacologic treatment of schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010, 12, 345–357.

Kaplan IH, Sadock JB.Arbanas G. Priručnik kliničke psihijatrije (prijevod drugog izdanja), Naklada Slap, Jastrebarsko, 1998.

Kvetiapin PharmaS - Sažetak opisa svojstava lijeka, dostupno na:– https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Kvetiapin-PharmaS-25-mg-filmom-oblozene-tablete/13097/, pristupljeno 01.06.2021.

Latuda - Sažetak opisa svojstava lijeka. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/latuda, pristupljeno 08.06.2021.

Lee ES, Kronsberg H, Findling RL. Psychopharmacologic Treatment of Schizophrenia in Adolescents and Children. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2020, 29(1), 183-210.

Leponex - Sažetak opisa svojstava lijeka. Dostupno na https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Leponex-25-mg-tablete/12985/, pristupljeno, 01.06.2021.

Lytle S, McVoy M, Sajatovic M. Long-Acting Injectable Antipsychotics in Children and Adolescents. J *Child Adolesc Psychopharmacol.* 2017, 27(1), 2-9.

Međunarodna klasifikaciaj bolesti i srodnih zdravstvenih problema – X. Revizija (2. izdanje). Dostupno na: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44081/9789241547666_hrv.pdf;jsessionid=FB3A6BDEB307AEBE8F30E3BFA127CD9C?sequence=1 ; pristupljeno 01.06.2021.

McClellan J. Psychosis in Children and Adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2018, 57(5), 308-312.

Nikolić S, Maragunić M. Dječja i adolescentna psihijatrija, Školska knjiga, Zagreb 2005.

Odjel za mentalne poremećaje. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-mentalne-poremecaje/, pristupljeno 01.06.2021.

Olanzalux - Sažetak opisa svojstava lijeka – https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Olanzalux-5-mg-filmom-oblozene-tablete/11232/, pristupljeno 01.06.2021.

Parnido - Sažetak opisa svojstava lijeka. Dostupno na: https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Parnido-3-mg-tablete-s-produljenim-oslobadanjem/14594/, pristupljeno 08.06.2021.

Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D. Schizophrenia: Overview and Treatment Options. *Pharmacol Ther.* 2014, 39, 638-645

Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. Elsevier Churchill Livingtone, London 2016, str 559-570.

Shizofrenija. Dostupno na: http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/psihijatrija/shizofrenija-i-srodni-poremecaji/shizofrenija, pristupljeno 20.05.2021.

Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge, Cambridge University Press, 2013. str 79-237.

Takei N, Sham P, Callaghan E, Glover G, Murray R. Early risk factors in schizophrenia: place and season of birth. *Eur Psychiatry*, 1995, 10(4), 165–170.

Torendo – Sažetak opisa svojstava lijeka. Dostupno na: https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Torendo-1-mg-filmom-oblozene-tablete/8740, pristupljeno 21.06.2021.

Varimo E, Saastamoinen LK, Rättö H, Mogk H, Aronen ET. New Users of Antipsychotics Among Children and Adolescents in 2008-2017: A Nationwide Register Study. *Front Psychiatry.* 2020, 11, 316.

7. Sažetak / Summary

Shizofrenija je složeni neurorazvojni poremećaj s deficitima u kogniciji, emocijama, ponašanju i socijalnim odnosima te zahtijeva brzo liječenje kod prvih znakova psihotične epizode. Iako se rijetko pojavljuje kod djece, incidencija shizofrenije stalno raste nakon što nastupi pubertet.

Psihotične poremećaje tipično karakteriziraju pozitivni (sumanutosti, halucinacije, katatoni ili motorni simptomi, dezorganizirano ponašanje i tijek misli), kao i negativni simptomi (apatija, siromaštvo govora, povlačenje iz okoline). U djece i adolescenata vrlo je teško razlučiti postojanje „patoloških“ halucinacija u odnosu na dječju igru. Što je dijete mlađe, dijagnoza shizofrenije je teža i izazovnija.

Adolescencija je vrlo osjetljiv period života te se bolest teže podnosi nego u odrasloj dobi. Neki mladi pacijenti oboljeli od shizofrenije dožive samo jednu epizodu bolesti, dok ih većina doživi više. Oporavak je nepotpun u prosječno 80 % slučajeva u kojima su adolescenti imali više od jedne epizode bolesti. Prognoza kod 50 % dječjih shizofrenija je nepovoljna, a pogoršava je raniji i postepen početak bolesti, zbog čega je vrlo važno pravovremeno prepoznavanje simptoma, postavljanje dijagnoze i početak liječenja.

