

# Primjena kvetiapina u neodobrenoj indikaciji za liječenje posttraumatskog stresnog poremećaja

---

**Caktaš, Ana Marija**

**Professional thesis / Završni specijalistički**

**2018**

*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:163:431475>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-01**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ana Marija Caktaš

PRIMJENA KVETIAPINA U NEODOBRENOJ INDIKACIJI ZA LIJEČENJE POSTTRAUMATSKOGA  
STRESNOGA POREMEĆAJA

Specijalistički rad

Zagreb, 2018.



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ana Marija Caktaš

PRIMJENA KVETIAPINA U NEODOBRENOJ INDIKACIJI ZA LIJEČENJE POSTTRAUMATSKOGA  
STRESNOGA POREMEĆAJA

Specijalistički rad

Zagreb, 2018.

PSS studij: Poslijediplomski specijalistički studij kliničke farmacije  
Mentor rada: dr.sc. Maja Živković, dr.med. spec. psihijatar

Specijalistički rad obranjen je dana 3. srpnja 2018. godine u/na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu , Ante Kovačića 1, Zagreb, pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Miroslav Herceg, dr. med.
2. dr. sc. Maja Živković, dr. med., znanstvena suradnica
3. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca, mag.pharm.

Rad ima 84 listova.

Ovaj specijalistički rad je prijavljen na kolegiju Farmakoterapija duševnih bolesti i poremećaja, Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta, Sveučilišta u Zagrebu i izrađen je pod stručnim vodstvom dr.sc. Maje Živković, dr.med.spec.psihijatra.

*Zahvaljujem se dr. sc. Maji Živković što mi je tijekom izrade ovog specijalističkog rada uvijek bila na raspolaganju, te na uloženom strpljenju, korisnim stručnim savjetima, ohrabrenju, ustrajnosti i motivaciji.*

*Zahvaljujem se svojoj obitelji na podršci, motivaciji i ljubavi kojom su me pratili.*

*Na poseban način hvala svim mojim prijateljima koji su u mene vjerovali i davali smisao svim mojim naporima i trudu uloženom u znanje.*

*"Posttraumatski stresni poremećaj nije bolest pojedinca, to je bolest hrvatskog naroda!"*  
branitelj Srećko Karić

## SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog specijalističkog rada je dati sustavan prikaz literaturnih podataka o mogućim koristima i rizicima neodobrene primjene kvetiapina u liječenju posttraumatskog stresnog poremećaja. Pregledom dosadašnjih istraživanja i mišljenja stručnjaka pokušava se pronaći kakva je uloga i učinkovitosti kvetiapina u liječenju posttraumatskog stresnog poremećaja.

**Materijali i metode:** Pri izradi i oblikovanju ovog rada napravljen je sustavni pregled literature iz područja posttraumatskog stresnog poremećaja, farmakoterapije PTSP-a, antipsihotika druge generacije. Korišteni su sažetak opisa svojstava lijeka kvetiapina, stručna medicinska literatura, pretraga baza podataka PubMed za ključne riječi: posttraumatski stresni poremećaj, antipsihotici, kvetiapin, farmakoterapija. Na temelju pojedinih radova, saznanja o provedenim kliničkim ispitivanjima, tijeku i prirodi poremećaja izvedeni su zaključci i vlastita razmatranja o proučavanoj tematici.

**Zaključci:** Prilikom liječenja PTSP-a oboljelima se propisuju lijekovi koji ciljano djeluju na simptome bolesti. U literaturi se posebno ističe da su jedan od najuznemirujućih simptoma bolesti upravo oni koji se javljaju noću, odnosno noćne more i insomnija. Iako ne postoje dvostruko slijepa, prospektivna, randomizirana istraživanja koja bi pratila učinak kvetiapina u liječenju PTSP-a, iz manjih kliničkih studija i prikaza slučaja uočena je korist od ovog lijeka. Mnogi autori se slažu da za normalno funkcioniranje svake oboljele osobe je bitno da ima noćni odmor i kvalitetan san. Za vrijeme spavanja tijelo ima priliku za oporavak od dnevnog i nakupljenog stresa, kao i trauma. Kod oboljelih od PTSP-a prilika za oporavak tijekom sna je ugrožena što oporavak ovakvim osobama čini težim. Nadalje, simptomi insomnije i noćnih mora često se nazivaju i jednim od glavnih, čak i jednim od ciljanih simptoma za djelovanje o kojem ovisi daljnji razvoj bolesti. Prilikom pregledavanja literature pokazalo se da je kvetiapin upravo učinkovit za liječenje insomnije i smanjenu pojavnost noćnih mora. Većina literaturnih podataka ukazuje da na bolju učinkovitost kvetiapina kad se dodaje na već postojeću terapiju. Svakako je potrebno napraviti dodatna klinička istraživanja s naglaskom na randomizirana, dvostruko slijepa, usporedna ili placebom kontrolirana kako bi se jasno potvrdio učinak i mjesto kvetiapina u liječenju oboljelih od PTSP-a.

