

Terapijski pristupi u liječenju djece s poremećajima iz spektra autizma

Topić, Marinka

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:163:564441>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Marinka Topić

**Terapijski pristupi u liječenju djece s
poremećajima iz spektra autizma**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2024.

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

Veliko hvala mentorici prof. dr. sc. Lidiji Bach-Rojecky na iznimnoj pristupačnosti, stručnom vodstvu i savijetima prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Posebno hvala obitelji na svojoj pruženoj ljubavi i podršci tijekom cijelog akademskog obrazovanja.

Za kraj, hvala prijateljima i kolegama koji su mi uljepšali studentske dane i studiranje učinili zabavnim.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. OPIS POREMEĆAJA IZ SPEKTRA AUTIZMA	1
1.2. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA	2
1.2.1. ABNORMALNOSTI MOZGA I FUNKCIJE NEUROTRANSMITERA	3
1.2.2. GENSKA PODLOGA POREMEĆAJA IZ SPEKTRA AUTIZMA	6
1.2.3. DRUGI ČIMBENICI KOJI DOPRINOSE RAZVOJU ASD	8
1.2.4. ULOGA IMUNOSNOG SUSTAVA	9
1.3. KLINIČKA SLIKA	10
1.4. DIJAGNOSTIKA	11
2. OBRAZLOŽENJE TEME	15
3. MATERIJALI I METODE	16
4. REZULTATI.....	17
4.1. FARMAKOLOŠKI PRISTUP	17
4.1.1. ANTIPSIHOTICI	17
4.1.2. SELEKTIVNI INHIBITORI PONOVNE POHRANE SEROTONINA	18
4.1.3. TRICIČLIČKI ANTIDEPRESIVI.....	20
4.1.4. AGONISTI I ANTAGONISTI GLUTAMATA	21
4.1.5. PSIHOSTIMULANSI	22
4.1.6. AGONISTI α_2 ADRENERGIČKIH RECEPTORA	23
4.1.7. INHIBITORI ACETILKOLINESTERAZE	24
4.1.8. ANTAGONISTI OPIOIDNIH RECEPTORA.....	25
4.1.9. BUSPIRON	25
4.1.10. MELATONIN	26
4.1.11. N-ACETILCISTEIN	26
4.1.12. OKSITOCIN	27
4.1.13. BUMETANID	27
4.1.14. ARBAKLOFEN	28
4.1.15. TROFINETID	29
4.2. NEFARMAKOLOŠKI PRISTUP	29
4.2.1. BIHEVIORALNO SAVJETOVANJE.....	30

4.2.2.	TERAPIJA GLAZBOM.....	32
4.2.3.	TERAPIJA IGROM	32
4.2.4.	NUTRITIVNE INTERVENCIJE.....	33
5.	RASPRAVA	36
5.1.	ULOGA LJEKARNIKA U SAVJETOVANJU PACIJENTA/SKRBNIKA	37
6.	ZAKLJUČAK	38
7.	LITERATURA	40
8.	SAŽETAK/SUMMARY.....	53
9.	TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD	

1. UVOD

1.1. OPIS POREMEĆAJA IZ SPEKTRA AUTIZMA

Poremećaji iz spektra autizma su kompleksni neurorazvojni poremećaji koji se očituju već u ranom djetinjstvu. Pojam autizam dolazi od grčke riječi *autos*, što znači sam. Autizam je prvi definirao Leo Kanner 1943. godine kao nemogućnost uspostavljanja emocionalnog odnosa s drugim osobama. Danas se prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji autizam svrstava u skupinu pervazivnih (širećih) razvojnih poremećaja (engl. pervasive developmental disorders, PDD) koje karakterizira narušeno svakodnevno funkcioniranje, nemogućnost ostvarivanja socijalne interakcije te ponavljajuć repertoar aktivnosti. Unutar spektra autizma postoji nekoliko različitih poremećaja, kojima je zajednička prisutnost određenih stereotipnih ponašanja te nepravilna socijalna interakcija i komunikacija s drugim ljudima. Aspergerov sindrom, autistični poremećaj, Rettov sindrom, neodređeni pervazivni razvojni poremećaj i dezintegracijski poremećaj u djetinjstvu glavni su podtipovi poremećaja iz spektra autizma.

Aspergerov sindrom

Aspergerov sindrom nazvan je po Hansu Aspergeru koji je 1944. godine prvi put opisao to stanje. Osobe s Aspergerovim sindromom normalnih su jezičnih sposobnosti te im je kognitivni kapacitet prosječan, no ipak su prisutne određene socijalne poteškoće. Javljaju se ponavljani obrasci ponašanja, nedostatak empatije, ograničeni specifični interesi i motorička nespretnost. Djeca najčešće nisu tiha i povučena već imaju želju sprijateljiti se s drugima, no to rade na neprikladan način, što rezultira u poteškoćama pri sklapanju prijateljstava (Bhat i sur., 2014).

Autistični poremećaj

Bolest se očituje prije 3. godine života djeteta. Osim zaostataka u razvoju govora, prisutno je i agresivno i autoagresivno ponašanje te je čest određen stupanj mentalne retardacije. Autistična djeca ne reagiraju na dozivanje vlastitim imenom, zbog čega roditelji u početku posumnjaju na gluhoću. Nije neobično da djeca s autizmom uopće ne govore. Kod pojedinaca koji govore, govor je nepravilan. Riječi upotrebljavaju često izvan konteksta ili samo ponavljaju riječi koje su čuli u svojoj okolini (Bhat i sur., 2014).

Rettov sindrom

Rettov sindrom javlja se isključivo kod djevojčica. Uzrokovan je mutacijom *MeCP2* (meckpea-two) gena na X kromosomu (Rešić, 2000). Djeca s Rettovim sindromom se normalno razvijaju u prvih šest do osam mjeseci života, nakon čega slijedi razdoblje regresije. Dolazi do usporavanja rasta glave, gubi se sposobnost koordinacije pokreta tijela i hoda te voljnih pokreta ruku. Javljaju se karakteristični stereotipni pokreti kao što su izvijanje ruku i pljeskanje. Kod sve djece s Rettovim sindromom prisutna je teža mentalna retardacija.

Neodređeni pervazivni razvojni poremećaj

Djeci kod koje su prisutni simptomi autizma ne može im se konkretnije odrediti kategorija pervazivnih poremećaja, dobivaju dijagnozu neodređenog pervazivnog razvojnog poremećaja. Slabijeg je intenziteta od autizma, no i dalje su prisutne poteškoće u ostvarivanju socijalne interakcije i društvenog međudjelovanja (Bhat i sur., 2014).

Dezintegracijski poremećaj u djetinjstvu

U prve dvije godine života djeca se normalno razvijaju, nakon čega nastupa brz gubitak ranije stečenih znanja. Javlja se regresija u barem dva od sljedećih područja: govor, socijalne vještine, motoričke vještine te kontrola mjehura i crijeva. Za razliku od Rettovog sindroma, dezintegracijski poremećaj u djetinjstvu se češće javlja kod muške djece (Malhotra i sur., 1999).

1.2. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

Iako su točni uzroci nastanka ovih poremećaja i dalje nepoznati, smatra se da je autizam kompleksni poremećaj koji je rezultat međudjelovanja okolišnih čimbenika i genskih faktora. Da je autizam genski uvjetovan pokazuju istraživanja (Chaste i sur., 2012.) u kojima je incidencija autizma 2-8 % veća u obiteljima kod kojih je već jedna osoba oboljela u odnosu na normalnu populaciju, dok su istraživanja na blizancima pokazala da je učestalost javljanja autizma najveća kod jednojajčanih blizanaca i iznosi čak do 95 % (Fakhro i sur., 2020). Također, uočeno je da je omjer incidencije u muškog i ženskog spola 4:1 (Fombonne, 2005). Prevalencija autizma u svijetu iznosi 62 na 10 000 osoba, dok prema Zdravstveno-

statističkom ljetopisu poremećaji iz spektra autizma u Hrvatskoj pogađaju šestoro djece na deset tisuća rođenih (Ministarstvo demografije i useljeničtva, 2019).

1.2.1. ABNORMALNOSTI MOZGA I FUNKCIJE NEUROTRANSMITERA

1.2.1.1. Anatomske promjene mozga

Mnogo je istraživanja pokušalo opisati anatomske abnormalnosti osoba oboljelih od autizma. S obzirom na veliku heterogenost među oboljelima od autizma, velika je različitost u rezultatima dobivenim istraživanjima mozga, što dovodi do pretpostavke da se pojedine abnormalnosti u mozgu mogu odnositi samo na neke od podtipova autističnih poremećaja. Velika pozornost u istraživanjima posvećena je amigdali i hipokampusu (Poornimai i sur., 2020). Amigdala se nalazi u medijalnom frontalnom režnju mozga i čini 0,3 % njegovog ukupnog volumena. Unatoč svojoj maloj veličini, odgovorna je za niz bitnih procesa, kao što su procesiranje emocija, mogućnost prosuđivanja lica i agresivno ponašanje. Istraživanja provedena na osobama s bilateralnim oštećenjem amigdale pokazala su postojanje poteškoća u percepciji emocija, slično kao i ljudi s autizmom. Obdukcijom osoba oboljelih od autizma utvrđene su promjene u tri od ukupno 13 jezgara amigdale: povećana gustoća stanica i mala veličina neurona bili su prisutni u kortikalnoj, centralnoj i medijalnoj jezgri (Morgan i sur., 2012).

S obzirom da se poremećaji tijekom razvoja mozga događaju uglavnom u regijama mozga odgovornim za pamćenje, socijalne interakcije i razumijevanje jezika, velik dio istraživanja bio je fokusiran na hipokampus. Uz amigdalnu, hipokampus je dio limbičkog sustava i odgovoran je za kratkoročno i dugoročno pamćenje, inhibiciju ponašanja i prostornu orijentaciju. Istraživanja su pokazala promijenjenu veličinu hipokampusa u pacijenata oboljelih od autizma. Također, smanjen volumen sive tvari u hipokampusu povezan je s prisutnošću težih oblika autizma i većim smetnjama jezičnih vještina (Arutiunian i sur., 2023).

Dodatno, pronađene su razlike u veličini *corpus callosum*, skupa živčanih vlakana koja povezuju lijevu i desnu stranu mozga i imaju ulogu u prenošenju senzornih, kognitivnih i motoričkih informacija. Ageneza *corpus callosum* je kongenitalno stanje u kojem se *corpus callosum* nepotpuno razvio. Takvi pojedinci pokazuju nedostatke u razumijevanju jezika i održavanju socijalne interakcije. Preklapanja bihevioralnih i kognitivnih oštećenja osoba s

agenezom *corpus callosum* sa simptomima poremećaja autističnog spektra sugeriraju uključenost ovog defekta u patogenezu autizma (Paul i sur., 2014).

1.2.1.2. Uloga neurotransmitera

Disfunkcija neurotransmiterskih sustava dovodi do promijenjene diferencijacije i migracije stanica te sinaptogeneze, što ima utjecaj na neuroplastičnost mozga. Otkriven je niz neurotransmitera za koje se smatra da su povezani s razvojem autističnih poremećaja. Neki od njih su serotonin, dopamin, γ -aminomaslačna kiselina (GABA), glutamat, acetilkolin, noradrenalin i oksitocin.

Serotonin je biogeni amin i jedan je od glavnih neurotransmitera središnjeg živčanog sustava. Djelovanjem na svoje receptore ima važnu ulogu u regulaciji cirkadijarnog ritma, apetita, raspoloženja, agresije, pamćenja i pozornosti. Jedan od prvih dokaza o ulozi serotoniniskog sustava u patologiji autizma bilo je saznanje da smanjena razina aminokiseline triptofana, prekursora u sintezi serotonina, dovodi do pogoršanja simptoma bolesti. Nadalje, jednoj trećini osoba oboljelih od autizma utvrđena je povišena razina serotonina u krvi (čak za 50 % u odnosu na normalne vrijednosti). Istraživanja su sugerirala da hiperserotonemija može biti povezana s ponavljanjem određenih nepoželjnih ponašanja, posebice smanjenja motivacije za socijalne interakcije i samoozljeđivanja (Kolevzon i sur., 2010). Najveći dio ukupnog serotonina u krvi akumulira se u trombocitima uz pomoć specifičnog 5-HT transportera. U skladu s ovim otkrićem, znanstvenici su usmjerili istraživanje na *SLC6A4* (engl. *solute carrier family 6 member 4*) gen koji kodira serotoniniski transporter u neuronima i trombocitima. Iako su pronađena dva polimorfizma *SLC6A4* gena, delecija kratkog i delecija dugog alela, daljnja istraživanja nisu dala jasne rezultate o ulozi navedenog gena u nastanku bolesti (Ramos i sur., 2006, Muller i sur., 2016).

Istraživanja o uključenosti disfunkcije dopaminskog sustava na pojavu bolesti potaklo je otkriće da pojedini antipsihotici, kao blokatori dopaminskih receptora, djeluju na smanjenje intenziteta određenih simptoma autizma. Dopamin, katekolamin sintetiziran iz aminokiseline tirozina, važan je neurotransmiter u mozgu. Dopaminergičke projekcije koje izlaze iz ventralnog tegmentalnog područja (engl. *ventral tegmental area, VTA*) i dolaze do *nucleus accumbens* čine mezokortikolimbicki dopaminergični put. Precizna regulacija dopaminskog

sustava u mozgu potrebna je za kontrolu pokreta, kogniciju i učenje ponašanja (DiCarlo i sur., 2022). Nekoliko studija koje su uključivale pacijente, kao i studije na životinjskim modelima, okarakterizirale su promjene u pojedinim dopaminergičkim područjima kao što su VTA i *nucleus accumbens* te promjene u mezokortikolimbickom putu kod osoba s autizmom (Kosillo i sur., 2021). Pokazalo se da povećanjem dopaminergične aktivnosti dolazi do pojave simptoma kao što su hiperaktivnost, agresija i autoagresija.

Gama aminomaslačna kiselina je glavni inhibicijski neurotransmiter u središnjem živčanom sustavu. Istraživanje GABA usko je povezano s glutatom, ekscitacijskim neurotransmiterom, iz razloga što se GABA sintetizira iz glutamata uz enzim glutamat-dekarboksilazu (GAD). Kod osoba s autizmom utvrđena je promijenjena aktivnost GABA sustava, što dovodi do povećane razine ekscitatornih signala u mozgu. Ova povećana ekscitacija može se očitovati kao hiperaktivnost ili agresija. Postmortalna istraživanja moždanog tkiva bolesnika oboljelih od autizma pokazala su promjene u ekspresiji gena za GAD65 i GAD67, enzime bitne u sintezi GABA, kao i promjene u genima za GABA-A receptore (Eissa i sur., 2018; Pizzarelli i Cherubini, 2011). Dodatno, istraživanja na animalnim modelima otkrila su da miševi kojima nedostaje *MeCP2* gen na X kromosomu u GABA-ergičnim neuronima imaju smanjenu ekspresiju gena za GAD65 i GAD75, što povezuje Rettov sindrom s disfunkcijom GABA sustava (Chao i sur., 2010).

Acetilkinolin, neurotransmiter je u mozgu odgovoran za regulaciju pažnje, socijalne interakcije i kognitivnih sposobnosti, između ostalog. Dvije su vrste acetilkolinskih receptora: muskarinski i nikotinski, pri čemu je nikotinski receptor bio predmet brojnih istraživanja povezanih s autizmom. Rezultati istraživanja sugeriraju da je $\alpha 7$ -nikotinski acetilkolinski receptor ($\alpha 7nAChR$) uključen u patofiziologiju bolesti i služi kao moguća terapijska meta za ove poremećaje (Deutsch i sur., 2015). Navedeni receptor je pentamer koji se u potpunosti sastoji od $\alpha 7$ podjedinica. Gen koji kodira za $\alpha 7nAChR$ podjedinicu, *CHRNA7*, nalazi se u 15q13.3 regiji kromosoma 15. Upravo ta regija podložna je brojnim mikrodelecijama što dovodi do abnormalnosti $\alpha 7nAChR$. U svom radu Lowther i suradnici (2014) napravili su pregled 246 slučajeva mikrodelecija koje su se nalazile unutar 15q13.3 regije kromosoma 15 te su uočili da je 80,5 % pogođenih ispitanika imalo dijagnozu makar jednog neuropsihijatrijskog poremećaja. Njih 28 % imalo je epilepsiju, 10,2 % shizofreniju, 6,5 % ADHD te 10,9 % poremećaj iz spektra autizma. Uz to, pronađena je i smanjena količina

kolina, prekursora acetilkolina, u mozgu oboljelih te značajna redukcija vezanja acetilkolina na receptore.