Antipsihotici su lijekovi koji se koriste u liječenju shizofrenije te smanjuju simptome bolesti. Dijele se na prvu (tipični) i na drugu generaciju (atipični). Mehanizam djelovanja antipsihotika prve generacije je antagonizam D_2 dopaminskih receptora, ali i neselektivno djelovanje na druge središnje i periferne receptore, dok je blokada serotoninskih $5\text{-}HT_{2A}$ receptora i razlika u načinu djelovanja na dopaminske D_2 receptore karakteristična za anitpsihotike druge generacije.

S obzirom na razlike u mehanizmima djelovanja antipsihotika prve i druge generacije, prisutne su i razlike u neželjenim učincima. Ekstrapiramidalni sindrom, distonije te ostali motorički poremećaji nalik na parkinsonizam, karakteristični su za tipične antipsihotike, dok atipični antipsihotici većinom uzrokuju metaboličke, kardiovaskularne i antikolinergičke nuspojave.

Cilj svih terapijskih pristupa je što brža i bolja kontrola kliničke slike, uz praćenje i kontrolu neželjenih učinaka kako bi se omogućio kontinuirani razvoj i normalno funkcioniranje djeteta i adolescenta u socijalnom i obiteljskom okruženju.

Schizophrenia is a complex neurodevelopmental disorder with deficits in cognition, affect, and social relationships and requires prompt treatment at the first signs of a psychotic episode. Although it rarely occurs in children, the incidence of schizophrenia increases steadily after puberty.

Psychotic disorders are typically characterized by positive symptoms (insanity, hallucinations, catatons or motor symptoms, disorganized behavior and flow of thought), as well as negative symptoms (apathy, lack of communication, social distance). When we talk about children and adolescents, it is difficult to determine the existence of true hallucinations in relation to children's games. The younger the child the diagnosis of schizophrenia is more problematic.

Adolescence is a very sensitive period and it is more difficult to be affected by psychosis in the middle of adolescent development than when the disease begins in adulthood. Some young patients with schizophrenia have experienced only one episode of the disease, while most of them experience more.

Recovery is incomplete in an average of 80 % of cases adolescents had more than one episode of the disease. The prognosis in 50 % of children with schizophrenia is unfavorable, and worsens the earlier and gradual onset of the disease, so it is very important in a timely manner recognizing symptoms, making a diagnosis, and starting treatment.

Antipsychotics are drugs that are used in the treatment of schizophrenia and act in a way to reduce symptoms of the disease. They are divided into the first generation of antipsychotics (typical) and the second generation of antipsychotics (atypical). The mechanism of action of first-generation antipsychotics is antagonism of D2 dopamine receptors, but also nonselective action on other central and peripheral receptors, while blockade of serotonin 5-HT_{2A} receptors and differences in the mode of action on dopamine D_2 receptors are characteristic for the second-generation antipsychotic.

Because of differences in the mechanisms of action between the first and second generation antipsychotics, there are also differences in side effects. Extrapyramidal syndrome, dystonic reactions and other motor disorders similar to parkinsonism are characteristic of typical antipsychotics, while atypical antipsychotics mostly causes metabolic, cardiovascular, anticholinergic side effects.

The goal of all therapeutic approaches is to control the clinical picture as quickly and as well as possible, with monitoring and control of side effects to allow continuous development and normal the functioning of the child and adolescent in the social and family environment.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za farmakologiju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