## SUMMARY

**Objectives:** The aim of this specialist study is to give systematic overview of literature about possible benefits and risks from off-label use of quetiapine for treating posttraumatic stress disorder. While searching the literature and expert's opinions there is an ambition to find the role and efficacy of quetiapine in posttraumatic stress disorder.

**Materials and Methods:** The development and creating of this paper was done in a systematic and retrospective review of literature in the field of posttraumatic stress disorder, pharmacotherapy for PTSD, second generation antipsychotics. Summary of Products Characteristic of Quetiapine, medical literature was used during the creation of this paper, and also search through database Pubmed for key words: posttraumatic stress

disorder, antipsychotics, quetiapine and pharmacotherapy. At the end conclusions and my own thoughts were made about researched theme based on findings from clinical trials, expert's opinions and articles and based on specific features and nature of posttraumatic stress disorder.

**Conclusion:** While treating the PTSD prescribed pharmacotherapy is chosen specifically to treat the main symptoms of disorder. In literature it can be found that one of the most disturbing symptoms are those that occur during the night, to be specific nightmares and insomnia. At the moment, double blinded, prospective, randomized clinical trials that had shown the efficacy of quetiapine for treating PTSD are not conducted but from smaller clinical trials and case reports the efficacy of this drug can be seen. Many researchers agree with the fact that for conducting normal life everyone should have good night rest and good quality of sleep. During the sleep body has an opportunity to rest from daily and accumulated stress and also from trauma. Patients with PTSD due to problems with insomnia and nightmares have less chance to rest during the sleep. This has a huge impact on patient's recovery. Furthermore, insomnia and nightmares are often called one of the most important symptoms to treat while prescribing drugs to patients with PTSD. During the literature research it was noted that quetiapine had shown the efficacy for treating the insomnia and had decreased the incidence of nightmares. The most data from literature indicate that quetiapine has better efficacy when it is prescribed in combination with other psychopharmacotherapy. For establishing the exact role and efficacy of quetiapine for treating PTSD additional double blinded, randomized, placebo-controlled or comparative clinical trials should be conducted.



## SADRŽAJ

I. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA .....	1
II. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	3
III. MATERIJAL I METODE .....	4
IV. RASPRAVA .....	5
1. POSTTRAUMATSKI STRESNI POREMEĆAJ (PTSP) .....	5
1.1. Povijesni pregled .....	5
1.2. Etiologija.....	5
1.3. Komorbiditeti .....	11
1.4. Prevalencija PTSP-a .....	12
1.5. Dijagnostika PTSP-a.....	13
1.6. Neuroanatomska osnova anksioznosti i anksioznih poremećaja .....	20
1.7. Liječenje PTSP-a .....	34
2. LIJEČENJE KVETIAPINOM .....	46
2.1. Kvetiapin .....	46
2.1.1. Kontraindikacije, posebna upozorenja, interakcije.....	46
2.1.2. Interakcije.....	48
2.1.3. Nuspojave.....	48
2.1.4. Farmakodinamika.....	48
2.1.5. Farmakokinetika .....	50
2.2. Liječenje kvetiapiinom u neodobrenoj indikaciji (engl. <i>off-label</i> ) .....	51
V. ZAKLJUČCI.....	59