Oksitocin je neuropeptidni hormon kojeg izlučuju završetci neurona čije se jezgre nalaze u hipotalamusu. Ima važnu ulogu u razvoju mozga i povezan je s različitim sustavima neurotransmitera u mozgu. Abnormalnosti u proizvodnji, sekreciji i distribuciji oksitocina u mozgu tijekom faza razvoja ključni su za patogenezu neuropsihijatrijskih bolesti, posebice poremećaja iz spektra autizma (Havranek i sur., 2024). Oksitocin je važan za regulaciju socijalnog i seksualnog ponašanja, za anksioznost i društvene interakcije. Analizom DNA otkrivena je hipermetilacija gena koji kodira za oksitocinski receptor (*OXTR*). Povećanom metilacijom ovog gena, dolazi do njegovog utišavanja i time abnormalnosti u ekspresiji. Također, otkrivene su niže razine oksitocina u plazmi oboljelih od autizma u usporedbi s kontrolnom skupinom. Za razliku od zdrave djece, gdje dolazi do povećana razine oksitocina u pubertetu, u djece oboljele od autizma razina oksitocina je smanjena, što može ukazivati na kašnjenje njihovog psihičkog sazrijevanja (Havranek i sur., 2024).

1.2.2. GENSKA PODLOGA POREMEĆAJA IZ SPEKTRA AUTIZMA

Autizam je vrlo kompleksna poligenska bolest. U raznim istraživanjima otkriveno je preko 1000 različitih gena koji se danas povezuju s pojavom nekih od simptoma ove bolesti. Najrizičniji geni koji su podložni mutacijama i potencijalno dovode do pojave simptoma su oni koji reguliraju aktivnost i strukturu sinapsi, kao što su geni koji kodiraju za adhezijske molekule, citoskeletne proteine, ionske kanale i signalne putove (Bhandari i sur., 2020). Neke osobe spadaju u rizičnu skupinu zbog naslijeđenih mutacija, dok se kod drugih genske mutacije javljaju *de novo*.

A) Mutacije u genima za adhezijske proteine

Istraživanjima je otkrivena važnost mutacija u genima za neuroligin u patologenezi bolesti. Neuroligin, adhezijski protein na postsinaptičkoj membrani GABA i glutamatne sinapse, odgovoran je za formiranje i normalno funkcioniranje sinapse. Neuroligini (*NLGN*) djeluju kao ligandi za presinaptičke neureksine. Porodicu neuroligina čini nekoliko podtipova: *NLGN1*, *NLGN2*, *NLGN3*, *NLGN4X* i *NLGN4Y*. Uz gene za *NLGN3* i *NLGN4X* koji su

prisutni su na X kromosomu, na Y kromosomu prisutan je gen za NLGN4Y koji je komplementaran NLGN4X genu. Eksperimentalne studije na životinjskim modelima jasno ukazuju na uključenost mutacija gena za NLGN3 i NLGN4X u poremećaje iz spektra autizma (engl. *autism spectrum disorder*, ASD). Ove mutacije mogu biti točkaste mutacije, delecije ili mutacije pomaka okvira. Ubacivanje (*knock-in*) mutiranog *R451C*, gena koji kodira za NLGN3, u miševе dovelo je do oštećenja socijalne interakcije miševa i poteškoća u učenju te promjena ponašanja sličnih pacijentima s ASD-om (Martella i sur., 2018). Ova mutacija uzrokovala je zadržavanje mutiranog proteina u endoplazmatskom retikulumu zbog čega je došlo do smanjenog vezanja za neureksin i potom smanjenog prijenosa inhibitornih signala sinapsom. Sličan učinak imaju i mutacije gena za NLGN4.

Neureksini su presinaptičke adhezijske molekule koje imaju ulogu u povezanosti neurona. Njihova izvanstanična domena stupa u interakciju s neuroliginima. Kodirani su trima različitim genima: *Nrxn1*, *Nrxn2* i *Nrxn3*, od kojih je svaki reguliran α i β promotorima. Razlika između α i β neureksina je u njihovoj unutarstaničnoj domeni. β neureksini djeluju kao receptori za neuroligin te s njima su važni za formiranje sinaptičkog kontakta između dva neurona. Istraživanja na animalnim modelima koji su koristili transgenične miševе kojima je izbačen *Nrxn2 α* gen (engl. *knock-out*) utvrdila su povezanost ovog gena s pojavom simptoma vezanih za autizam. Takvi miševi pokazivali su poteškoće u socijalnoj interakciji, provodili su više vremena u kavezu umjesto istraživajući nove objekte te su pokazali znakove anksioznosti (Dachtler i sur., 2014).

B) Mutacije u genima koji kodiraju za ionske kanale

Ionski kanali su transmebranski proteini važni za održavanje aktivnosti neurona provođenjem akcijskog potencijala. Tri glavna ionska kanala povezana s razvojem ASD-a su natrijev kanal tipa 1 ($\text{Na}_v1.1$), L-tip Ca^{2+} kanala ovisnog o naponu ($\text{Ca}_v1.2$) i kalijevi kanali (Kir4.1 i BKCa^{2+}). Geni koji kodiraju za ove kanale su *SCN1A* ($\text{Na}_v1.1$), *CACNA1C* ($\text{Ca}_v1.2$), *KCNMA1* (BKCa^{2+}), i *KCNJ10* (Kir4.1). Mutacija u *SCN1A* genu koji kodira za alfa podjedinicu natrijevog kanala rezultira promjenjenom aktivnošću Na^+ kanala, oslabljenom signalizacijom u GABA sinapsama te abnormalnostima u ponašanju povezanim s ASD-om (Han i sur., 2012). Delecije u *CACNA1C*, genu koji kodira za $\alpha 1$ podjedinicu kalcijevog kanala, povezane su s nastankom razvojnih deficita, neuropsihijatrijskih simptoma i autizma (Kabir i sur., 2017).

Kalijevi kanali Kir4.1 i BKCa²⁺ nalaze se na neuronima i astrocitama. Kir4.1 je kanal kodiran genom *KCNJ10* koji se nalazi na kromosomu 1q22 i upravo njegova pogrešna (engl. *missense*) mutacija dovodi do zamjene aminokiselinskih ostataka, odnosno promjene strukture i funkcije proteina. Uz Kir4.1, još jedan kalijev kanal povezan s pojavom autizma je BKCa²⁺ koji je kodiran *KCNMA1* genom. Budući da ovi kanali imaju važnu ulogu u regulaciji funkcije neurona i sinaptičke plastičnosti, mutacije u njihovim genima rezultiraju razvojem intelektualnih poteškoća i smanjenom socijalnom interakcijom (Sicca i sur., 2011).

C) Mutacija u genima koji reguliraju formiranje sinapse

SHANK (engl. *SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3*) proteini su postsinaptički proteini koji povezuju neurotransmitterske receptore i ionske kanale s nizvodnim komponentama signalnih putova i aktinskim citoskeletom. Postoje tri gena koji kodiraju za SHANK proteine: *SHANK1*, *SHANK2* i *SHANK3*. Mutacije *SHANK3* gena su prve opisane i smatraju se najvažnijom SHANK mutacijom povezanom s autizmom. *De novo* mutacije koje se javljaju u genu *SHANK3* na kromosomu 22 mogu biti delecije, mutacije pomaka okvira čitanja i pogrešne mutacije. Studije na *knockout* miševima koji su imali izbačen *SHANK3* gen pokazala su promijenjena socijalna ponašanja, pojavu stereotipnih ponašanja i smanjen interes za socijalnu interakciju (Jiang i Ehlers, 2013). Dodatno, delecije egzona 1-9 ili 1-17 egzona su pronađene u pacijenata koji su imali izraženo ozbiljno kašnjenje u razvoju govornih vještina te koji su pokazivali znakove intelektualne zaostalosti (Bonaglia i sur., 2011).

1.2.3. DRUGI ČIMBENICI KOJI DOPRINOSE RAZVOJU ASD

Iako je ASD genski poremećaj koji uključuje višestruke mutacije različitih gena, razni okolišni čimbenici doprinose razvoju bolesti. Čimbenici rizika mogu se podijeliti na prenatalne, perinatalne i postnatalne. Izloženost fetusa prenatalnim čimbenicima dovodi do otežanog neurorazvoja djeteta, što je jedan od glavnih uzroka ASD-a. *In utero* izloženost fetusa infekcijama kao što su gripa, rubeola i citomegalovirus povećava rizik od razvoja ASD u novorođenčadi. Infekcije majke u trudnoći utječu na poremećaj imunosnog sustava djeteta s obzirom da je placenta najvažniji izvor matičnih stanica za fetus. Nedostaci Zn²⁺, vitamina D i abnormalne razine melatonina u majke također su povezani s razvojem simptoma autizma. S obzirom da su razni metalni ioni tijekom trudnoće bitni za pravilno sazrijevanje neurona i

funkcioniranje mozga, njihov nedostatak može dovesti do kognitivnih oštećenja djeteta. Nedostatak cinka utječe na smanjenu funkciju enzima koji zahtijevaju Zn^{2+} kao kofaktor, što se može povezati s disfunkcijom mozga i poteškoćama u učenju i pamćenju (Takeda, 2001). Dodatno, poznato je da djeca s autizmom imaju problema sa spavanjem koja se očituju produljenim vremenom zasnivanja i povećanom učestalošću buđenja. Abnormalnosti u cirkadijalnom ritmu oboljelih mogu se pojaviti kao rezultat mutacije u genima koji kodiraju za enzime uključene u sintezu melatonina (Rossignol i Frye, 2011). Nedostatak Zn^{2+} ili majčin stres mogu utjecati na sintezu melatonina i dovesti do njegovog deficita te se upravo zato smatraju čimbenicima rizika za razvoj bolesti.

Starija životna dob roditelja prilikom začeća također je jedan od čimbenika rizika povezan s razvojem autizma. Procjenjuje se da je rizik od razvoja bolesti bio je 5,75 puta veći kod djece rođene od očeva koji imaju više od 40 godina u usporedbi s djecom rođenom od očeva mlađih od 30 godina (Reichenberg i sur., 2006).

Perinatalni čimbenici povezani s ASD uključuju nisku porođajnu težinu, prerano rođenje, hipoksiju i perinatalnu asfiksiju (Sanchack i Thomas, 2016).

Postnatalna izloženost teškim metalima poput žive, kadmija i nikla dovodi do modifikacija u metilaciji i acetilaciji DNA. Izlaganje ovim tvarima rezultira povećanim stvaranjem reaktivnih kisikovih spojeva (engl. *reactive oxygen species, ROS*) odgovornih za oksidativno oštećenje DNA, što dovodi do povećane vjerovatnosti mutacija (Gorini i sur., 2014).

1.2.4. ULOGA IMUNOSNOG SUSTAVA

Poznato je da promijenjeni imunološki procesi u mozgu direktno vode ometanju neurorazvojnih procesa i disfunkciji neurona, što za posljedicu može imati razvoj bolesti. S obzirom da je u mozgu oboljelih prisutna konstantna neuropala, predmet brojnih istraživanja postali su poremećaji u funkciji astrocita i mikroglia stanica.

Mikroglia su stanice imunosnog sustava porijeklom iz koštane srži i čine ukupno 50 % volumena moždanog tkiva. Odgovorne su za proces fagocitoze unutar SŽS i tako štite mozak od infekcija i oštećenja. Osim citotoksične uloge, imaju ulogu i u sinaptogenezi i sekreciji određenih neuroprotektivnih faktora (Zeidán-Chuliá i sur., 2014). Promijenjena aktivnost mikroglije pokreće otpuštanje raznih upalnih citokina i kemokina poput IL-6, IL-12 i TNF- α , što rezultira prekomjernom proizvodnjom dušikovih i kisikovih reaktivnih specija. Mijenja se

sinaptička plastičnost i javljaju se promjene u ponašanju povezane s ASD-om, kao što su ponavljajuća ponašanja i abnormalne socijalne interakcije.

Astroцити, zvjezdaste stanice živčanog sustava, također imaju ulogu u patofiziologiji autizma. Odgovorni su za sinaptogenezu, migraciju neurona, regulaciju krvno-moždane barijere i kontrolu neurotransmitera u sinaptičkoj pukotini. Iz tog razloga, svaka promjena u funkciji ili broju astrocita bi mogla pridonijeti oštećenju plastičnosti koje se javlja u bolesnika s ASD (Vakilzadeh i sur., 2023). Aktivacija astrocita može biti neurotoksična, poticanjem upalnih odgovora i oštećenja tkiva, ili neuroprotektivna promicanjem preživljavanja neurona i popravka tkiva. Proupalni astroцити izlučuju proupalne faktore, kao što su tumorski faktor nekroze α (TNF α) i dušikov oksid (NO), dok neuroprotektivni astroцити smanjuju neuroupalu. Prekomjerna neuroupala s povećanom aktivnošću reaktivnih astrocita i proupalnih citokina prisutna je kod pacijenata s ASD-om. Zbog navedenih funkcija astrocita pretpostavlja se da imaju važnu ulogu u patofiziologiji autizma, no potrebna su dodatna istraživanja.

1.3. KLINIČKA SLIKA

Iako su zbog različite etiologije velike razlike u kliničkom fenotipu poremećaja iz spektra autizma, kod svih su prisutna slična dominantna stereotipna ponašanja i poremećaji verbalne komunikacije. Uobičajeni rani znakovi i simptomi ASD-a u prve dvije godine života djeteta uključuju nikakvu ili ograničenu upotrebu gesta u komunikaciji, nezainteresiranost za okolinu, nedostatak maštovite igre i neodazivanje na vlastito ime. Javljaju se i stereotipni pokreti kao što su mahanje rukama, hodanje na prstima i pucketanje prstima ruke. Već od dojenačke dobi primjećuje se neobično ponašanje u kojem dijete ne reagira na predmete i ljude u svojoj okolini. Djeca s autizmom vrlo često imaju potrebu za ustaljenom rutinom te svaka promjena rasporeda dovodi do njihove uzrujanosti i ekstremnog stresa. Od rane dobi prisutan je i poremećaj pažnje koji im onemogućava normalno praćenje obrazovnih i odgojnih programa. Zakašnjeli i promijenjen razvoj govora, kao i ponavljanje riječi koje su čuli u okolini su još neki od simptoma. Komorbiditeti koji se obično javljaju kod ASD-a su raznoliki, a uključuju poremećaje raspoloženja (depresiju i bipolarni poremećaj), anksiozne poremećaje, opsesivno-kompulzivni poremećaj, poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću (ADHD), epilepsiju i nesanicu (Lord i sur., 2018).

Osobe s ASD-om uvelike se razlikuju u kognitivnim sposobnostima koje variraju od teških intelektualnih poteškoća do vrlo visoke inteligencije, pri čemu se pojedinci u tim ekstremima razlikuju u ishodima bolesti. Oboljele osobe s niskim neverbalnim IQ-om u usporedbi s onima s većim kognitivnim sposobnostima, pokazuju povećana ponavljajuća ponašanja i veće socijalno-komunikacijske poteškoće.