Izazovi i mogućnosti liječenja shizofrenije u dječjoj i adolescentnoj dobi

Josipa Bilinovac

SAŽETAK

Shizofrenija je složeni neurorazvojni poremećaj s deficitima u kogniciji, afektu i socijalnim odnosima te zahtijeva brzo liječenje kod prvih znakova psihotične epizode. Iako se rijetko pojavljuje kod djece, incidencija shizofrenije stalno raste nakon što nastupi pubertet. Psihotične poremećaje tipično karakteriziraju pozitivni (sumanutosti, halucinacije, katatoni ili motorni simptomi, dezorganizirano ponašanje i tijek misli), kao i negativni simptomi (apatija, siromaštvo govora, povlačenje iz okoline). U djece i adolescenata vrlo je teško razlučiti postojanje „patoloških“ halucinacija u odnosu na dječju igru. Što je dijete mlađe dijagnoza shizofrenije je teža i izazovnija. Adolescencija je vrlo osjetljiv period života te se bolest teže podnosi nego u odrasloj dobi. Neki mladi pacijenti oboljeli od shizofrenije dožive samo jednu epizodu bolesti, dok ih većina doživi više. Oporavak je nekompletan u prosječno 80 % slučajeva u kojima su adolescenti imali više od jedne epizode bolesti. Prognoza kod 50 % dječjih shizofrenija je nepovoljna, a pogoršava je raniji i postepen početak bolesti, zbog čega je vrlo važno pravovremeno prepoznavanje simptoma, postavljanje dijagnoze i početak liječenja.Antipsihotici su lijekovi koji se koriste u liječenju shizofrenije te smanjuju simptome bolesti. Dijele se na prvu (tipični) i na drugu generaciju (atipični). Mehanizam djelovanja antipsihotika prve generacije je antagonizam D_2 dopaminskih receptora, ali i neselektivno djelovanje na druge središnje i periferne receptore, dok je blokada serotoninskih 5-HT_{2A} receptora i razlika u načinu djelovanja na dopaminske D_2 receptore karakteristična za anitpsihotike druge generacije. S obzirom na razlike u mehanizmima djelovanja antipsihotika prve i druge generacije, prisutne su i razlike u neželjenim učincima. Ekstrapiramidalni sindrom, distonije te ostali motorički poremećaji nalik na parkinsonizam, karakteristični su za tipične antipsihotike, dok atipični antipsihotici većinom uzrokuju metaboličke, kardiovaskularne i antikolinergičke nuspojave.Cilj svih terapijskih pristupa je što brža i bolja kontrola kliničke slike, uz praćenje i kontrolu neželjenih učinaka kako bi se omogućio kontinuirani razvoj i normalno funkcioniranje djeteta i adolescenta u socijalnom i obiteljskom okruženju.

Rad sadrži: 40 stranica, 9 grafičkih prikaza, 3 tablice i 29 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: shizofrenija u djece i adolescenata, antipsihotici, tipični anitpsihotici, atipični anitpsihotici, farmakološke karakteristike, nuspojave

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach - Rojecky**, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach - Rojecky**, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*
Dr. sc. Živka Juričić, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Ivan Pepić, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: srpanj 2021.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Pharmacology
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

Challenges and treatment options for schizophrenia in children and adolescents

Josipa Bilinovac

SUMMARY

Schizophrenia is a complex neurodevelopmental disorder with deficits in cognition, affect, and social relationships and requires prompt treatment at the first signs of a psychotic episode. Although it rarely occurs in children, the incidence of schizophrenia increases steadily after puberty. Psychotic disorders are typically characterized by positive symptoms (insanity, hallucinations, catatons or motor symptoms, disorganized behavior and flow of thought), as well as negative symptoms (apathy, lack of communication, social distance). When we talk about children and adolescents, it is difficult to determine the existence of true hallucinations in relation to children's games. The younger the child the diagnosis of schizophrenia is more problematic. Adolescence is a very sensitive period and it is more difficult to be affected by psychosis in the middle of adolescent development than when the disease begins in adulthood. Some young patients with schizophrenia have experienced only one episode of the disease, while most of them experience more. Recovery is incomplete in an average of 80 % of cases adolescents had more than one episode of the disease. The prognosis in 50 % of children with schizophrenia is unfavorable and worsens the earlier and gradual onset of the disease, so it is very important in a timely manner recognizing symptoms, making a diagnosis, and starting treatment. Antipsychotics are drugs that are used in the treatment of schizophrenia and act in a way to reduce symptoms of the disease. They are divided into the first generation of antipsychotics (typical) and the second generation of antipsychotics (atypical). The mechanism of action of first-generation antipsychotics is antagonism of D2 dopamine receptors, but also nonselective action on other central and peripheral receptors, while blockade of serotonin 5-HT_{2A} receptors and differences in the mode of action on dopamine D_2 receptors are characteristic for the second-generation antipsychotic. Because of differences in the mechanisms of action between the first and second generation antipsychotics, there are also differences in side effects. Extrapyramidal syndrome, dystonic reactions and other motor disorders similar to parkinsonism are characteristic of typical antipsychotics, while atypical antipsychotics mostly causes metabolic, cardiovascular, anticholinergic side effects. The goal of all therapeutic approaches is to control the clinical picture as quickly and as well as possible, with monitoring and control of side effects to allow continuous development and normal the functioning of the child and adolescent in the social and family environment.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 40 pages, 9 figures, 3 tables and 29 references. Original is in Croatian language.
Keywords: childhood - onset shizophrenia, adolescence, antipsychotics, typical antipsychotics, atypical antipsychotics, pharmacological characteristics, side-effects

Mentor: **Lidija Bach - Rojecky**, **Ph.D.** *Full Professor* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Lidija Bach - Rojecky**, **Ph.D.** *Full Professor* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Živka Juričić, **Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Ivan Pepić, **Ph.D.** *Associate Professor* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 2021.