VI. LITERATURA..... 63

VII. ŽIVOTOPIS ..... 74

## I. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) je kompleksan psihički poremećaj koji zahtjeva multidimenzionalni pristup liječenju. U skladu s tim, terapijski pristup podrazumijeva psihosocijalne, psihoterapijske i farmakoterapijske metode liječenja. S terapijskog aspekta, osim lijekova koji su odobreni u ovom indikacijskom području, sve se više primjenjuju i oni koji nemaju to odobrenje. Prema dostupnoj literaturi postoje brojna klinička istraživanja i pregledni radovi različite metodologije koji su za cilj imali pronaći učinkovitije lijekove u liječenju PTSP-a, kao i njihove međusobne kombinacije. Tako su se proučavali razni antipsihotici (risperidon, kvetiapin, olanzapin...), antidepresivi (venlafaksin, mirtazapin, duloksetin...) i ostali lijekovi (prazosin, topiramet, lamotrigin...). Rezultati ovih istraživanja često su pokazali nekonzistentnost. Naime, istraživanja na manjem broju ispitanika i u komparaciji s placebom su u većem broju pokazala dobrobit od određene terapije, a koja često puta nije zakonski odobrena. Proučavanje literature nameće jedan jasan zaključak vezan za ovu temu, a to je da oboljela osoba uvijek ima najviše koristi od individualiziranog pristupa liječenju, što uključuje i primjenu lijeka, ali i druge čimbenike poput podrške društva, dostupnost terapije, podrške obitelji u vidu psihološkog rada s obitelji oboljele osobe, posvećenost bolesniku i sl. Dok se zdravstveni sustav ne razvije u tom pravcu, valja koristiti druge učinkovite metode liječenja. U zadnje vrijeme u liječenju PTSP-a sve se više koriste antipsihotici druge generacije. U kliničkim istraživanjima kvetiapin se jasno pozicionirao u odnosu na ostale antipsihotike druge generacije po pitanju simptoma poremećenog cirkadijalnog ritma i noćnih mora. Ako se oboljelom od PTSP-a umanje ovi simptomi, ta osoba će pokazati veću sposobnost obavljanja dnevnih zadataka i općenito veću funkcionalnost. Upravo zato se propisivanjem ovoga lijeka otvara mogućnost boljeg liječenja

oboljelih od PTSP-a. Pregledom literature vezano za ovu indikaciju kvetiapina uočava se da saznanja nisu unificirana. Sadržaj ovoga rada nudi pregled primjenjivane farmakoterapije za liječenje PTSP-a, isto tako sve veću pojavnost propisivanja terapije koja nema odobrenje nadležnih tijela za ovu indikaciju. Ujedno, rad skreće pozornost na sve prepoznatiju ulogu kvetiapina u poboljšanju kliničke slike te uspješnijem liječenju PTSP-a.

## **II. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovoga specijalističkog rada je utvrditi i prikazati postoji li korist od primjene nove neodobrene terapije u liječenju PTSP-a. Ovim radom se ciljano proučava uloga antipsihotika druge generacije kvetiapina u liječenju PTSP-a.

### III. MATERIJAL I METODE

Pri izradi i oblikovanju ovoga rada napravljen je sustavni pregled literature iz područja posttraumatskog stresnog poremećaja, farmakoterapije PTSP-a, antipsihotika druge generacije. Korišteni su sažetak opisa svojstava lijeka kvetiapina, stručna medicinska literatura, pretraga baze podataka PubMed za ključne riječi: posttraumatski stresni poremećaj, antipsihotici, kvetiapin, farmakoterapija.

Na temelju odabranih radova, saznanja o tijeku bolesti, pojedinim pristupima liječenju i terapijskim ishodima izvedeni su zaključci i vlastita razmatranja o proučavanoj tematici.

## **IV. RASPRAVA**

### **1. POSTTRAUMATSKI STRESNI POREMEĆAJ (PTSP)**

PTSP je kompleksan poremećaj koji se ubraja u skupinu anksioznih poremećaja. Radi se o multisistemskom, psihičkom i somatskom poremećaju čija neurobiološka podloga nije u potpunosti razjašnjena. PTSP je jedinstven poremećaj u psihijatriji jer je za njegov nastanak neophodan vanjski uzrok u obliku traume koja podrazumijeva direktnu životnu ugroženost (1).

#### **1.1. Povijesni pregled**

PTSP je kao dijagnoza ušao 1980. godine u DSM III klasifikaciju mentalnih poremećaja (2). Prije toga bio je poznat, ali se spominjao pod drugim nazivima: veteranski sindrom (Korejski rat), vijetnamski sindrom (rat u Vijetnamu), šok od granate (I. svjetski rat), ratna neuroza i sindrom koncentracijskih logora (II. svjetski rat) te vojničko srce (američki građanski rat). Zanimljivo je da su u 19. stoljeću u Europi uslijed povećanog broja željezničkih nesreća ljudi koji su preživjeli nesreću imali simptome koje bi danas definirali kao PTSP, a tada se taj poremećaj zvao „željeznička moždina“ jer se smatralo da su simptomi posljedica pritiska na leđnu moždinu (3).