1.4. DIJAGNOSTIKA

Prema Dijagnostičkom i statističkom priručniku za duševne poremećaje (DSM-5) iz 2013. godine, veći broj poremećaja svrstan je u jednu kategoriju pod nazivom „Poremećaji iz spektra autizma“, koji su karakterizirani poremećajima koji se mogu podijeliti u dvije kategorije: poremećaji u socijalnoj komunikaciji i interakciji te poremećaji normalnih obrazaca ponašanja (American Psychiatric Association, 2013). Kako bi se dijagnosticirao poremećaj, navedeni simptomi moraju biti prisutni u ranom razvojnem periodu i uzrokovati oštećenje u socijalnom ili radnom funkcioniranju. Također, u pacijenta moraju biti prisutna najmanje tri simptoma iz kategorije socijalne komunikacije te najmanje dva simptoma iz kategorije ponavljajućih ponašanja (Lord i sur., 2018). Uz DSM-5 dijagnostičke kriterije razvijen je niz upitnika, intervjua i opservacijskih protokola kojima je cilj što preciznije i ranije postaviti dijagnozu u djeteta kako bi se što prije počelo s intervencijom. Obavljanje probira u vrlo mladoj životnoj dobi (9 ili 12 mjeseci) može dovesti do lažno pozitivnih rezultata jer je niz ponavljajućih ponašanja prisutan i u djece urednog razvoja te starosti, stoga je optimalna dob za provođenje probira 18-30 mjeseci starosti djeteta. Procjena bi trebala uključivati sveobuhvatan pristup od strane multidisciplinarnog tima. Brojna su istraživanja pokazala da surađivanje roditelja s ostatkom tima tijekom procjene i intervencije dovodi do najboljih rezultata. Kada vode svoje dijete na procjenu, roditelji mogu donijeti osobne bilješke, poput popisa riječi koje dijete izgovara ili nekih specifičnih problema, videozapisa svog djeteta kod kuće i dokumentaciju drugih stručnjaka. Tijekom probira, prvo bi se trebala isključiti stanja koja oponašaju ASD, identificirati prisutni komorbiditeti i odrediti stupanj mogućnosti funkcioniranja djeteta. Evaluacija bi trebala uključivati procjenu vještina socijalne komunikacije i ograničenih, ponavljajućih ponašanja s obzirom da su to dvije glavne skupine prisutnih poremećaja. Dijagnoza se na kraju mora potvrditi pomoću DSM-5 kriterija

za ASD. Velik problem u dijagnozi ASD predstavlja subjektivnost prilikom interpretacije dijagnostičkih kriterija i rezultata.

Evaluacija na poremećaje iz spektra autizma se u Republici Hrvatskoj provodi u dva koraka koje provodi liječnik primarne zdravstvene zaštite. Prvi korak se odvija u terminu prvog docjepljivanja djeteta i provodi se na svoj djeci od 18 mjeseci starosti. Drugi korak evaluacije se provodi samo na djeci izdvojenoj prvim korakom i odvija se kad dijete napuni 24 mjeseca. Djeca koja u tom koraku ostvare pozitivan rezultat upućuju se na neki od dijagnostičkih postupaka (Nacionalni okvir za probir i dijagnostiku poremećaja iz spektra autizma u djece dobi 0-7 godina u RH, 2018). Postupci koji se koriste za dijagnozu poremećaja iz spektra autizma su sljedeći:

A) Dijagnostički intervju za autizam (engl. *The Autism Diagnostic Interview-Revised, ADI-R*) smatra se zlatnim standardom među dijagnostičkim mogućnostima. ADI je izvorno razvijen 1989. godine kao alat za istraživanje dijagnoze autizma u SAD-u. Intervju je bio usmjeren na istraživanje ponašanja odraslih ili djece starije od pet godina (Matson i sur., 2007). Godine 1994. ADI je dopunjen i prilagođen te je tako nastao ADI-R koji se može koristiti za procjenu djece starije od 2 godine, iako je najučinkovitiji za djecu stariju od 4 godine. Sastoji se od 93 pitanja koja su osmišljena kako bi prepoznala probleme u komunikacijskim i jezičnim vještinama (razvoj govora djeteta i trenutne sposobnosti održavanja razgovora), probleme socijalne interakcije (kako pokazuje ili tumači emocionalne reakcije) te probleme s ponavljajućim ponašanjima. Ocjenjuje se sa skalom 0-3, gdje 0 označava izostajanje pojedinog simptoma dok 3 označava ekstremno oštećenje ponašanja (Lord i sur., 1994). Intervju se provodi 2 do 3 sata. Iako se pokazalo da je ADI-R vrlo učinkovit kod starije djece, mnoge su studije pokazale da je manje pouzdan kada se koristi za dijagnosticiranje u djece mlađe od četiri godine (Frigaux i sur., 2019). Iz tog se razloga ADI-R skoro nikad ne koristi kao jedini dijagnostički alat.

B) Opservacijski protokol za dijagnostiku autizma (engl. *Autism Diagnostic Observation Schedule, ADOS*) najčešće se koristi u kombinaciji s ADI-R alatom jer se međusobno nadopunjuju. ADOS uglavnom provode dva stručnjaka od kojih je jedan uključen u igru i razne aktivnosti s djetetom kojima je cilj procjena stupnja razvijenosti socijalne interakcije i komunikacije, dok drugi stručnjak pritom bilježi rezultate. Sastoji se od 4 modula i trajanje

ADOS-a je 40-60 minuta po modulu. Modul 1 prikladan je za djecu stariju od 31 mjesec koja imaju vrlo malu sposobnost govora. Modul 2 koristi se kod djece mlađe od 6 godina koje govore u frazama, no još nisu u potpunosti razvile jezične sposobnosti. Modul 3 prikladan je za djecu ili adolescente s razvijenim jezičnim sposobnostima, a modul 4 se upotrebljava kod starijih adolescenata i odraslih te se u njemu veća pozornost pridaje verbalnim odgovorima na pitanja u odnosu na neverbalne radnje opažene tijekom igre (McCrimmon i sur., 2013).

C) Ljestvica za procjenu dječjeg autizma, drugo izdanje (engl. *Childhood Autism Rating Scale Second Edition, CARS-2*) poboljšana je verzija prvotne CARS verzije. Izvorni CARS, sada preimenovan u CARS2-ST (*CARS-2 Standard Form*), vrlo je koristan kada se koristi u osoba s nižim intelektualnim sposobnostima, no istraživanja su pokazala da ima poteškoće u identificiranju pojedinaca na višem kraju IQ spektra. Iz tog razloga razvijen je CARS2-HF (*CARS-2 High functioning*), zasebna ljestvica ocjenjivanja koja se koristi u pojedinaca starijih od 6 godina i s IQ vrijednostima većim od 80 (CHOP Research Institute, 2020). Ljestvica se sastoji od 14 kategorija koje promatrač ocjenjuje bodovima od 1 do 4 nakon izravnog promatranja ponašanja djeteta ili nakon pregleda CARS-2 upitnika kojeg rješavaju roditelji. Maksimalan zbroj bodova iznosi 60, a granična vrijednost za dijagnozu autizma je 30. Raspon vrijednosti od 30 do 37 označava blag do srednje jak stupanj autizma, dok zbroj bodova veći od 38 upućuje na teški stupanj autizma.

D) Modificirani upitnik za autizam kod djece (engl. *The Modified Checklist for Autism in Toddlers, M-CHAT*) nova je verzija CHAT-a. CHAT je alat za probir namijenjen općoj populaciji u dobi od 18 mjeseci. Sastoji se od devet kategorija roditeljskih izvješća i pet kategorija u kojima se promatra djetetovo ponašanje. M-CHAT upitnik sastoji se od 20 pitanja na koja roditelj odgovara odgovorima „da“ ili „ne“ i strukturiranog intervjua koji se provodi ako dijete primjenom upitnika postigne rezultat koji ukazuje na umjereni rizik od ASD. Ako je ukupan rezultat između 0 i 2 boda prisutan je nizak rizik od autizma, dok rezultat od 3 do 7 bodova ukazuje na umjeren rizik od ASD te je potrebno provesti popratni intervju kako bi se prikupile dodatne informacije. Ako rezultat intervjua iznosi između 8 i maksimalnih 20 bodova, nije potrebno provesti dodatni intervju već dijete odmah uputiti na evaluaciju za ranu intervenciju. M-CHAT je namijenjen probiru djece između 16 i 30 mjeseci starosti i ima vrlo visoku osjetljivost. Iz tog razloga moguća je pojava lažno pozitivnih

rezultata, čiji se broj nastoji smanjiti provedbom naknadnog strukturiranog intervjua s roditeljima (Dumont-Mathieu i Fein, 2005).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Poremećaji iz spektra autizma (engl. *autism spectrum disorder*, ASD) su heterogena skupina poremećaja karakteriziranih različitim kliničkim fenotipovima, koji se javljaju u ranoj dobi i utječu na daljnji razvoj i funkcioniranje osobe. Prevalencija ASD-a raste u svijetu, što je vjerojatno povezano s promjenama u dijagnostičkim kriterijima, boljim probirom pacijenata, dostupnijim dijagnostičkim alatima te povećanom svijesti šire javnosti. Iako su veliki napretci postignuti u razumijevanju molekularne i multigeneske etiologije te međudjelovanja okoliša i genetike, liječenje ASD-a i danas predstavlja velik izazov. Još uvijek ne postoji terapija koja bi imala utjecaj na tijek bolesti, dok i kod lijekova koji se koriste za liječenje simptoma postoji malo dokaza da zadovoljavajuće ublažavaju osnovne simptome bolesti. Upravo iz tog razloga, cilj ovog preglednog rada je dati sustavan pregled farmakoloških svojstava lijekova koji se koriste za simptomatsku terapiju autizma, kao i potencijalnih lijekova u razvoju.

3. MATERIJALI I METODE

Za izradu ovog diplomskog rada pregledana je i analizirana znanstvena i stručna literatura iz područja medicine i farmacije. Pretraživane su bibliografske baze podataka PubMed, Web of Science i Cochrane. Pregledane su i neke relevantne mrežne stranice kao što su Unicef, Svjetska zdravstvena organizacija i Savez udruga za autizam Hrvatske. Tijekom pretraživanja baza korištene su sljedeće ključne riječi i njihove kombinacije: *autism spectrum disorder, autism, diagnosis, autism etiology, pharmacology, pervasive developmental disorder, therapy, non-pharmalogical treatment, epidemiology, medications, bihevioral therapy.*

4. REZULTATI

4.1. FARMAKOLOŠKI PRISTUP

Iako postoji malo dokaza da bilo koji lijek pouzdano ublažava osnovne simptome autizma, poput deficita u socijalnoj interakciji i stereotipnih ponašanja, većina autističnih pacijenata prima neki oblik farmakoterapije, koja je uglavnom propisana *off-label*, s primarnim terapijskim ciljem poboljšanja ponašanja koja ometaju bihevioralne terapije i normalno funkcioniranje. Nekoliko farmakoloških lijekova moglo bi biti učinkovito u smanjenju različitih simptoma, kao što su nepažnja, hiperaktivnost, tjeskoba, poremećaji spavanja, razdražljivost, agresija i samoozljeđivanje. Načela koja se koriste za farmakološko liječenje ista su za djecu s ASD-om kao i za one s normalnim razvojem. Međutim, liječnici koji propisuju lijekove trebaju imati na umu da su djeca s ASD-om osjetljivija na učinke lijekova i veća je vjerojatnost da će imati nuspojave u odnosu na djecu bez ASD-a. Stoga farmakološko liječenje treba započeti nižim dozama i sporije ih prilagođavati. Prije nego što pacijent započne terapiju, liječnik koji propisuje lijek treba procijeniti potencijalne rizike pribavljanjem kompletne anamneze bolesti, obiteljske anamneze te obavljanjem fizičkog pregleda pacijenta (Goel i sur., 2018).

4.1.1. ANTIPSIHOTICI

Antipsihotici su lijekovi koji djeluju antagonistički na D2 dopaminske receptore zbog čega se koriste u liječenju psihoza. U usporedbi s prvom generacijom antipsihotika, atipični antipsihotici djeluju i kao antagonisti serotoninskih 5-HT_{2A} receptora. Zbog neselektivnosti u djelovanju na različite podtipove receptora, atipični antipsihotici uravnoteženije moduliraju dopaminergičku neurotransmisiju i imaju bolji profil nuspojava. Iako im je rizik od razvoja ekstrapirimidalnog sindroma manji nego u tipičnih antipsihotika, atipični antipsihotici izazivaju metaboličke nuspojave, kao što su povećanje tjelesne težine, hiperkolesterolemija i inzulinska rezistencija (Persico i sur., 2021). Zbog djelovanja na dopaminergički sustav, antipsihotici su postali meta brojnih istraživanja u terapiji autizma. Atipični antipsihotici u usporedbi s drugim lijekovima do sada su pokazali najbolje dokaze za liječenje razdražljivosti kod ASD-a. Trenutno su dva antipsihotika odobrena za liječenje razdražljivosti u autističnoj populaciji: risperidon i aripiprazol (Blankenship i sur., 2010).

Risperidon djeluje kao antagonist D2 dopaminskih, 5-HT₂ serotoninskih i α ₂-adrenergičkih receptora. Njegova uporaba u pacijenata s ASD-om bila je predmet brojnih istraživanja. U

dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju (Pandina i sur., 2007), risperidon kod mladih u dobi od 5 do 16 godina s ASD-om pokazao je smanjenje razdražljivosti od preko 50 % na ljestvici razdražljivosti (engl. *Aberrant Behavior Checklist, ABC-I*).

Aripiprazol, drugi antipsihotik odobren za liječenje razdražljivosti kod djece u dobi od 6 do 17 godina, pokazao je značajno bolje rezultate na ljestvici ABC-I u usporedbi s placebom u dvije velike, randomizirane, placebo kontrolirane studije. Ispitanici su bili nasumično odabrani da primaju aripiprazol od 5, 10 ili 15 mg dnevno ili placebo tijekom 8 tjedana. Sve skupine koje su primale aripiprazol pokazale su značajno veće poboljšanje u usporedbi s placebom u 8. tjednu. Uočilo se i da nije bilo statistički značajne razlike u djelotvornosti između skupina koje su primale aripiprazol od 5, 10 i 15 mg (Marcus i sur., 2009).

Oba lijeka imaju sličan profil nuspojava, a koji uključuje umor, povećan apetit, povećanje tjelesne težine, sedaciju, hiperprolaktinemiju, hiperinzulinemiju, dislipidemiju, rjeđe nemir i akatiziju (Aishworiya i sur., 2022).

S obzirom na metaboličke rizike, preporučuje se pacijentima kojima su propisani atipični antipsihotici praćenje lipida i glukoze natašte na početku i tri mjeseca nakon početka liječenja, te zatim jednom godišnje. Težinu treba procijeniti prije početka terapije, nakon 4, 8 i 12 tjedana, a zatim jednom svaka tri mjeseca.

4.1.2. SELEKTIVNI INHIBITORI PONOVNE POHRANE SEROTONINA (SIPPS)

Ova skupina lijekova bila je zanimljiva istraživačima zbog spoznaje da je u cerebrospinalnoj tekućini osoba s autizmom smanjena razina serotonina. SIPPS su moćni blokatori ponovne pohrane serotonina u presinaptičkom neuronu i stoga bi mogli potencijalno preokrenuti serotoninergičku disregulaciju dokazanu kod mnogih pacijenata s ASD-om (Aishworiya i sur., 2022). Dodatno, glavni simptomi ASD-a, kao što su ponavljajuća ponašanja dobro reagiraju na SIPPS i klomipramin kada su dio terapije opsesivno-kompulzivnog poremećaja u djece. Do danas su tri SIPPS-a dobila odobrenje u Europi za primjenu u pedijatrijskoj populaciji: fluoksetin za umjerene do ozbiljne velike depresivne epizode djece starije od 8 godina te sertralin i fluvoksamin za opsesivno-kompulzivni poremećaj djece starije od 6 i 8 godina. Fluoksetin i fluvoksamin su najviše ispitivani u populaciji s ASD. Hollander i

suradnici su 2004. godine proveli osmotjedno dvostruko slijepo, placebom kontrolirano istraživanje u kojem je sudjelovalo 45 djece i adolescenata s ASD-om. Praćeni parametri uključivali su promjene u ponavljajućim ponašanjima te sveukupno ponašanje sudionika. Uočeno je da je niska doza tekućeg fluoksetina (srednja doza: $9,9 \pm 4,35$ mg/dan) bila učinkovitija u odnosu na placebo u liječenju ponavljajućih ponašanja. Neke od nuspojava koje su se javile prilikom istraživanja uključivale su pojačanu agitaciju i hiperaktivnost te poremećaje spavanja.

Fluvoksamin je pokazao slične učinke kao fluoksetin kod ASD-a (Hollander i sur., 2005). U kliničkom ispitivanju, utvrđeno je da se fluvoksamin dobro podnosi kod odraslih osoba s ASD-om te da poboljšava kompulzivna, ponavljajuća ponašanja i agresiju. Ovi rezultati potaknuli su interes za ispitivanjem potencijalne učinkovitosti fluvoksamina u djece i adolescenata s ASD-om. Prvo istraživanje koji je uključivalo 34 djece i adolescenata s ASD-om u dobi 5-18 godina pokazalo je da je fluvoksamin minimalno učinkovit i da se slabo podnosi u ovoj dobnoj skupini (McDougle i sur., 2000). Važno je napomenuti da je početna doza u ovoj studiji bila 50 mg/dan, što je previsoko za pedijatrijsku populaciju. Kasnija studija je pokazala da većina djece s ASD-om odgovara pozitivno na niže doze (1,0-1,5 mg/kg/dan) fluvoksamina, ali nuspojave su i dalje bile česte i uključivale nesanicu, agresivnost, povećan apetit, razdražljivost te smanjenu koncentraciju (Sugie i sur., 2005).