#### **1.2. Etiologija**

PTSP se od drugih anksioznih poremećaja razlikuje po tome što je za njegov razvoj neophodna prethodna izloženost traumatskom događaju ili proživljavanje traumatskog iskustva. Osobe mogu proživjeti istu traumu, međutim, neki od njih će razviti ovaj poremećaj, dok drugi neće. Razvoj PTSP-a ovisi o brojnim rizičnim čimbenicima koji se mogu podijeliti na:

1. Pretraumatske čimbenike koji obuhvaćaju raniji psihijatrijski poremećaj, spol (veća je prevalencija kod žena, osim ratnog PTSP-a koji je češći kod muškaraca), ličnost (osjetljivije su osobe koje imaju veću kontrolu izvana nego iznutra), niži socioekonomski status i obrazovanje, etničke manjine, raniju traumu, obiteljsku anamnezu psihijatrijskih bolesti;

2. Peritraumatske čimbenike koji obuhvaćaju težinu traume, doživljenu životnu opasnost, peritraumatske emocije, peritraumatsku disocijaciju;

3. Postraumatske čimbenike koji obuhvaćaju doživljeni izostanak socijalne podrške i kasnije životne stresore (4).

U ekstremne, životno ugrožavajuće stresne događaje ubrajaju se rat, teroristički napad, prirodna katastrofa, ozbiljna nesreća, fizički ili seksualni napad, fizičko zlostavljanje ili ozbiljno zanemarivanje u djetinjstvu, nasilje u kući ili obitelji itd. Inicijalna reakcija straha je biološka, međutim, na nju može utjecati subjektivna interpretacija samog događaja, na koju, s druge strane, utječu prijašnja iskustva osobe, kao i drugi rizični faktori (npr. rane traume, nedavni životni stresori, crte ličnosti, genetska vulnerabilnost itd) (5). Osim inicijalnog osjećaja straha prilikom izloženosti traumi može se javiti i osjećaj užasa i bespomoćnosti. Nakon izloženosti ekstremnom, životno ugrožavajućem stresoru dolazi do promjena na razini neurotransmiterskih i neuroendokrinih sustava. Rezultati dosadašnjih istraživanja ukazuju na strukturne i funkcionalne neuroanatomske promjene (amigdale, limbički sustav, hipokampus) (5). PTSP je najčešći psihijatrijski poremećaj kod ratnih veterana. Nerijetko je slučaj da liječenje PTSP ne počne na vrijeme te je često povezan s drugim psihijatrijskim bolestima čije je liječenje vrlo zahtjevno i kompleksno. Ono uključuje psihoterapiju, farmakoterapiju, uključenost uže obitelji, a idealno bi bilo kada bi cijelo društvo bilo socijalno osjetljivo prema ovoj vrsti oboljelih. Kako bolest u većem broju slučajeva dosegne kroničnu



fazu i godinama ne bude liječena na ispravan način, jednom kada se krene s farmakoterapijom zbog ozbiljnosti stanja koriste se gotovo sve skupine psihotropnih lijekova. Prema vremenu pojave simptoma PTSP-a dijelimo ga na akutni, kronični i odloženi. Kod akutnog PTSP-a simptomi se javljaju unutar 3 mjeseca od traumatskog događaja, kronični PTSP se javlja nakon 3 mjeseca ili više mjeseci, a kod odloženog PTSP-a simptomi se javljaju 6 mjeseci nakon traumatskog događaja (4). Nadalje, postoji i impulzivni oblik PTSP (karakteriziran hetero agresivnošću i simptomima stalne pobuđenosti) te depresivni tip (osoba je autoagresivna, sklona povlačenju i samookrivljanju) (2). Za postavljanje dijagnoze PTSP-a neophodna je izloženost životno ugrožavajućoj traumi te da se, kao posljedica toga, razviju simptomi iz sljedeće tri kategorije:

- 1) ponovno proživljavanje traumatskog iskustva (engl. *intrusion*)
- 2) izbjegavanje podražaja koji podsjećaju na traumatski događaj (engl. *avoidance*)
- 3) negativne promjene raspoloženja i kognicije povezane s traumatskim događajem, simptomi pojačane pobuđenosti (engl. *hyperarousal*)(6).

U tablici 1 . može se vidjeti skupina simptoma PTSP-a prema DSM-V klasifikaciji.

Tablica 1. Simptomi PTSP-a prema DSM-V klasifikaciji (6)

<b>Prisutnost jednog (ili više ) simptoma nametanja povezanih s traumatskim događajem(ima), koji su počeli nakon traumatskog(ih) događaja:</b>
-ponavljajuća nametljiva i uznemirujuća sjećanja na traumatski(e) događaj(e) koja se pojavljuju bez kontrole.
-ponavljajući uznemirujući snovi u kojima je afekt i/ili sadržaj sna povezan s traumatskim

dogadjem(ima)
-disocijativne reakcije (npr. "flashback-ovi"), kada se pojedinac osjeća ili ponaša kao da se traumatski događaj(i) ponavlja. (Ovakve reakcije se događaju u kontinuumu, gdje najizraženije reakcije izgledaju kao potpuni gubitak shvaćanja trenutačne okoline).
-intenzivna ili produljena psihička patnja kod izlaganja bilo unutarnjim ili vanjskim podražajima, koji simboliziraju ili podsjećaju na neki aspekt traumatskog(ih) događaja
-vidljiva fiziološka reakcija na unutarnje ili vanjske podražaje koji simboliziraju ili podsjećaju na neki aspekt traumatskog(ih) događaja
<b>Uporno izbjegavanje podražaja koji su povezani s traumatskim događajem(ima), a koje se počinje pojavljivati nakon traumatskog(ih) događaja, te o kojem svjedoči jedno ili oboje od sljedećeg:</b>
-izbjegavanje ili naponi da se izbjegnu uznemirujuća sjećanja, misli ili osjećaji o samom traumatskom(im) događaju(ima), kao i ono što je blisko povezano s traumatskim događajem(ima).
-izbjegavanje ili naponi da se izbjegnu vanjski podsjetnici (ljudi, mjesta, razgovori, aktivnosti, objekti, situacije) koji pobuđuju uznemirujuća sjećanja, misli ili osjećaje na sam događaj(i) ili su blisko povezani s traumatskim događajem(ima)
<b>Negativne promjene kognicije i raspoloženja koje su povezane s traumatskim događajem(ima), a koje se pojavljuju ili pogoršavaju nakon traumatskog(ih) događaja, te o kojima svjedoči dvoje ili više od sljedećeg:</b>
-nemogućnost prisjećanja važnih aspekata traumatskog(ih) događaja (najčešće zbog disocijativne amnezije, a ne zbog drugih čimbenika kao što su ozljeda glave, alkohol ili droga).

-ustrajna i pretjerano negativna uvjerenja ili očekivanja od sebe, drugih ili svijeta (npr. "Ja sam loš(a)", "Nikome se ne može vjerovati", "Cijeli svijet je opasan" ili "Moji živci su zauvijek uništeni").
-ustrajna, iskrivljena shvaćanja o uzrocima ili posljedicama traumatskog(ih) događaja koja dovode osobu do toga da okrivljuje sebe ili druge
-ustrajna stanja negativnih emocija (npr. straha, užasa, ljutnje, krivnje ili srama).
-značajno smanjeni interes za sudjelovanje u važnim aktivnostima
-osjećaji odvojenosti i otuđenosti od drugih
-trajna nemogućnost doživljavanja pozitivnih emocija (npr. nemogućnost doživljavanja sreće, zadovoljstva, ljubavi)
<b>Istaknute promjene u pobuđenosti i reaktivnosti koje su povezane s traumatskim događajem(ima), a počele su se pojavljivati ili pogoršavati nakon traumatskog(ih) događaja, i o njima svjedoči dvoje ili više od sljedećeg:</b>
-razdražljivo ponašanje ili ispadi bijesa (bez provokacije ili nakon male provokacije) tipično izraženi kroz verbalnu ili fizičku agresiju prema drugim ljudima ili stvarima
-nesmotreno ili samouništavajuće ponašanje
-hipervigilnost
-pretjerana reakcija na iznenadni podražaj
-poteškoće s koncentracijom

-smetnje spavanja (npr. poteškoće s usnivanjem ili prosnivanjem ili nemiran san)

Smetnje navedene u tablici 1. mogu uzrokovati klinički značajnu patnju ili oštećenje u socijalnom, radnom ili drugim važnim područjima funkcioniranja. Ove smetnje se ne mogu pripisati fiziološkim učincima neke psihoaktivne tvari (npr. lijek, alkohol) ili nekog drugog zdravstvenog stanja (6).