Odgovor na SIPPS je vrlo različit i varira od izostajanja učinkovitosti i pogoršanja simptoma do poboljšanja ponavljajućih ponašanja i smanjenja razdražljivosti. Optimalne doze su vrlo različite, a dob predstavlja važan čimbenik koji utječe na učinkovitost lijeka i njegove nuspojave, s obzirom da adolescenti i odrasle osobe imaju bolju podnošljivost ovih lijekova u odnosu na djecu.

Cochrane pregled 9 kontroliranih randomiziranih studija na ukupno 320 ispitanika s ASD iz 2013. godine zaključio je da nema dokaza koji podupiru upotrebu serotonergičkih lijekova kod djece, dok postoje podaci koji podupiru njihovu upotrebu kod odraslih, posebno za ponavljajuća ponašanja (Williams i sur., 2013.) Čini se da se fluoksetin najbolje podnosi od serotonergičkih lijekova, ali treba napomenuti da nije bilo usporedbi fluoksetina s drugim lijekovima.

4.1.3. TRICIKLIČKI ANTIDEPRESIVI

Triciklički antidepresivi (TCA) koriste se u liječenju teške depresije. Inhibiraju ponovnu pohranu serotonina i noradrenalina u presinaptičkom neuronu te blokiraju druge receptore (primjerice, histaminske, alfa-adrenergičke) na koje se vežu neselektivno zbog čega se javljaju brojne nuspojave. Antidepresivi se propisuju za liječenje niza psihijatrijskih poremećaja u djece i adolescenata, no još uvijek postoje kontroverze oko toga trebaju li se koristiti u populaciji s ASD-om. Lijekovi koji su bili meta istraživanja u nekoliko starijih kliničkih studija su klomipramin, tianeptin i dezipramin.

Klomipramin je inhibitor ponovne pohrane noradrenalina i serotonina u presinaptičkom neuronu (pokazuje veću selektivnost prema serotoninском transporteru). Osim toga, blokator je i $\alpha 1$ adrenergičkih i nekih serotoninских receptora. Indiciran je se za liječenje depresije, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, ali i mnogih drugih stanja kao što je neuropatska bol te profilaksa migrene. U meta analizi Boaden i suradnici uzeli su u obzir dvije studije učinkovitosti klomipramina na simptome ASD. Oba ispitivanja bila su mala, broj sudionika varirao je između 12 i 32. Jedno od ispitivanja uključivalo je djecu i mlađe odrasle osobe, dok je drugo uključivalo samo djecu. Dokazi o utjecaju klomipramina u navedene dvije studije bili su različiti. Tako je pokazano djelomično poboljšanje simptoma autizma, agresije i simptoma karakterističnih za opsesivno-kompulzivni poremećaj, no različiti su dokazi o učinkovitosti smanjenja hiperaktivnosti u navedenim studijama. U drugoj studiji, klomipramin je uzokovao pogoršanje iritabilnosti i sedaciju. Primjena klomipramina uzrokovala je antikolinergičke nuspojave (suha usta, vrtoglavica i konstipacija). Također, uočeno je da su djeca puno sklonija nuspojavama u usporedbi s mladim odraslim osobama. Unatoč tome, neki pacijenti s ASD-om mogu imati koristi od klomipramina, koji je općenito siguran i dobro podnošljiv lijek. Iz tog razloga klomipramin je do danas lijek drugog izbora, posebno za smanjenje ponavljajućih ponašanja kod ASD-a i za simptome opsesivno kompulzivnog poremećaja kod adolescenata i mladih odraslih osoba.

Tianeptin je triciklički antidepresiv indiciran za liječenje bolesnika s blagom, umjerenom ili teškom depresijom. Karakterizira ga niža incidencija nuspojava u odnosu na ostale antidepresive. Utvrđeno je da tianeptin ima značajan učinak na poboljšanje neadekvatnog govora i povećanja učestalosti kontakta očima kod djece s ASD-om. Glavna nuspojava bilo je značajno povećanje pospanosti i smanjenje aktivnosti ispitanika (Hurwitz i sur., 2012).

Dezipramin je indiciran za liječenje depresije i neuropatske boli. Gordon i suradnici su 1992. godine proveli istraživanje kako bi objasnili učinak klomipramina i dezipramina na stereotipna ponašanja kod autizma. Istraživanje je uključivalo sedam ispitanika u dobi od 6 do 18 godina na kojima je provedeno dvostruko slijepo ispitivanje lijekova u trajanju od 10 tjedana, nakon čega je slijedila dvotjedna jednostruko slijepa placebo faza. U usporedbi s klomipraminom, dezipramin je ostvario slabije učinke u smanjenju agresije i ponavljajućih, kompulzivnih ponašanja. Bolja učinkovitost bila im je u smanjenju simptoma hiperaktivnosti u odnosu na placebo.

Iako su mnogi antidepresivi proučavani u placebo kontroliranim istraživanjima, malo njih dovodi do značajnog poboljšanja simptoma. Stoga su potrebna dodatna ispitivanja kako bi se povećao broj terapijskih opcija dostupnih u liječenju agresije i hiperaktivnosti kod autizma.

4.1.4. AGONISTI I ANTAGONISTI GLUTAMATA

Glutamat je važan ekscitacijski neurotransmiter za razvoj mozga u njegovim ranim fazama, djelovanjem na glija stanice, koje su uključene u migraciju, diferencijaciju, i razvoj neurona. Sve više dokaza pokazuje da je disfunkcija NMDA receptora (NMDAR) u ekscitatornim sinapsama, bilo da se radi o njenom povećanju ili smanjenju, povezana s ASD-om. U prilog tome, genske varijacije povezane s ASD-om nalaze se i u genima koji kodiraju NMDAR podjedinice. Stoga, farmakološko pojačanje ili smanjenje NMDAR funkcije može ublažiti simptome ASD-a kod ljudi, što podržavaju i rezultati na životinjama (Lee i sur., 2015).

Amantadin je antiparkinsonik koji ublažava ukočenost i tremor u pacijenata s Parkinsonovom bolešću svojim antagonističkim djelovanjem na glutamatne receptore. U kontroliranom kliničkom ispitivanju, amantadin je pokazao poboljšane učinke na hiperaktivno ponašanje i poremećen govor kod djece (King i sur., 2001). Nuspojave tijekom primjene lijeka uključivale su anksioznost, agitaciju i poremećaje spavanja.

Memantin je antagonist umjerenog afiniteta prema glutamatnim NMDA receptorima te na taj način blokira utjecaj glutamata na stanice. Indiciran je za liječenje bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću. Klinička uporaba memantina u liječenju osoba s ASD-om pokazala je terapijski napredak u pamćenju, hiperaktivnosti, razdražljivosti, jeziku i

društvenom ponašanju. Pokazalo se da je memantin imao značajniji učinak na poboljšanje jezičnih sposobnosti u djece s dijagnozom neodređenog pervazivnog razvojnog poremećaja u odnosu na djecu dijagnosticiranu s autizmom, iako se u oba slučaja vidjelo značajno poboljšanje (Chez i sur., 2007).

Provedeno je i nekoliko studija na manjem broju oboljelih s ASD-om u kojima je ispitivana učinkovitost i sigurnost različitih modulatora NMDA, AMPA i metabotropnih glutamatnih receptora, primjerice s D-cikloserinom (parcijalni agonist NMDA receptora). Rezultati su vrlo skromni te ne podržavaju primjenu modulatora glutamatnih receptora, bez dodatnih istraživanja na većem broju ispitanika u dobro dizajniranim kliničkim protokolima (Howes i sur., 2018).

4.1.5. PSIHOSTIMULANSI

Mnoga autistična djeca i adolescenti imaju izražene simptome nepažnje, hiperaktivnosti i impulzivnosti. Procjenjuje se da je postotak djece i adolescenata koji uz ASD imaju i dijagnosticiran poremećaj pažnje s hiperaktivnosti (engl. *attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD) od 14 do 33 %, što podrazumijeva da većina djece s ASD-om prima terapiju za liječenje ADHD-a. Farmakoterapija ADHD-a posebno je važna u liječenju djece s autizmom jer neliječeni ADHD može negativno utjecati na socijalnu prilagodbu djeteta i smanjiti učinkovitost bihevioralnih intervencija.

Metilfenidat je psihostimulans indiciran za terapiju ADHD-a. Smatra se da je inhibitor ponovne pohrane dopamina, a u manjoj mjeri i noradrenalina u presinaptičkom neuronu u prefrontalnom korteksu. Ovaj psihostimulans također je učinkovit kod simptoma koji su povezani s ASD-om, međutim njegova je učinkovitost nešto manja u usporedbi s terapijom idiopatskog ADHD-a. Širok raspon odgovora na metilfenidat vjerojatno je posljedica veće neurobiološke heterogenosti ASD-a u usporedbi s idiopatskim ADHD-om. Provedena je šestotjedna studija o učinkovitosti metilfenidata s produljenim oslobađanjem (ER-MPH) na simptome ASD-a u koju su bila uključena djeca 5-17 godina starosti. U ovom istraživanju, djeca s ASD-om i ADHD-om pokazala su smanjenje simptoma ADHD-a, bez obzira na dozu MPH koja im je dodijeljena (0,29 mg/kg ili 0,5 mg/kg). Zabilježeno je poboljšanje u nekim komponentama socijalne interakcije, emocionalne samoregulacije, impulzivnosti i

hipeaktivnosti, no nije bilo značajne koristi u smanjenju osnovnih simptoma autizma, kao što su ponavljajuća ponašanja. Najčešće nuspojave bile su razdražljivost, gubitak apetita, nesаница i emocionalni ispadi (Kim i sur., 2017).

Atomoksetin (ATX) je selektivni inhibitor ponovne pohrane noradrenalina koji se koristi u liječenju ADHD-a djece starije od 6 godina i odraslih. U randomiziranim kliničkim ispitivanjima utvrđeno je da je ATX smanjio hiperaktivnost i impulzivnost nakon prvih 2-3 tjedna liječenja. Zabilježena su poboljšanja i u stereotipnim ponašanjima i nepravilnom govoru djece s ASD-om. Nuspojave su bile obično podnošljive i uključivale su mučninu, smanjen apetit i umor (Harfterkamp i sur., 2012).

4.1.6. AGONISTI α_2 ADRENERGIČKIH RECEPTORA

Pokazalo se da oralna ili transdermalna primjena selektivnog središnje djelujućeg α_2 adrenergičkog agonista poboljšava nestabilnost raspoloženja, hiperaktivno ponašanje, agresivnost i nervozu kod osoba s ASD-om. Lijekovi koji su bili najčešće predmet istraživanja su klonidin i gvanfacin. Međutim, studije s α_2 -agonistima u ASD-u su ograničene i ispitivane na malom broju pacijenata.

Klonidin je lijek koji se koristi za liječenje hipertenzije, anksioznih poremećaja te ADHD-a djece starije od 6 godina. U randomiziranim kliničkim ispitivanjima pokazalo se da primjena transdermalnog klonidina dovodi do poboljšanja simptoma hiperaktivnosti, impulzivnosti i iritabilnosti. Klonidin koji se uzima navečer također može biti koristan za poboljšanje kvalitete sna i kontrolu noćnih buđenja. Doziranje u većini studija kreće se od 0,1 do 0,2 mg/dan, a nuspojave uključuju prolaznu sedaciju i umor, hipotenziju i depresiju s povećanom razdražljivošću (Fankhauser i sur., 1992; Jaselskis i sur., 1992).

Gvanfacin je u Hrvatskoj indiciran za liječenje ADHD-a u djece i adolescenata u dobi 6-17 godina. Utvrđeno je da se gvanfacin dobro podnosi i da je učinkovit u smanjenju simptoma hiperaktivnosti i nepažnje kod djece s ASD-om. U randomiziranim placebo kontroliranim ispitivanjima gvanfacin se pokazao učinkovitijim u odnosu na placebo. Doze su se kretale između 0,25 i 9 mg/dan, s 2-3 mg/dan u podijeljenim dozama kao najčešćim rasporedom doziranja. Nuspojave, obično prolazne i ovisne o dozi, su uključivale razdražljivost, sedaciju,

umor, poremećaje sna, zatvor, glavobolju i noćno mokrenje. Zabilježeno je poboljšanje stereotipnih ponašanja, nepravilnog govora, hiperaktivnosti i agresivnosti u 50 % sudionika od kojih većina prethodno nije postigla željen odgovor na metilfenidat. Ovi rezultati upućuju na to da gvanfacin može biti alternativa metilfenidatu za terapiju djece s ASD-om koji pokazuju simptome ADHD-a, osobito za one koji ne pokazuju pozitivan odgovor na metilfenidat i ne podnose nuspojave psihostimulansa (Politte i sur., 2018).

4.1.7. INHIBITORI ACETILKOLINESTERAZE

Disfunkcija moždane kolinergičke neurotransmisije opisana je kod nekoliko pacijenata s dijagnozom ASD-a. Iz tog razloga inhibitori acetilkolinesteraze kao što su rivastigmin, donepezil i galantamin su u mnogim studijama ispitivani u svrhu terapije djece s ASD-om.

Primjena rivastigmina u djece s ASD-om značajno je ublažila cjelokupno autistično ponašanje, no zabilježene su razne nuspojave koje su uključivale mučninu, proljev, hiperaktivnost i razdražljivost (Eissa i sur., 2018).

Istraživanje učinkovitosti donepezila provedeno je na djeci i adolescentima 9-17 godina starosti. Studija je započeta s inicijalnom dozom od 2,5 mg dnevno tijekom 1. tjedna te dodatnim povećavanjem doze za 2,5 mg tjedno do postizanja doze od 10 mg/dan. Donepezil je značajno smanjio razdražljivost i hiperaktivnost djece s ASD-om, no nije došlo do poboljšanja u stereotipnim ponašanjima i neprikladnom govoru. Za razliku od drugih psihotropnih lijekova uobičajeno korištenih za ublažavanje simptoma ADHD-a u djece s autizmom, donepezil se pokazao bolje podnošljivijim uz minimalne nuspojave (Hardan i Handen, 2002).

U dvanaestotjednom otvorenom istraživanju na sudionicima između 4 i 17 godina starosti ispitala se učinkovitost galantamina na smanjenje simptoma autizma. Inicijalna doza lijeka bila je 4 mg/dan (2 mg ujutro i 2 mg navečer) koja se zatim tjedno povećavala do maksimalne doze od 24 mg/dan (12mg ujutro i 12 mg navečer). Galantamin je značajno smanjio hiperaktivnost, razdražljivost, popravio socijalno ponašanje, neprikladan govor, nedostatak pažnje i utjecao na smanjenje agresivnosti kod djece s dijagnosticiranim ASD-om (Nicolson i sur., 2006).

Ova poboljšanja primijećena za nekoliko inhibitora acetilkolinesteraze podržavaju hipotezu da povećanje kolinergičke neurotransmisije kod ASD-a rezultira pozitivnim terapijskim

učincima. Iako rezultati sugeriraju na potencijalne dobrobiti liječenja autizma djelovanjem na kolinergički sustav, potrebno je provesti dodatna istraživanja kako bi se utvrdila kratkoročna i dugoročna učinkovitost i sigurnost navedenih lijekova u liječenju djece i adolescenata s autizmom (Ure i sur., 2023).

4.1.8. ANTAGONISTI OPIOIDNIH RECEPTORA

Alternativni tretmani, kao što je terapija naltreksonom, antagonistom opioidnih receptora, su također istraživani. Povišene razine endogenih opioida i hipoalgezija pripisuju se pretpostavljenoj etiologiji autoagresivnih ponašanja. Naltrekson stoga može dovesti do ponovnog uspostavljanja percepcije boli i smanjenja autoagresije u pacijenata s ASD-om. U provedenim istraživanjima uporaba naltreksona dovela je do smanjenja agitacije, razdražljivosti i autoagresivnih ponašanja (Panksepp i sur., 1991). Iako je u istraživanjima pokazao pozitivan učinak na smanjenje nekih simptoma ASD-a, zbog ograničene količine znanstvenih dokaza naltrekson je rezerviran za terapiju ekstremnih slučajeva autoagresivnog ponašanja otpornog na druge farmakološke i nefarmakološke intervencije (Elchaar i sur., 2006).