Kod PTSP-a osoba opetovano proživljava traumatski događaj prisjećajući se traumatskog događaja u slikama ili mislima, što predstavlja ponavljajuće ili intruzivne misli. Ovakvi simptomi su nekontrolirani i dolaze iznenadno, spontano te osoba nema kontrolu nad ovakvim pojavama. Mogu se javiti uslijed vanjskog podražaja (slikovni, slušni ili njušni) koji podsjeća na traumatski događaj, ili u obliku noćnih mora povezanih s traumatskim događajem.

Ponovno doživljavanje traumatskog događaja može biti i kroz kratka prisjećanja (engl. *flashback*) kada se traumatski događaj proživljava kao iluzija, halucinacija i *flashback* epizoda. Kako kod intruzivnih misli tako i kod *flashback* epizoda misli su uvijek povezane s proživljenom traumom, a njihov nastanak može biti potaknut nekim vanjskim podražajem. Razlika između *flashback* epizoda i intruzivnih sjećanja je u tome što je osoba kod intruzivnog sjećanja svjesna da se prisjeća traumatskog doživljaja, a kod *flashback* epizode misli da ponovno proživljava događaj te ne razlikuje prošlost i sadašnjost. Osim toga, javlja se intenzivni psihološki distres. To je psihološka uznemirenost koja se očituje kao strah, ljutnja, anksioznost, osjećaj neumitne sudbine vezane za traumatski događaj. Ono što osoba može kontrolirati jesu vanjski podražaji koji mogu potaknuti sjećanja pa zbog toga osobe oboljele od PTSP-a izbjegavaju sve aktivnosti, znakove i situacije koje ih mogu podsjetiti na sam

traumatski događaj. Oboljele osobe se otežano koncentriraju i pokazuju pojačani oprez (pretjerana pažnja na vanjske podražaje), a nerijetko je slučaj da zlorabe alkohol i druge psihoaktivne tvari kako bi blokirali ova intruzivna sjećanja i *flashback* epizode. Upravo je zloropaba alkohola i psihoaktivnih tvari jedan od najčešćih komorbiditeta ove bolesti. Isto tako, osobe mogu pribjegavati pretjeranom radu ili biti potpuno nezainteresirane za aktivnosti i sadržaje koje su ih prije zanimale te se osjećaju neshvaćeno i otuđeno od svih. Udaljuju se od bliskih ljudi i prati ih osjećaj da nisu sposobni voljeti druge ljude, da nemaju nikakvih osjećaja i smatraju se „otupjeli“. Njihov pogled na budućnost je beznadan te osjećaju da im je budućnost uskraćena, a njihov život bezvrijedan i besmislen. Stalno ih prati osjećaj da će izgubiti kontrolu kod pokazivanja ljutnje ili neprijateljstva prema svojoj okolini, a isto tako prati ih kontinuirani strah od potpunog gubitka kontrole što je također razlog za sve veću otuđenost i znatno otežava liječenje ovog poremećaja.

### **1.3. Komorbiditeti**

Uz PTSP se mogu javiti i drugi psihijatrijski komorbiditetni poremećaji pa je često puta teško odrediti dijagnozu PTSP jer se simptomi u znatnoj mjeri mogu preklapati. Prvenstveno se tu radi o depresivnom poremećaju, anksioznim poremećajima te zloropabi ili ovisnosti o psihoaktivnim supstancama (5). Depresija kao komorbiditet posebno je prisutna kod depresivnog tipa PTSP-a i često se manifestira kao autoagresivnost, sklonost samooptuživanju, povlačenjem i otežanim socijalnim funkcioniranjem. Vrlo često osobe koje pate od PTSP-a također pate i od nekog tipa ovisnosti. Tu se prvenstveno radi o sekundarnom alkoholizmu i ovisnosti o psihoaktivnim tvarima, dominantno o opijatima. Procjenjuje se da 20% do 30% oboljelih od PTSP-a ima i neku bolest ovisnosti (2). Opijati se zloropotrebljavaju zbog njihovog učinka analgezije, sedacije, olakšanog usnivanja, poboljšanja osnovnog raspoloženja u smislu euforičnosti i na taj način umanjuju simptome PTSP-a.