4.1.9. BUSPIRON

Buspiron je agonist serotoninskih 5-HT_{1A} receptora indiciran za liječenje generaliziranog anksioznog poremećaja. Zbog modulacije serotoninskog sustava istraživani su i u svrhu terapije pacijenata s ASD-om. Mehanizam djelovanja buspirona je složen i uključuje aktivaciju presinaptičkih 5-HT_{1A} receptora pri niskim dozama i aktivaciju postsinaptičkih 5-HT_{1A} receptora pri višim dozama. U randomiziranom kliničkom ispitivanju bilo je uključeno 166 sudionika u dobi od 2 do 6 godina koji su podijeljeni u tri grupe (2,5 mg buspirona dvaput dnevno, 5mg buspirona dvaput dnevno ili placebo). Istraživanja su pokazala da su niske doze buspirona (2,5 mg) učinkovitije od placeba i viših doza te vidljivo poboljšavaju ograničena i ponavljajuća ponašanja i interese (Chugani i sur., 2016). Također, buspiron može dodatno biti koristan u smanjenju tjeskobe, razdražljivosti i hiperaktivnosti povezanih s ASD-om. Sigurnosni profil buspirona bio je dobar, s minimalnim nuspojavama i bez izvješća o pogoršanju ponašanja.

4.1.10. MELATONIN

Kod pacijenata s ASD-om poremećeno je endogeno stvaranje melatonina, što dovodi do povećanog rizika od poremećaja spavanja koji mogu utjecati na njihovo ponašanje, svakodnevno funkcioniranje i obiteljski život. Poteškoće sa spavanjem, posebice nesanica, javljaju se u 50-80 % djece s poremećajima iz autističnog spektra. Od ispitivanih lijekova za spavanje kod djece s ASD-om, melatonin je najviše proučavan. U istraživanju kojeg su proveli Malow i suradnici (2012), 24 sudionika starosti 3-10 godina su dobivali su melatonin (1-9 mg/dan) ili placebo. Melatonin se pokazao korisnim u poboljšanju latencije spavanja unutar prvog tjedna liječenja, pri čemu je većina pacijenata zahtijevala samo 1–3 mg za poboljšanje sna. Bihevioralne promjene povezane s poremećajima spavanja uključuju nedostatak pažnje, varijabilnost raspoloženja i kompulzivna ponašanja. Primjena melatonina dovela je do smanjenja hiperaktivnosti, anksioznosti te ponavljajućih i agresivnih ponašanja djece s ASD-om. Zbog dobrog i podnošljivog sigurnosnog profila melatonina i ograničenih podataka o drugim farmakološkim opcijama, preporučeno je za probleme sa spavanjem u djece s ASD-om (Nogueira i sur., 2023).

4.1.11. N-ACETILCISTEIN

N-acetilcistein (NAC) je antioksidans koji je dostupan kao bezreceptni (OTC) pripravak, a može poboljšati neurokemijsku neravnotežu ekscitacije i inhibicije u pozadini ASD-a. NAC ima dva mehanizma djelovanja: smanjuje glutamatnu neurotransmisiju, a cistein dovodi do povećanja sinteze glutationa koji je važan antioksidans u organizmu. Cistein se također oksidira u cistin, što dodatno pomaže u smanjenju glutamatne neurotransmisije. Hardan i suradnici (2012) proveli su dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje učinkovitosti upotrebe NAC-a u djece s autizmom. Režim doziranja bio je 900 mg jednom dnevno tijekom prva 4 tjedna, nakon čega je došlo do promjene doze na 900 mg dva puta dnevno tijekom druga 4 tjedna i na kraju povećanja doze na tri puta dnevno tijekom posljednja 4 tjedna. U istraživanju su sudjelovala 33 sudionika s ASD-om u dobi od 3 do 10 godina i nakon 12 tjedana liječenja primjetilo se značajno poboljšanje simptoma razdražljivosti za pacijente liječene NAC-om u usporedbi s placebo. Iako je primjena NAC-a pridonijela smanjenju

iritabilnosti, nije došlo do poboljšanja ostalih simptoma autizma, kao što su poremećen govor, ponavljajuća ponašanja i hiperaktivnost.

Sistemski pregled literature i meta analiza iz 2023. godine obuhvatila je 13 randomiziranih kontroliranih ispitivanja djelovanja antioksidansa, uključujući N-acetilcistein na ukupno 570 ispitanika s dijagnozom ASD. Premda se radi o malom uzorku pacijenata i graničnoj statističkoj značajnosti, ipak vrijedi istaknuti da primjena antioksidansa N-aceticisteina poboljšava gotovo sve glavne simptome autizma, što zahtijeva potvrdu iz većih istraživanja (Liu i sur., 2022).

4.1.12. OKSITOCIN

Oksitocin (OT) je neuropeptid koji se sintetizira u hipotalamusu te ima ključnu ulogu u normalnom socijalnom funkcioniranju. Budući da su temeljna istraživanja ponavljano ukazivala na deficit oksitocina u pacijenata s dijagnosticiranim ASD-om, provedena su brojna klinička istraživanja učinkovitosti terapije oksitocinom na poboljšanje simptoma autizma. Rezultati kod djece su kontradiktorni. Iako su neke studije pokazale pozitivne kratkoročne rezultate primjene OT-a na socijalno ponašanje, druge studije nisu pokazale nikakva specifična poboljšanja u socijalnim oštećenjima ili ponavljajućim ponašanjima djece s ASD-om. Na razini neuronskih mreža, pokazalo se da intranazalni OT dovodi do povećane aktivacije regija mozga za koje je poznato da su uključene u opažanje i interpretaciju socijalno-emocionalnih informacija. Nije bilo zabilježenih ozbiljnih nuspojava tijekom primjene OT-a u djece koja su sudjelovala u ovim studijama. Uloga OT-a do sada je bila ograničena na njegov neposredni pozitivan učinak nakon primjene. Kao takva, iako mnogo obećava, uporaba OT-a kod osoba s ASD-om trenutno nije među prvim izborima terapije zbog nedostatka dokaza o dugoročnim korisnim učincima OT-a u rješavanju osnovnih simptoma autizma (Sikich i sur., 2021; Yamasue i sur., 2017).

4.1.13. BUMETANID

Poznato je da je u autizmu modificirano djelovanje GABA sustava. Neravnoteža između ekscitatorne i inhibitorne neuronske aktivnosti povezana je s oštećenjima komunikacijskih

vještina, jezika i osjetilne percepcije, što su područja posebno zahvaćena ASD-om. Regulacija neuronske aktivnosti preko GABA sustava ovisi o razinama unutarstaničnih kloridnih iona koje primarno kontroliraju dva kotransportera klorida — kloridni importer NKCC1 i kloridni ekporter KCC2. Općenito, niska razina unutarstaničnog klorida dovodi do GABA posredovane inhibicije, dok visoka razina klorida dovodi do ekscitacije (Cellot i sur., 2014). Diuretik bumetanid je NKCC1 antagonist visokog afiniteta koji smanjuje unutarstaničnu koncentraciju Cl⁻ iona, što dovodi do obnavljanja inhibitorne aktivnosti GABA sustava. Oralni bumetanid u randomiziranim studijama ispitan je na 208 pacijenata od 2 do 18 godina starosti s ASD-om. Ispitivanja su procijenila utjecaj bumetanida na osnovne značajke ponašanja pomoću nekoliko različitih skala za procjenu autizma. Ponašanja koja je najviše poboljšao bumetanid uključivala su društvenu komunikaciju i socijalne interakcije (James i sur., 2021; Wang i sur., 2021). Bumetanid u dozi od 0,5 mg primjenjivan dvaput dnevno bila je najviše proučavana i najpodnošljivija doza. Nuspojave su bile ograničene na povremenu blagu hipokalemiju koja je liječena suplementacijom kalija (Lemonnier i sur., 2012). Oralna tekuća formulacija bumetanida trenutno se procjenjuje u dvije kliničke studije faze III kao potencijalni tretman za djecu i adolescente s ASD-om (Crutel i sur., 2021).

4.1.14. ARBAKLOFEN

Arbaklofen, pod šifrom STX209, je R-enantiomer baklofena i djeluje kao selektivni agonist GABA-B receptora. Stimulacija presinaptičkih GABA-B receptora inhibira otpuštanje glutamata, čime se smanjuje narušeni disbalans između ekscitatornih i inhibitornih signala u pozadini ASD-a. Učinkovitost arbaklofena je proučavana u ljudi sa sindromom fragilnog X kromosoma (FXS) koji je najčešća genetska abnormalnost unutar ASD-a. Arbaklofen je u 2. fazi kliničkih ispitivanja pokazao obećavajuće rezultate na ublažavanje simptoma ASD-a (Berry-Kravis i sur., 2012). U trećoj fazi kliničkih ispitivanja provedene su dvije studije od kojih je jedna uključivala adolescente i odrasle u dobi 12-50 godina, dok je druga uključivala 172 djece u dobi 5-11 godina. Ispitivanje kod adolescenata i odraslih nije pokazalo veću korist arbaklofena u odnosu na placebo ni za jednu mjerenu vrijednost. U studiji s djecom, skupina s najvećom dozom pokazala je veću učinkovitost u odnosu na placebo na smanjenje razdražljivosti i hiperaktivnosti te poboljšanje ostvarivanja društvenih odnosa (Berry-Kravis i sur., 2017). Nije bilo ozbiljnih nuspojava tijekom provođenja istraživanja. Najčešće nuspojave

uključivale su glavobolju, povraćanje i mučninu te anksioznost i smanjen apetit. Podaci iz navedenih studija s djecom sugeriraju da bi arbaklofen u mlađih pacijenata mogao ostvariti pozitivne učinke, no za potvrdu rezultata potrebna su dodatna ispitivanja ovog lijeka.

4.1.15. TROFINETID

Trofinetid je analog tripeptida glicin-prolin-glutamat (GPE), proteinskog fragmenta koji se prirodno proizvodi u mozgu razgradnjom IGF1 (inzulinu sličan faktor rasta 1), signalne molekule koja ima važnu ulogu u razvoju mozga. Prije trofinetida, nisu postojale odobrene terapije za liječenje Rettova sindroma koji je posljedica mutacije *MECP2* gena. U dvostruko slijepoj, placebom kontroliranoj kliničkoj studiji druge faze pokazano je da trofinetid pruža klinički značajno poboljšanje za pacijente s Rettovim sindromom, a za tu indikaciju je dobio odobrenje za primjenu od regulatornih agencija za lijekove. Procijenjena je učinkovitost i sigurnost trofinetida u usporedbi s placebom kod 187 pacijentica s Rettovim sindromom u dobi od 5 do 20 godina. U ispitivanju je liječenje trofinetidom dovelo do statistički značajnog poboljšanja u odnosu na placebo mjerenjem prema RSBQ (engl. *The Rett Syndrome Behaviour Questionnaire*) ljestvici. Najčešće nuspojave tijekom primjene lijeka bile su dijareja prisutna kod 80 % i povraćanje prisutno kod 29 % ispitanika (Neul i sur., 2023). Na temelju navedenih rezultata iz kliničkih ispitivanja, FDA je u ožujku 2023. godine odobrila trofinetid za liječenje Rettova sindroma pacijenata starijih od 2. godine.

4.2. NEFARMAKOLOŠKI PRISTUP

Osobe s poremećajima iz spektra autizma doživljavaju poteškoće u komunikaciji, socijalnoj interakciji i emocionalnoj regulaciji. Također, ponavljajuća i stereotipna ponašanja česta su kod osoba s autizmom i počinju oko treće godine starosti te se nastavljaju kroz cijeli život. S obzirom na značajne negativne učinke stereotipnih ponašanja na osobe s autizmom i njihovu ranu pojavu, pronalaženje relevantnih intervencijskih metoda za liječenje navedenih ponašanja je izrazito bitno. Mnoge različite terapijske intervencije koriste se za modifikaciju stereotipnih ponašanja i nepravilnog govora. Iako se farmakoterapija pokazala učinkovitom u smanjenju nekih simptoma, pokazala je i visok rizik od nuspojava. Nepotpuna učinkovitost i loša podnošljivost farmakoterapije glavni su razlozi koji nefarmakološkim intervencijama

daju prednost, već od rane dobi. Neke od njih uključuju bihevioralnu terapiju, terapiju glazbom i igrom te nutritivne intervencije.

4.2.1. BIHEVIORALNO SAVJETOVANJE

Bihevioralni pristupi temelje se na ideji da nagrada pojačava ponašanje, a negativan odgovor potiskuje izvorno ponašanje (Milanković, 2023). Iz tog proizlazi pretpostavka da je stereotipno ponašanje samomotivirano te da je odabirom pravilnog savjetovanja moguće preoblikovati neželjena ponašanja i poboljšati socijalne interakcije. Danas je poznato da su oblici liječenja s najviše potvrda učinkovitosti kod osoba s ASD-om pristupi koji se temelje na bihevioralnom savjetovanju.

4.2.1.1. ABA metoda

Primijenjena analiza ponašanja (engl. *Applied Behavior Analysis, ABA*) je najučinkovitiji pristup u rehabilitaciji djece s poremećajima iz spektra autizma. Metodu je razvio norveški psiholog Ole Ivar Lovaas prije više od 50 godina (Gitimoghaddam i sur., 2022). Cilj ABA-e je pomoći djetetu da uspješno nauči ponašanja koja su mu potrebna za normalno funkcioniranje. Podučavaju se igra, komunikacija te socijalne i akademske vještine čime se ujedno i smanjuje učestalost problematičnih ponašanja. Neka ponašanja, kao što je ostvarivanje kontakta očima, komunikacija ili obraćanje pozornosti na riječi razlažu se na manje dijelove te se onda kroz njihovo ponavljanje i nagrađivanje potiče učenje (Foxy, 2008). Kako dijete napreduje, vještine koje se poučavaju postaju sve složenije. Željena ponašanja se ojačavaju nagrađivanjem koje može uključivati pohvalu, zagrljaj ili obavljanje najdraže aktivnosti djeteta, dok se negativna ponašanja ignoriraju i preusmjeravaju. Program je jedinstven i prilagođava se potrebama svakog djeteta te se mijenja sukladno s njihovim napretkom. Savjetovanje se provodi u nekoliko formata koji uključuju individualnu interakciju samo s edukatorom ili poučavanje u manjim grupama s ciljem pripreme djeteta za normalno funkcioniranje u društvu poticanjem razvijanja adaptivnih vještina. ABA metoda trebala bi se provoditi u što ranijoj dobi i biti ekvivalentna školskom danu djeteta (minimalno 5 dana tjedno kroz svih 12 mjeseci godine). Uključenost roditelja u program se snažno potiče

jer su roditelji vrijedan izvor informacija o povijesti neprikladnog ponašanja i učenja te stečenim komunikacijskim vještinama djeteta.

4.2.1.2. TEACCH metoda

Među različitim pristupima savjetovanju djece s ASD-om, pristup liječenju i obrazovanju autistične i povezane komunikacijski hendikepirane djece (engl. *Treatment & Education of Autistic and Communication Related Handicapped Children, TEACCH*) široko je rasprostranjen i prepoznat od strane edukatora i terapeuta diljem svijeta kao jedan od modela obuke (Siu i sur., 2019). TEACCH je strukturirani program učenja osmišljen posebno za osobe s ASD-om čija je svrha razviti vještine i interese osoba s autizmom te ih na taj način pripremiti za potpuno samostalan život. Osnova TEACCH-a su strukturirano učenje, vizualno i organizacijsko planiranje te poznato okruženje. Cilj TEACCH programa jest usvajanje školskih znanja i vještina uz istodobno povećanje samostalnosti te otklanjanje nepoželjnih ponašanja (Bujas Petković, 2000). Učionica temeljena na TEACCH programu jasno je podijeljena na više dijelova u kojima se odvijaju različite aktivnosti te ovisno o dijelu prostorije u kojem se nalazi, dijete s autizmom može očekivati samostalan rad, rad u grupi ili odmor i igru. Vizualna podrška sastoji se od materijala koji omogućavaju djetetu predviđanje aktivnosti koje će se izvoditi te razumijevanje radnji potrebnih da se navedena aktivnost uspješno izvrši. Materijali mogu uključivati crteže, slike ili pisane dokumente te na taj način objašnjavati djetetu kojim redoslijedom je potrebno obaviti zadatak. Za svaki dan napravljen je dnevni raspored koji djetetu pruža sistematski pregled svih aktivnosti predviđenih za taj dan kako bi ono s većim razumijevanjem znalo koja ga aktivnost čeka i što se mora izvršiti kako bi se krenulo na novu aktivnost. TEACCH je učinkovit program kojim se dijete s autizmom može potaknuti da bude usredotočeno na rješavanje zadatka i da ga rješava bez značajnije podrške drugih osoba. Na taj način poboljšava se djetetova sposobnost učenja i funkcioniranja u velikim okruženjima te se stječu komunikacijske vještine koje će im pomoći u odnosima s drugim ljudima i dati im potrebne sposobnosti važne za donošenje životnih odluka (Bujas Petković, 2000).

4.2.2. TERAPIJA GLAZBOM

U posljednjih godina, terapija glazbom postala je vrlo popularan način rehabilitacije pojedinaca s autizmom. Glazbena terapija koristi glazbena iskustva i odnose koji se razvijaju kroz njih kako bi omogućila ljudima da podijele svoje osjećaje, komuniciraju i povežu se s drugima. Na ovaj način, glazbena terapija ublažava neke od temeljnih problema osoba s ASD-om. Osobe kod kojih je terapija glazbom pokazala najbolje poboljšanje su bila djeca mlađa od 5 godina, neverbalni pojedinci te osobe s niskom razinom kognitivnog funkcioniranja (kvocijent inteligencije <70). Tehnike korištene u glazbenoj terapiji uključuju strukturirane i nestrukturirane improvizacije koje dijete uče spontanosti i fleksibilnosti te slušanje glazbe koje ima umirujući učinak. Tehnikama improvizacije dodatno se pobuđuje i kreativnost koja potiče razvoj kognitivnih sposobnosti. Terapija glazbom ima pozitivan utjecaj na razvoj jezičnih vještina, verbalne i neverbalne komunikacije, ali i na mogućnost zajedničkog igranja s ostalom djecom (Geretsegger i sur., 2022; Geretsegger i sur., 2014).

4.2.3. TERAPIJA IGROM

Igra je ugodna fizička i mentalna aktivnost kojom se razvijaju djetetove vještine kao što su sposobnost rješavanja problema, donošenja odluka i grupnog rada. Igra utječe na sva područja, strukture i funkcije mozga. Glavni cilj terapije igrom u djece s ASD-om je prevencija ili rješavanje psihosocijalnih poteškoća i postizanje optimalnog razvoja djeteta. Terapija igrom pomaže djeci s autizmom da se uključe u pojedine aktivnosti i da se izražavaju na njima najugodniji način, odnosno kroz igru. Na taj način mijenja se njihovo samoizražavanje od neželjenog ponašanja do ponašanja koje nije štetno koristeći igračke za komunikaciju s drugima (Elbeltagi i sur., 2023). Poteškoće s reagiranjem na senzorne informacije (buka, dodir, kretanje) uobičajene su kod djece s autizmom i mogu uključivati osjećaj preopterećenosti ili uznemirenosti zbog stalne buke niske razine (npr. u učionici). Ove poteškoće povezane su s problemima u ponašanju i socijalizaciji te utječu na obrazovanje i odnose u svakodnevnom životu (Hazen i sur., 2011). Posebno koristan oblik terapije igrom koji uključuje visoku senzornu stimulaciju je igra s pijeskom. Senzorna stimulacija se doživljava kroz oblikovanje pijeska u razne oblike pomoću kalupa. Osjetila su dodatno stimulirana umirujućim djelovanjem glazbe koja svira u pozadini tijekom terapije (Parker i

sur., 2011). S vremenom, manipuliranje i vizualizacija predmeta poboljšava vizualno-motoričke integracijske vještine potrebne za čitanje, pisanje i mnoge druge svakodnevne životne aktivnosti. Starija djeca često su uključena i u terapiju u kojoj se koriste igre pretvaranja. Igra pretvaranja ima ključnu ulogu u razvoju širokog raspona kognitivnih, emocionalnih, društvenih i kompetencijskih vještina djeteta. Također pomaže poboljšati djetetove kreativne i jezične vještine te sposobnosti rješavanja problema. Preporuka je igru pretvaranja što prije započeti kako bi socijalni i kognitivni razvoj djeteta bio što potpuniji. Sposobnosti stečene igrom utječu na spremnost djeteta za školu, razvoj pamćenja, osnaživanje pažnje, poboljšanje inteligencije i regulaciju emocija. Pretvaranje također pomaže djeci da razumiju ljude oko sebe (Elbeltagi i sur., 2023).

4.2.4. NUTRITIVNE INTERVENCIJE

Odgovarajuća prehrana važna je za razvoj mozga, funkcioniranje i održavanje zdravlja. Zbog sve veće količine dokaza koji upućuju da intestinalni mikrobiom ima važnu ulogu ne samo u normalnom razvoju i funkcioniranju živčanog sustava, već i u uzrokovanju neuropsihijatrijskih bolesti kao što je ASD, postoji značajan interes za nutritivne intervencije. Os crijevo-mozak važna je u razdobljima dubokog razvoja mozga, kao što je prenatalno razdoblje, djetinjstvo i adolescencija, kada je mozak osjetljiv na nedostatke hranjivih tvari. Mnoge hranjive tvari važne su za strukturni integritet mozga i za funkcionalne procese koji su oštećeni u autizmu, uključujući sinaptogenezu, sintezu neurotransmitera, metilaciju DNA i funkcioniranje membrane (van der Wurff i sur., 2022). Uzimajući u obzir važnost pravilne prehrane za razvoj mozga te ograničene mogućnosti liječenja oboljelih od ASD-a, porastao je znanstveni interes za istraživanje učinkovitosti brojnih dijeta na smanjenje simptoma autizma. Neke od istraživanih nutritivnih intervencija su bezglutenska dijeta, dijeta bez kazeina, suplementacija probioticima, polinezasićenim masnim kiselinama, vitaminom A, B₆, B₁₂, C, D, E, kalcijem, kalijem i željezom.

Bezglutenska i dijeta bez kazeina se već nekoliko godina koriste kao netradicionalni pristup liječenja pacijenata s ASD-om. Bezglutenska dijeta prva je linija liječenja celijakije, dok se dijeta bez kazeina koristi kod pacijenata s alergijom na kravlje mlijeko. Te se dijete često kombiniraju kako bi se stvorio protokol prehrane bez glutena i kazeina (engl. *gluten free and*

casein free, GFCE). Obrazloženje za korištenje GFCE djeteta u ASD-u proizlazi iz učinaka opioidnih peptida koji se oslobađaju probavom, te glutena i kazeina (Gogou i sur., 2018). Dobiveni opioidni peptidi smanjuju unos cisteina u stanice, što rezultira smanjenom razinom GSH u stanicama i povećanog oksidativnog stresa. Nadalje, opioidni peptidi dovode do promjene obrazaca metilacije DNA i ekspresije gena. Stoga, GFCE djeteta može pružiti kliničku korist poboljšavajući apsorpciju CYS i povećavajući razine GSH, posebno kod pojedinaca s niskom razinom GSH, kao što je slučaj kod ASD-a. Iako je u teoriji GFCE djeteta bila obećavajuća, različite studije su pokazale kontradiktorne rezultate te su potrebna dodatna istraživanja kako bi se pružili čvrsti znanstveni dokazi (Karhu i sur., 2020).

Djeca s poremećajima iz autističnog spektra imaju 4 puta veću vjerojatnost da će doživjeti probleme gastrointestinalnog sustava nego djeca bez ASD-a. Crijevna mikrobiota je sve više predmet istraživanja u ovoj populaciji jer postoje dokazi koji upućuju na to da su promjene u crijevnoj mikroflori povezane s gastrointestinalnim problemima i težinom simptoma ASD-a. Terapija probioticima jedna je od potencijalnih intervencija za smanjenje povećane učestalosti gastrointestinalnih simptoma kod djece s ASD-om. Postoji nekoliko teorija o mehanizmu djelovanja probiotika na smanjenje simptoma ASD-a. Prva teorija sugerira da probiotici pomažu u razgradnji glutena i smanjuju štetne učinke opioidnih peptida nastalih njegovom razgradnjom. Druga teorija se temelji na pretpostavci da bi protuupalna svojstva probiotika mogla umanjiti upalne imunodne odgovore prisutne kod osoba s autizmom, dok se zadnja teorija oslanja na činjenicu da se djelovanjem probiotika uravnotežava crijevna disbioza i na taj način smanjuje proizvodnja endotoksina i njihovo negativno djelovanje na SŽS. Iako postoje obećavajući dokazi koji sugeriraju da terapija probioticima može obnoviti GI funkciju i smanjiti težinu simptoma ASD-a, potrebna su dodatna istraživanja kako bi se utvrdili optimalni mikrobnji sojevi, njihove doze te ukupno trajanje liječenja djece s autizmom (Doenyaš, 2018; Patusco i sur., 2018).

Polinezasićene masne kiseline su identificirane kao ključni čimbenik u normalnom rastu i razvoju mozga, te su uključene u razvoj sinapsi i kognitivnih funkcija. Najveću važnost u tim procesima imaju arahidonska kiselina (AA; ω -6), eikozapentaenska kiselina (EPA; ω -3) i dokozaheksaenska kiselina (DHA; ω -3). S obzirom na opće prihvatanje esencijalnosti navedenih polinezasićenih masnih kiselina u razvoju mozga, postavlja se pitanje može li njihova suplementacija biti od koristi pacijentima s ASD-om. Velik broj provedenih

istraživanja, iako na malom broju sudionika i s različitim vremenom trajanja, ukazao je na značajno poboljšanje društvenih interakcija i ponavljajućih ponašanja tijekom suplementacije polinezasićenim masnim kiselinama u usporedbi s placebom. Na temelju trenutačnih dokaza, suplementacija polinezasićenim masnim kiselinama ne može se preporučiti kao samostalna alternativna terapija, međutim, može se koristiti kao nadopuna drugim terapijama za liječenje djece s autizmom (Mazahery i sur., 2017).

Djeca s autizmom imaju povećanu potrebu za određenim vitaminima i mineralima zbog svojih neobičnih prehrambenih navika i izbirljivosti oko hrane (Liu i sur., 2016). Vrlo čest je deficit mikronutrijenata bitnih u procesima rasta i razvoja djeteta, kao što su vitamini A, B, D, te minerali kalcij, kalij i željezo. Kao rezultat toga, ovi potencijalni nedostaci potaknuli su razna ispitivanja suplementacije mikronutrijentima za liječenje simptoma ASD-a. Međutim, većina multivitaminskih i mineralnih dodataka ne osigurava dovoljne količine deficitarnih mikronutrijenata. Umjesto toga, oni često dovode do prekomjernog unosa mikronutrijenata koji se u organizmu nalaze u normalnim količinama te time povećavaju opasnost od štetnih učinaka. Dok suplementacija vitamina A i folne kiseline povećava rizik od prekomjernog unosa i štetnih učinaka, suplementacija kalcijem i vitaminom D u velikom broju djece nije dovela do ostvarivanja adekvatnih razina u organizmu (Stewart i sur., 2015). Zdravstveni djelatnici bi trebali procijeniti prehranu i unos dodataka prehrani kod djece s ASD-om. Multivitamini se ne bi trebali univerzalno propisivati djeci s ponavljajućim i specifičnim obrascima prehrane, već bi se redovito trebali određivati statusi vitamina i minerala, kako bi se utvrdili deficiti ili prekomjerne koncentracije pojedinih mikronutrijenata i tako smanjila vjerojatnost od pojave štetnih učinaka.

5. RASPRAVA

Iako ne postoje lijekovi učinkovito smanjuju osnovne simptome autizma, niti utječu na složenu patogenezu bolesti, neki lijekovi dovode do smanjenja nekih od simptoma, kao što su iritabilnost, agresija ili samoozljeđivanje. U Cochrane studiji (Iffland i sur., 2023) prikazane su najnovije informacije o trenutnim terapijskim pristupima liječenja iritabilnosti, agresije i autoagresije u pacijenata s ASD-om, uzimajući u obzir stupanj učinkovitosti i težinu nuspojava farmakoloških intervencija. U rad je uključena 131 studija s ukupno 7014 sudionika (53 studije uključivale su samo djecu mlađu od 13 godina, 37 studija je uključivalo djecu i adolescente, 2 studije su uključivale samo adolescente, 16 studija je uključivalo djecu i odrasle, dok su 23 studije uključivale samo odrasle). Sve uključene studije uspoređivale su jednu farmakološku intervenciju s drugom farmakološkom intervencijom ili placebo.

Samo tri skupine lijekova bile su učinkovite u smanjenju iritabilnosti, agresije ili autoagresije u usporedbi s placebo. Atipični antipsihotici smanjuju iritabilnost, ali imaju vrlo malo učinka na autoagresiju. Za razliku od lijekova za terapiju ADHD-a i neurohormona (oksidocin i sekretin) koji mogu neznatno smanjiti iritabilnost, rezultati studije nisu pokazali dokaze o utjecaju antidepresiva na smanjenje iritabilnosti.

Studije nisu dale jasne dokaze o učincima antidepresiva, lijekova za ADHD i neurohormona na smanjenje agresije ili samoozljeđivanja.

Atipični antipsihotici i lijekovi za terapiju ADHD-a bili su povezani s povećanim rizikom od razvoja metaboličkih i neuroloških nuspojava (sedacija, tremor, vrtoglavica) u usporedbi s placebo, dok su druge skupine lijekova imale minimalne nuspojave.

S obzirom na nedostatak znanstvenih dokaza na osnovu kojih bi se temeljila primjena lijekova za ključne simptome poremećaja iz spektra autizma, farmakološko liječenje je empirijsko, djeluje se na određeni skup simptoma ili simptom, te se prilagođava potrebama svakog pojedinog pacijenta. Stoga, različite nefarmakološke metode liječenja kojima je cilj omogućiti pacijentima samokontrolu i lakše snalaženje u sredini, predstavljaju prvu liniju terapije te se provode od najranije dobi. U međuvremenu, u tijeku su kliničke studije kojima se nastoje prepoznati lijekovi koji će djelovati na širi spektar simptoma uz prihvatljivu podnošljivost. Također, za pojedine specifične poremećaje unutar ASD, očekuje se razvoj specifične farmakološke terapije.

5.1.ULOGA LJEKARNIKA U SAVJETOVANJU PACIJENTA/SKRBNIKA

Zbog sve veće prevalencije autizma, visoke stope uporabe lijekova u ovoj skupini pacijenata te činjenice da su ljekarnici kao stručnjaci za lijekove i najdostupniji zdravstveni djelatnici uključeni u pružanje zdravstvene skrbi, njihova uloga u savjetovanju pacijenata s autizmom i njihovih skrbnika postaje sve veća (Kadi i sur., 2024). Ljekarnici imaju važnu ulogu u praćenju novih pristupa liječenju, pružanju informacija o ispravnoj upotrebi propisanih receptnih i OTC lijekova te upozoravanju pacijenta ili skrbnika o mogućim nuspojavama tijekom terapije. Jedan od glavnih izazova je učinkovita komunikacija s autističnim pacijentima. Budući da se ASD može razlikovati u kliničkoj prezentaciji, ljekarnik treba prilagoditi svoju komunikaciju pacijentovim simptomima i njihovoj težini te ovisno o autonomiji pacijenta, uključiti skrbnika u razgovor. S obzirom da su pacijenti s autizmom osjetljivi na podražaje kao što su buka i svjetlo, ljekarnici moraju biti svjesni utjecaja infrastrukture ljekarne na iskustvo autističnog pacijenta, kao i njezinih potencijalno negativnih učinaka na komunikaciju, te poduzeti korake za stvaranje okruženja prilagođenog autizmu. Smanjenjem distrakcija poboljšava se iskustvo autističnog pacijenta i prijenos informacija važnih za razumijevanje terapije. Dodatno, bilo koji poremećaj u rutini može izazvati anksioznost i nelagodu kod pacijenata s ASD-om. Iz tog razloga, unaprijed dogovoreni mjesečni dolasci mogu biti dobra opcija kako bi se održala stabilna rutina prilikom dolazaka u ljekarnu i podizanja lijekova. U dogovoru s pacijentom može se odrediti točan datum u mjesecu kada je potrebno podići lijekove, čime se pacijentu omogućava predviđanje i bolje razumijevanje njegovih dužnosti. Samim time, pacijentu se pruža ugodnije iskustvo boravka u ljekarni, što dovodi do povećane suradnje pacijenta s ljekarnikom. Uz česte kontakte s pacijentima, ljekarnici mogu procijeniti njihovu adherentnost ili odgovor na korištenu terapiju, kao i prisutnost određenih nuspojava lijekova, s ciljem postizanja maksimalne koristi od farmakološkog liječenja (Pala i sur., 2019).