Posljedično se razvija ovisnost što u konačnici otežava liječenje, a istovremeno se komplicira i opće stanje oboljele osobe. Kod ratnih veterana s PTSP-om često se javlja trajni poremećaj ličnosti nakon katastrofalnog doživljavanja, ali i psihotični poremećaj karakteriziran halucinatornim doživljavanjima i paranoidnim stanjima. Među ratnim veteranima u Hrvatskoj oboljelih od PTSP-a 60% ih ima jedan od komorbiditetnih poremećaja, a najčešći su poremećaj ličnosti, alkoholizam i depresivni poremećaj (2). Prisutnost komorbiditeta kod oboljelih od PTSP-a na svjetskoj razini iznosi 80% (7).

#### **1.4. Prevalencija PTSP-a**

U općoj populaciji žene obolijevaju češće od PTSP-a, dok od ratnog PTSP-a češće obolijevaju muškarci, što je i za očekivati, zbog veće izloženosti ratnim zbivanjima i traumama koje ih prate. Prema podacima u literaturi, prevalencija PTSP-a među općom populacijom kreće se između 1% do 3% pa sve do 6.8%, odnosno prisutna je u 5 do 10% opće populacije, dok je prevalencija kod aktivnih vojnika i ratnih veterana značajno veća (2,8). Na stopu prevalencije utječu brojni vanjski faktori koji su uzeti u obzir prilikom prikupljanja statističkih podataka. PTSP se može javiti u bilo kojoj dobi, ali je učestaliji kod mladih osoba. Kod muškaraca je PTSP uglavnom vezan uz ratno iskustvo, a kod žena za civilnu traumu (fizički napad, silovanje). Upravo zbog vrste traume koja uzrokuje PTSP, kod žena se taj poremećaj javlja uglavnom u dvadesetim i tridesetim, a kod muškaraca u četrdesetim i pedesetim godinama (3). Kod ratnog PTSP-a učestalost raste u prve dvije godine po završetku vojne službe (3). Sličan trend bio je prisutan i u Hrvatskoj, tako da neka istraživanja pokazuju da je učestalost PTSP-a u ratnih veterana bila oko 14% u vrijeme rata (1992/93. g.), 16% godinu dana nakon završetka Domovinskog rata, te 24% dvije godine nakon završetka rata (3). Uz to, dodatnih 17-26% imalo je simptome parcijalnog PTSP-a (3). Parcijalni PTSP podrazumjeva simptome iz jedne ili dvije grupe simptoma, ali ne

zadovoljavaju u potpunosti kriterije za PTSP. Podaci o prevalenciji PTSP-a mogu se razlikovati s obzirom na vrstu korištenih dijagnostičkih kriterija i ocjenskih ljestvica, kao i odabranu populaciju (klinička ili opća populacija ispitanika i sl.). U Republici Hrvatskoj nisu provedena sustavna istraživanja o prevalenciji PTSP-a, ali prema dostupnim podacima oko 1,000,000 stanovnika bilo je izloženo ratnom stresu, s tim da ih je puno više sekundarno bilo izloženo traumama koje donosi rat. Pretpostavlja se da je kod prognanika i izbjeglica prevalencija 25% i 50%, a među braniteljskom populacijom 25-30%, pri čemu je ovdje potrebno uključiti još i zatočene osobe te članove obitelji nestalih u ratu (9). Dodatni čimbenici koji utječu na razlike u podacima o prevalenciji PTSP-a su prisutnost komorbiditetnih stanja.

### **1.5. Dijagnostika PTSP-a**

PTSP pripada grupi anksioznih poremećaja kojima je zajednička karakteristika patološka anksioznost. Prilikom dijagnosticiranja PTSP-a u svakodnevnom kliničkom radu se koriste dijagnostički kriteriji prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti, 10 revizija (MKB-10), (Tablica 2.) (10), dok se u istraživačkom radu koristi Dijagnostički i statistički priručnik Američkog udruženja psihijatarata, V revizija (DSM-V) (Tablica 3.)(6). Ove dvije skupine kriterija se u mnogočemu preklapaju, ali postoje i bitne razlike zbog kojih se nekada mogu javiti i dijagnostička razmimoilaženja.