6. ZAKLJUČAK

Autizam je skup heterogenih neurorazvojnih poremećaja, karakteriziranih ranim pojavama poteškoća u društvenoj komunikaciji i ograničenim, ponavljajućim obrascem ponašanja i interesa. Prevalencija ASD-a raste u svijetu i trenutno je oko 1 %. Autizam češće pogađa muškarce nego žene, a čak 70 % pogođenih ima prisutan još neki komorbiditet, kao što je anksioznost, nesanica ili ADHD. Genetika ima ključnu ulogu u etiologiji autizma, zajedno s okolišnim čimbenicima tijekom razvoja. U prošlom desetljeću postignuti su veliki pomaci u genskim istraživanjima, koji su omogućili bolje razumijevanje molekularnih i staničnih patogenetskih mehanizama bolesti.

Za dijagnostiku se koriste razne ljestvice koje prema različitim dijagnostičkim kriterijima omogućuju temeljitu procjenu pojedinca. Rano otkrivanje simptoma bitno je za ranu intervenciju koja dovodi do poboljšanja ishoda terapije i kvalitete života.

Otkriven je širok spektar intervencija i terapijskih mogućnosti koji se koriste u liječenju osoba oboljelih od ASD-a. Iako nema lijeka koji bi djelovao na većinu osnovnih simptoma autizma, lijekovi iz različitih farmakoterapijskih skupina pokazali su određenu korist u smanjenju nekih od simptoma.

Atipični antipsihotici koriste se za smanjenje razdražljivosti i impulzivnosti. Inhibitori ponovne pohrane serotonina učinkoviti su u smanjenju anksioznosti i opsesivno-kompulzivnih simptoma. Metilfenidat i atomoksetin se koriste kod hiperaktivnosti, nepažnje i impulzivnosti. Klonidin i gvanfacin pokazuju određenu učinkovitost u smanjenju hiperaktivnosti i stereotipnog ponašanja. Buspiron se koristi za ublažavanje ograničenih ponašanja i anksioznosti. Brojni su lijekovi u fazama kliničkih istraživanja.

Nefarmakološke mjere počinju se primjenjivati od što ranije dobi i predstavljaju prvu liniju terapije. Rana sveobuhvatna bihevioralna intervencija može poboljšati socijalnu komunikaciju i smanjiti anksioznost i agresiju. Od ostalih nefarmakoloških mjera, popularne su nutritivne intervencije te terapija igrom i glazbom koje također poboljšavaju kvalitetu života oboljelih.

Individualizirani pristup koji uključuje multidisciplinarni tim stručnjaka, podršku obitelji i educirane zaposlenike u školskom okruženju ključni su za uspješno provođenje intervencija te

prilagodbu autističnih pojedinaca s ciljem poboljšanja kvalitete života i omogućavanja samostalnog življenja.

7. LITERATURA

Aishworiya R, Valica T, Hagerman R, Restrepo B. An Update on Psychopharmacological Treatment of Autism Spectrum Disorder. *Neurotherapeutics*. 2022, 19(1), 248-262.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition*. 2013, 5(5), <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>, pristupljeno 2.6.2024

Arutiunian V, Davydova E, Pereverzeva D, Sorokin A, Tyushkevich S, Mamokhina U, et al. Reduced grey matter volume of amygdala and hippocampus is associated with the severity of autistic symptoms and language abilities in school-aged children with Autism Spectrum Disorder: an exploratory study. *Brain Struct Funct*. 2023, 228(6), 1573–1579.

Berry-Kravis EM, Hessler D, Rathmell B, Zarevics P, Cherubini M, Walton-Bowen K, et al. Effects of STX209 (arbaclofen) on neurobehavioral function in children and adults with fragile X syndrome: a randomized, controlled, phase 2 trial. *Sci Transl Med*. 2012, 4(152), 152ra127.

Berry-Kravis E, Hagerman R, Visootsak J, Budimirovic D, Kaufmann WE, Cherubini M et al. Arbaclofen in fragile X syndrome: results of phase 3 trials. *J Neurodevel Disord*. 2017, 9, 3.

Bhandari R, Paliwal JK, Kuhad A. Neuropsychopathology of autism spectrum disorder: complex interplay of genetic, epigenetic and environmental factors. U: Personalized Food Intervention and Therapy for Autism Spectrum Disorder Management. Advances in Neurobiology, Essa MM, Qoronfleh MW, urednici. *Springer International Publishing*, 2020, str: 97-141.

Bhat S, Acharya U, Adeli H, Bairy G, Adeli A. Autism: cause factors, early diagnosis and therapies. *ReV Neurosci*. 2014, 25(6), 841-850.

Blankenship K, Erickson CA, Stigler KA, Posey DJ, McDougle CJ. Aripiprazole for irritability associated with autistic disorder in children and adolescents aged 6–17 years. *Pediatr Health*. 2010, 4(4), 375–381.

Boaden K, Tomlinson A, Cortese S, Cipriani A. Antidepressants in Children and Adolescents: Meta-Review of Efficacy, Tolerability and Suicidality in Acute Treatment. *Front Psychiatry*. 2020, 11, 717.

Bonaglia MC, Giorda R, Beri S, De Agostini C, Novara F, Fichera M, et al. Molecular Mechanisms Generating and Stabilizing Terminal 22q13 Deletions in 44 Subjects with Phelan/McDermid Syndrome. *PLOS Genet*. 2011, 7(7), e1002173.

Bujas Petković Z. Autizam i autizmu slična stanja (pervazivni razvojni poremećaji). *Paediatr Croat*. 2000, 44, 217–239.

Cellot G, Cherubini E. GABAergic Signaling as Therapeutic Target for Autism Spectrum Disorders. *Front Pediatr*. 2014, 2, 70.

Chao HT, Chen H, Samaco RC, Xue M, Chahrour M, Yoo J, Neul JL, Gong S, Lu HC, Heintz N, Ekker M, Rubenstein JL, Noebels JL, Rosenmund C, Zoghbi HY. Dysfunction in GABA signalling mediates autism-like stereotypies and Rett syndrome phenotypes. *Nature*. 2010, 468(7321), 263-269.

Chaste P, Leboyer M. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues Clin Neurosci*. 2012, 14(3), 281–292.

Chez MG, Burton Q, Dowling T, Chang M, Khanna P, Kramer C. Memantine as Adjunctive Therapy in Children Diagnosed With Autistic Spectrum Disorders: An Observation of Initial Clinical Response and Maintenance Tolerability. *J Child Neurol*. 2007, 22(5), 574–579.

Childhood Autism Rating Scale, 2nd Edition (CARS2). CHOP Research Institute. 2020. <https://www.research.chop.edu/car-autism-roadmap/childhood-autism-rating-scale-2nd-edition-cars2>, pristupljeno 3.5.2024.

Chugani DC, Chugani HT, Wiznitzer M, Parikh S, Evans PA, Hansen RL, Nass R, Janisse JJ, Dixon-Thomas P, Behen M, Rothermel R, Parker JS, Kumar A, Muzik O, Edwards DJ, Hirtz D; Autism Center of Excellence Network. Efficacy of Low-Dose Buspirone for Restricted and Repetitive Behavior in Young Children with Autism Spectrum Disorder: A Randomized Trial. *J Pediatr*. 2016, 170, 45-53.

Crutel V, Lambert E, Penelaud PF, Albarrán Severo C, Fuentes J, Rosier A, et al. Bumetanide Oral Liquid Formulation for the Treatment of Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: Design of Two Phase III Studies (SIGN Trials). *J Autism Dev Disord*. 2021, 51, 2959–2972.

Dachtler J, Glasper J, Cohen RN, Ivorra JL, Swiffen DJ, Jackson AJ, Harte MK, Rodgers RJ, Clapcote SJ. Deletion of α -neurexin II results in autism-related behaviors in mice. *Transl Psychiatry*. 2014, 4, 11.

Deutsch SI, Burket JA, Urbano MR, Benson AD. The $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor: A mediator of pathogenesis and therapeutic target in autism spectrum disorders and Down syndrome. *Biochem Pharmacol*. 2015, 97(4), 363–377.

DiCarlo GE, Wallace MT. Modeling dopamine dysfunction in autism spectrum disorder: From invertebrates to vertebrates. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022, 133, 104494.

Doenya C. Dietary interventions for autism spectrum disorder: new perspectives from the gut-brain axis. *Physiol Behav*. 2018, 194, 577–582.

Dumont-Mathieu T, Fein D. Screening for autism in young children: The Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) and other measures. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2005, 11(3), 253–262.

Eissa N, Al-Houqani M, Sadeq A, Ojha SK, Sasse A, Sadek B. Current Enlightenment About Etiology and Pharmacological Treatment of Autism Spectrum Disorder. *Front Neurosci.* 2018, 12, 304.

Elbeltagi R, Al-Beltagi M, Saeed NK, Alhawamdeh R. Play therapy in children with autism: Its role, implications, and limitations. *World J Clin Pediatr.* 2023, 12(1), 1-22.

Elchaar, Maisch, Augusto, Wehring. Efficacy and Safety of Naltrexone Use in Pediatric Patients with Autistic Disorder. *The Annals of pharmacotherapy.* 2006; 40:1086-95.

Fakhro KA. Genomics of autism. U: Personalized Food Intervention and Therapy for Autism Spectrum Disorder Management. *Advances in Neurobiology*, Essa MM, Qoronfleh MW, urednici. *Springer International Publishing*, 2020, str: 83-96.

Fankhauser MP, Karumanchi VC, German ML, Yates A, Karumanchi SD. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of transdermal clonidine in autism. *J Clin Psychiatry.* 1992, 53(3), 77-82.

Fombonne E. Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry.* 2005, 66(10), 3–8.

Foxx RM. Applied Behavior Analysis Treatment of Autism: The State of the Art. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2008, 17(4), 821–834.

Frigaux A, Evrard R, Lighezzolo-Alnot J. ADI-R and ADOS and the differential diagnosis of autism spectrum disorders: Interests, limits and openings. *L'Encéphale.* 2019, 45(5), 441–448.

Geretsegger M, Fusar-Poli L, Elefant C, Mössler KA, Vitale G, Gold C. Music therapy for autistic people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014, 2014(6), CD004381.

Gitimoghaddam M, Chichkine N, McArthur L, Sangha SS, Symington V. Applied Behavior Analysis in Children and Youth with Autism Spectrum Disorders: A Scoping Review. *Perspect Behav Sci.* 2022, 45(3), 521-557.

Goel R, Hong JS, Findling RL, Ji NY. An update on pharmacotherapy of autism spectrum disorder in children and adolescents. *Int Rev Psychiatry.* 2018, 30(1), 78–95.

Gogou M, Kolios G. Are therapeutic diets an emerging additional choice in autism spectrum disorder management? *World J Pediatr.* 2018, 14(3), 215–223.

Gordon CT, Rapoport JL, Hamburger SD, State RC, Mannheim GB. Differential response of seven subjects with autistic disorder to clomipramine and desipramine. *Am J Psychiatry.* 1992, 149(3), 363–366.

Gorini F, Muratori F, Morales MA. The Role of Heavy Metal Pollution in Neurobehavioral Disorders: a Focus on Autism. *Rev J Autism Dev Disord.* 2014, 1, 354–372.

Han S, Tai C, Westenbroek RE, Yu FH, Cheah CS, Potter GB, Rubenstein JL, Scheuer T, De la Iglesia HO, Catterall WA. Autistic-like behaviour in *Scn1a*^{+/-} mice and rescue by enhanced GABA-mediated neurotransmission. *Nature.* 2012, 489, 385–390.

Hardan AY, Fung LK, Libove RA, Obukhanych TV, Nair S, Herzenberg LA, et al. A Randomized Controlled Pilot Trial of Oral N-Acetylcysteine in Children with Autism. *Biol Psychiat.* 2012, 71(11), 956–961.

Hardan AY, Handen BL. A Retrospective Open Trial of Adjunctive Donepezil in Children and Adolescents with Autistic Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2002, 12(3), 237–241.

Harfterkamp M, van de Loo-Neus G, Minderaa RB, van der Gaag RJ, Escobar R, Schacht A, Pamulapati S, Buitelaar JK, Hoekstra PJ. A randomized double-blind study of atomoxetine

versus placebo for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012, 51 (7), 733–741.

Havranek T, Bacova Z, Bakos J. Oxytocin, GABA, and dopamine interplay in autism. *Endocr Regul*. 2024, 58(1), 105–114.

Hazen EP, Stornelli JL, O'Rourke JA, Koesterer K, McDougle CJ. Sensory Symptoms in Autism Spectrum Disorders. *Harv Rev Psychiatry*. 2014, 22(2), 112–124.

Hollander E, Phillips A, Chaplin W, Zagursky K, Novotny S, Wasserman S, Iyengar R. A Placebo Controlled Crossover Trial of Liquid Fluoxetine on Repetitive Behaviors in Childhood and Adolescent Autism. *Neuropsychopharmacology*. 2004, 30(3), 582–589.

Howes OD, Rogdaki M, Findon JL, et al. Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2018, 32(1), 3-29.

Hurwitz R, Blackmore R, Hazell P, Williams K, Woolfenden S. Tricyclic antidepressants for autism spectrum disorders (ASD) in children and adolescents. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2012, (3), CD008372.

James BJ, Gales MA, Gales BJ. Bumetanide for Autism Spectrum Disorder in Children: A Review of Randomized Controlled Trials. *Ann Pharmacother*. 2019, 53(5), 537–544.

Jaselskis CA, Cook EH, Fletcher KE, Leventhal BL. Clonidine treatment of hyperactive and impulsive children with autistic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1992, 12(5), 322–327.

Jiang Y, Ehlers MD. Modeling Autism by SHANK Gene Mutations in Mice. *Neuron*. 2013, 78(1), 8–27.

Kabir ZD, Martínez-Rivera A, Rajadhyaksha AM. From gene to behavior: L-type calcium channel mechanisms underlying neuropsychiatric symptoms. *Neurotherapeutics*. 2017, 14, 588–613.

Kadi R, Gayed F, Kauzman P, et al. Autism spectrum disorder: Practice guidelines for pharmacists. *Can Pharm J (Ott)*. 2024;157(2):58-65.

Karhu E, Zukerman R, Eshraghi RS, Mittal J, Deth RC, Castejon AM, Trivedi M, Mittal R, Eshraghi AA. Nutritional interventions for autism spectrum disorder. *Nutr Rev*. 2020, 78(7), 515–531.

Kim SJ, Shonka S, French WP, Strickland J, Miller L, Stein MA. Dose-Response Effects of Long-Acting Liquid Methylphenidate in Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and Autism Spectrum Disorder (ASD): A Pilot Study. *J Autism Dev Disord*. 2017, 47(8), 2307–2313.

King BH, Wright DM, Handen BL, Sikich L, Zimmerman AW, McMahon W, et al. Double-blind, placebo-controlled study of amantidine hydrochloride in the treatment of children with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001, 40, 658-665.

Kolevzon A, Newcorn JH, Kryzak L, Chaplin W, Watner D, Hollander E, et al. Relationship between whole blood serotonin and repetitive behaviors in autism. *Psychiatry Res*. 2010, 175, 274–276.

Kosillo P, Bateup HS. Dopaminergic Dysregulation in Syndromic Autism Spectrum Disorders: Insights From Genetic Mouse Models. *Front Neural Circuits*. 2021, 15, 700968.

Lee EJ, Choi SY, Kim E. NMDA receptor dysfunction in autism spectrum disorders. *Curr Opin Pharmacol*. 2015;20:8-13

Lemonnier E, Degrez C, Phelep M, Tyzio R, Josse F, Grandgeorge M, Hadjikhani K, Ben-Ari Y. A randomised controlled trial of bumetanide in the treatment of autism in children. *Transl Psychiatry*. 2012, 2, 12.

Liu X, Liu J, Xiong X, Yang T, Hou N, Liang X, Chen J, Cheng Q, Li T. Correlation between Nutrition and Symptoms: Nutritional Survey of Children with Autism Spectrum Disorder in Chongqing, China. *Nutrients*. 2016, 8(5), 294.

Liu Y, Yang Z, Du Y, Shi S, Cheng Y. Antioxidant interventions in autism spectrum disorders: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2022;113:110476.

Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview-Revised: A revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 1994, 24(5), 659–685.

Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet*. 2018, 392, 508–520.

Lowther C, Costain G, Stavropoulos DJ, Melvin R, Silversides CK, Andrade DM, So J, Faghfoury H, Lionel AC, Marshall CR, Scherer SW, Bassett AS. Delineating the 15q13.3 microdeletion phenotype: a case series and comprehensive review of the literature. *Genet Med*. 2014, 17(2), 149–157.

Malhotra, S., Gupta, N. Childhood Disintegrative Disorder. *J Autism Dev Disord*. 1999, 29, 491–498.

Malow BA, Adkins KW, McGrew SG, et al. Melatonin for sleep in children with autism: a controlled trial examining dose, tolerability, and outcomes. *J Autism Dev Disord*. 2012, 42, 1729–1737.

Marcus RN, Owen R, Kamen L, Manos G, McQuade RD, Carson WH, Aman MG. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with

irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009, 48(11), 1110–1119.

Martella G, Meringolo M, Trobiani L, De Jaco A, Pisani A, Bonsi, P. The neurobiological bases of autism spectrum disorders: The R451C-neurexin 3 mutation hampers the expression of long-term synaptic depression in the dorsal striatum. *Eur J Neurosci*. 2018, 47, 701–708.

Matson JL, Nebel-Schwalm M, Matson ML. A review of methodological issues in the differential diagnosis of autism spectrum disorders in children. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2007, 1(1), 38–54.

Mazahery H, Stonehouse W, Delshad M, Kruger M, Conlon C, Beck K, et al. Relationship between Long Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Autism Spectrum Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control and Randomised Controlled Trials. *Nutrients*. 2017, 9(2), 155.

McCrimmon A, Rostad K. Test Review: Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition (ADOS-2) Manual (Part II): Toddler Module. *J Psychoeduc Asses*. 2013, 32(1), 88–92.

McDougle CJ. A Double-blind, Placebo-Controlled Study of Fluvoxamine in Adults With Autistic Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1996, 53(11), 1001–1008.

Milanković, T. Učinkoviti pristupi i terapije u tretmanu autističnih poremećaja. *Varaždinski učitelj- digitalni stručni časopis za odgoj i obrazovanje*. 2023, 6(11), 51-55.

Ministarstvo demografije i useljništva. *Svjetski dan svjesnosti o autizmu*. 2019. <https://mdu.gov.hr/vijesti-4693/svjetski-dan-svjesnosti-o-autizmu/4817>, pristupljeno 5.7.2024.

Morgan JT, Nordahl CW, Schumann CM. The amygdala in autism spectrum disorder. Buxbaum JD i Hof P, urednici. U: *The Neuroscience of Autism Spectrum Disorders*. Academic Press, 2012, str: 297-306.

Muller CL, Anacker AMJ, Veenstra-VanderWeele J. The serotonin system in autism spectrum disorder: From biomarker to animal models. *Neurosci.* 2016, 321, 24-41.

Nacionalni okvir za probir i dijagnostiku poremećaja iz spektra autizma u djece dobi 0-7 godina u RH, 2018. <https://www.unicef.org/croatia/izvjesca/nacionalni-okvir-za-probir-i-dijagnostiku-poremecaja-iz-spektra-autizma-u-djece-dobi-0-7> , pristupljeno 20.5.2024

Neul JL, Percy AK, Benke TA, Berry-Kravis EM, Glaze DG, Marsh ED, et al. Trofinetide for the treatment of Rett syndrome: a randomized phase 3 study. *Nat Med.* 2023, 29(6), 1468–1475.

Nicolson R, Craven-Thuss B, Smith J. A prospective, open-label trial of galantamine in autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2006, 16, 621–629.

Nogueira HA, de Castro CT, da Silva DCG, Pereira M. Melatonin for sleep disorders in people with autism: Systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2023;123:110695.

Pala Kara Z, Cakir B, Kaleli Durman D, Uydes Dogan BS. The role of pharmacists in the management of autism spectrum disorder: A survey to determine the knowledge and perception of the parents. *Istanbul J Pharm.* 2019, 49(3), 180-185.

Pandina GJ, Bossie CA, Youssef E, Zhu Y, Dunbar F. Risperidone Improves Behavioral Symptoms in Children with Autism in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Autism Dev Disord.* 2007, 37(2), 367–373.

Panksepp J, Lensing P. Brief report: A synopsis of an open-trial of naltrexone treatment of autism with four children. *J Autism Dev Disord.* 1991, 21(2), 243–249.

Parker N, O'Brien P. Play Therapy-Reaching the Child with Autism. *Int J Spec Educ.* 2011, 26(1), 80-87.

Patusco R, Ziegler J. Role of probiotics in managing gastrointestinal dysfunction in children with autism spectrum disorder: an update for practitioners. *Adv Nutr.* 2018, 9, 637–650.

Paul LK, Corsello C, Kennedy DP, Adolphs R. Agenesis of the corpus callosum and autism: a comprehensive comparison. *Brain.* 2014, 137(6), 1813–1829.

Persico AM, Ricciardello A, Lamberti M, Turriziani L, Cucinotta F, Brogna C, Vitiello B, Arango C. The pediatric psychopharmacology of autism spectrum disorder: A systematic review - Part I: The past and the present. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021, 110, 110326.

Pizzarelli R, Cherubini E. Alterations of GABAergic Signaling in Autism Spectrum Disorders. *Neural Plast.* 2011, 1–12.

Polite LC, Scahill L, Figueroa J, McCracken JT, King B, McDougle CJ. A randomized, placebo-controlled trial of extended-release guanfacine in children with autism spectrum disorder and ADHD symptoms: an analysis of secondary outcome measures. *Neuropsychopharmacol.* 2018, 43(8), 1772–1778.

Poornimai Abirami GP, Radhakrishnan RK, Johnson E, Roshan SA, Yesudhas A, Parveen S et al. The regulation of reactive neuroblastosis, neuroplasticity and nutraceuticals for effective management of autism spectrum disorder. U: Personalized Food Intervention and Therapy for Autism Spectrum Disorder Management. *Advances in Neurobiology*, Essa MM, Qoronfle MW, urednici. *Springer International Publishing*, 2020, str: 207-222.

Reichenberg A, Gross R, Weiser M, et al. Advancing Paternal Age and Autism. *Arch Gen Psychiatry.* 2006, 63(9), 1026–1032.

Rešić B. Sindrom Rett. *Paediatr Croat.* 2000, 44, 223–230.

Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2011, 53(9), 783–792.

Sanchack KE, Thomas CA. Autism Spectrum Disorder: Primary Care Principles. *Am Fam Physician*. 2016, 94(12), 972-979.

Sicca F, Imbrici P, Maria Cristina D'Adamo, Moro F, Fabrizia Bonatti, Brovedani P, et al. Autism with Seizures and Intellectual Disability: Possible Causative Role of Gain-of-function of the Inwardly-Rectifying K⁺ Channel Kir4.1. *Neurobiol Dis*. 2011, 43(1), 239–247.

Sikich L, Kolevzon A, King BH, McDougle CJ, Sanders KB, Kim SJ et al. Intranasal Oxytocin in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2021, 385(16), 1462–1473.

Siu AMH, Lin Z, Chung J. An evaluation of the TEACCH approach for teaching functional skills to adults with autism spectrum disorders and intellectual disabilities. *Res Dev Disabil*. 2019, 90, 14–21.

Stewart PA, Hyman SL, Schmidt BL, et al. Dietary supplementation in children with autism spectrum disorders: common, insufficient, and excessive. *J Acad Nutr Diet*. 2015, 115, 1237–1248.

Sugie Y, Sugie H, Fukuda T, Ito M, Sasada Y, Nakabayashi M, Fukashiro K, Ohzeki T. Clinical Efficacy of Fluvoxamine and Functional Polymorphism in a Serotonin Transporter Gene on Childhood Autism. *J Autism Dev Disord*. 2005, 35(3), 377–385.

Takeda A. Zinc homeostasis and functions of zinc in the brain. *BioMetals*. 2001, 14, 343–351.

Ure A, Cox GR, Haslam R, Williams K. Acetylcholinesterase inhibitors for autistic spectrum disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;6(6):CD013851.

Van der Wurff I, Oenema A, de Ruijter D, Vingerhoets C, van Amelsvoort T, Rutten B, et al. A Scoping Literature Review of the Relation between Nutrition and ASD Symptoms in Children. *Nutrients*. 2022, 14(7), 1389.

Vakilzadeh G, Martinez-Cerdeño V. Pathology and Astrocytes in Autism. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2023, 19, 841–850.

Wang T, Shan L, Miao C, Xu Z, Jia F. Treatment Effect of Bumetanide in Children With Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2021, 12.

Williams K, Brignell A, Randall M, Silove N, Hazell P. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8):CD004677.

Yamasue H, Domes G. Oxytocin and Autism Spectrum Disorders. *Curr Top Behav Neurosci*. 2017, 35, 449–65.

Zeidán-Chuliá F, Salmina AB, Malinovskaya NA, Noda M, Verkhatsky A, Moreira JCF. The glial perspective of autism spectrum disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014, 38, 160–172.

8. SAŽETAK/SUMMARY

SAŽETAK

Poremećaji iz spektra autizma su pervazivni razvojni poremećaji karakterizirani nepravilnom socijalnom interakcijom i komunikacijom te prisutnošću ponavljajućih i stereotipnih ponašanja i interesa. Točan uzrok razvoja autizma još uvijek nije poznat, smatra se da je rezultat međudjelovanja okolišnih čimbenika i genskih faktora. Autizam se često manifestira uz velik broj pridruženih simptoma, kao što su anksioznost, agresija, nepažnja, hiperaktivnost, problemi sa spavanjem te gastrointestinalni problemi. Iako ne postoji specifična terapija dostupna za uklanjanje osnovnih simptoma bolesti, koriste se različiti lijekovi iz brojnih farmakoterapijskih skupina kako bi se ublažili pridruženi simptomi (atipični antipsihotici za razdražljivost i impulzivnost, inhibitori ponovne pohrane serotonina za anksioznost i opsesivno-kompulzivne simptome, psihotimulansi kod hiperaktivnosti i nepažnje). Lijekovi koji potencijalno imaju učinak na smanjenje osnovnih simptoma bolesti su trenutno u kliničkim istraživanjima (arbaklofen i bumetanid). Nefarmakološke mjere, kao što su bihevioralna terapija, terapija igrom i glazbom i nutritivne intervencije pokazale su najbolje rezultate u poboljšanju ishoda liječenja te ih treba započeti u što ranijoj dobi. Individualizirani pristup koji uključuje multidisciplinarni tim stručnjaka i podrške obitelji preduvjet je za ostvarivanje uspješno provedenih intervencija s ciljem poboljšanja kvalitete života osoba oboljelih od autizma.

SUMMARY

Autism spectrum disorder is a pervasive developmental disorder characterized by impaired social interaction, communication and repetitive and stereotyped patterns of behavior and interests. Even though the exact cause of autism is still unknown, it is considered that autism is a complex disorder resulting from the interaction of environmental and genetic factors. ASD often manifests with a wide range of associated symptoms including anxiety, aggression, inattention, hyperactivity, sleep problems and gastrointestinal disorders. Although there are no specific medications available for the treatment of core symptoms of autism, various drugs from different pharmacotherapeutic groups have shown their usefulness in associated conditions (atypical antipsychotics for irritability and impulsivity, selective serotonin reuptake inhibitors for anxiety and obsessive-compulsive disorder, psychostimulants for hyperactivity and inattention). Many drugs that potentially reduce core symptoms are currently being tested (arbaclofen and bumetanide). Nonpharmacological interventions, including behavioural therapy, play and music therapy as well as nutritive interventions proved to be effective in improving treatment outcomes and should be started at the earliest possible age to maximise their effect. An individualized approach that consists of a multidisciplinary team of experts and family support is crucial to the successful implementation of interventions with the aim of improving the quality of life in autistic individuals.

**9. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC
DOCUMENTATION CARD**

Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

TERAPIJSKI PRISTUPI U LIJEČENJU DJECE S POREMEĆAJIMA IZ SPEKTRA AUTIZMA

Marinka Topić

SAŽETAK

Poremećaji iz spektra autizma su pervazivni razvojni poremećaji karakterizirani nepravilnom socijalnom interakcijom i komunikacijom te prisutnošću ponavljajućih i stereotipnih ponašanja i interesa. Točan uzrok nastanka autizma još uvijek nije poznat, smatra se da je autizam kompleksni poremećaj koji je rezultat međudjelovanja okolišnih čimbenika i genetskih faktora. Autizam se često manifestira uz velik broj pridruženih simptoma kao što su anksioznost, agresija, nepažnja, hiperaktivnost, problemi sa spavanjem te gastrointestinalni problemi. Iako ne postoji specifična terapija dostupna za uklanjanje osnovnih simptoma bolesti, koriste se različiti lijekovi iz brojnih farmakoterapijskih skupina kako bi se ublažili pridruženi simptomi (atipični antipsihotici za razdražljivost i impulzivnost, inhibitori ponovne pohrane serotonina za anksioznost i opsesivno-kompulzivne simptome, psihotimulansi kod hiperaktivnosti i nepažnje). Mnogi lijekovi koji potencijalno imaju učinak na smanjenje osnovnih simptoma bolesti su trenutno u fazama istraživanja (arbaklofen i bumetanid). Nefarmakološke mjere kao što su biheavioralna terapija, terapija igrom i glazbom i nutritivne intervencije pokazale su najbolje rezultate u poboljšanju ishoda liječenja te ih treba započeti u što ranijoj dobi kako bi se maksimalizirao njihov učinak. Individualizirani pristup koji se sastoji od multidisciplinarnog tima stručnjaka i podrške obitelji obavezan je za ostvarivanje uspješno provedenih intervencija s ciljem poboljšanja kvalitete života osoba oboljelih od autizma.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 54 stranica, 0 grafičkih prikaza, 0 tablica i 106 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: autizam, terapija autizma

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

Ocjenjivači: **Prof. dr. sc. Lidija Bach-Rojecky.**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Izv. prof. dr. sc. Petra Turčić., izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Izv. prof. dr. sc. Miranda Sertić., izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: Srpanj 2024.

Basic documentation card

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

Diploma thesis

THERAPEUTIC APPROACHES IN TREATING CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER

Marinka Topić

SUMMARY

Autism spectrum disorder is a pervasive developmental disorder characterized by impaired social interaction, communication and repetitive and stereotyped patterns of behavior and interests. Even though the exact cause of autism is still unknown, it is considered that autism is a complex disorder resulting from the interaction of environmental and genetic factors. ASD often manifests with a wide range of associated symptoms including anxiety, aggression, inattention, hyperactivity, sleep problems and gastrointestinal disorders. Although there are no specific medications available for the treatment of core symptoms of autism, various drugs from different pharmacotherapeutic groups have shown their usefulness in associated conditions (atypical antipsychotics for irritability and impulsivity, selective serotonin reuptake inhibitors for anxiety and obsessive-compulsive disorder, psychostimulants for hyperactivity and inattention). Many drugs that potentially reduce core symptoms are currently being tested (arbaclofen and bumetanide). Nonpharmacological interventions, including behavioural therapy, play and music therapy as well as nutritive interventions proved to be effective in improving treatment outcomes and should be started at the earliest possible age to maximise their effect. An individualized approach that consists of a multidisciplinary team of experts and family support is crucial to the successful implementation of interventions with the aim of improving the quality of life in autistic individuals.

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

Thesis includes: 54 pages, 0 figures, 0 tables and 106 references. Original is in Croatian language.

Keywords: autism, treatment of autism

Mentor: **Prof. dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, *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
Petra Turčić, Ph.D. *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Miranda Sertić, Ph.D. *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 2024.