Prema MKB-10 dijagnostičkim kriterijima PTSP se mora javiti unutar šest mjeseci od stresnog iskustva. Tijek bolesti je u manjem broju slučajeva kroničan uz očekivani oporavak, dok se kod onih kroničnog tijeka inicijalna dijagnoza PTSP-a mijenja u trajnu promjenu ličnosti nakon katastrofalnog doživljavanja (F62.0) koja isključuje postojanje simptoma PTSP-a (11). Prema MKB-10 nije jasno određen pojam kroničnosti pa je teško postaviti dijagnozu

kroničnog PTSP-a, a onemogućeno je postaviti dijagnozu odgođenog PTSP jer se prema MKB-10 simptomi PTSP-a moraju javiti unutar šest mjeseci.

U istraživačkom radu, ali i svakodnevnoj kliničkoj praksi često se koriste dijagnostički kriteriji prema DSM-V jer bolje zadovoljavaju potrebe kliničara. Prema DSM-V simptomi PTSP-a trebaju trajati dulje od mjesec dana i obično počinju tijekom prva tri mjeseca nakon traume, iako mogu proteći mjeseci, pa i godine prije nego što budu zadovoljeni kriteriji za dijagnozu. Prema DSM-V postoji "odgođeno iskazivanje" (prije prema DSM-IV nazvano "odgođeni početak") što se odnosi na vrijeme pojavljivanja simptoma, a otkriveno je da se neki simptomi tipično pojavljuju rano, ali da postoji vremenski razmak do razvoja pune kliničke slike i zadovoljavanja svih kriterija. PTSP s odgođenim iskazivanjem je onaj kod kojeg dijagnostički kriteriji u cijelosti nisu zadovoljeni najmanje do 6 mjeseci nakon događaja (iako su početak i izraženost dijela simptomatologije mogli nastati odmah). Akutni stresni poremećaj se odnosi na onu reakciju na traumu gdje je trajanje simptoma ograničeno na razdoblje od 3 dana do mjesec dana nakon izloženosti traumatskom događaju. Nadalje, trajanje simptoma može varirati gdje potpuni oporavak može nastupiti nakon tri mjeseca, dok kod pojedinih osoba simptomi mogu trajati i dulje od 12 mjeseci, a ponekad i dulje od 50 godina (6).

Kako bi rad i liječenje ovakvih bolesnika bili uspješniji, neupitno je da je potrebno poznavanje i korištenje obje skupine kriterija.

Tablica 2. Dijagnostički kriteriji za postavljanje dijagnoze PTSP-a prema MKB-10 (10)

A. Izloženost iznimnom mentalnom stresoru, kratkog ili produženog trajanja.
B. Ustrajno prisjećanje ili proživaljavanje stresora nametnutim sjećanjima (flashback),



snovima koji se ponavljaju, proživljavanjem patnje prilikom izlaganja okolnostima koje podsjećaju na stresor ili su povezane s njim.

C. Stvarno ili željeno izbjegavanje okolnosti koje podsjećaju na stresor ili su povezane s njim, koje nije postojalo prije izloženosti stresoru.

D. Ili

1. psihogena amnezija (djelomična ili potpuna) za neke važne aspekte u razdoblju izloženosti stresoru

Ili

2. trajni simptomi povećane psihološke osjetljivosti ili uzbuđenosti (nepostojeći prije izlaganja stresoru) prisutni u bilo koja dva od sljedećih simptoma:

- teškoće pri uspjavanju ili spavanju
- razdražljivost
- teškoće koncentracije
- rastresenost
- povećana nervoza i ustrašenost

Tablica 3. Dijagnostički kriteriji za postavljanje dijagnoze PTSP-a prema DSM-V (6)

A. Izloženost stvarnoj ili prijetećoj smrti, ozbiljnom ozljeđivanju, ili seksualnom nasilju na jedan (ili više) od sljedećih načina:

1. Izravno doživljavanje traumatskog/(ih) događaja.
2. Osobno svjedočenje traumatskom događaju(ima) koji se dogodio drugima.
3. Saznanje da se događaj(i) dogodio članu obitelji ili bliskom prijatelju. U slučaju smrti ili prijetnje smrti članu obitelji ili prijatelju događaji moraju biti izazvani nasilnim aktom ili

nesretnim slučajem.

4. Višekratno ili ekstremno izlaganje izrazito neugodnim detaljima traumatskog(ih) događaja (npr. djelatnici službi koje prve dolaze kada treba prikupiti ljudske ostatke, policijski službenici koji su opetovano izloženi detaljima zlostavljanja djece).

(Napomena: ne odnosi se na izloženost putem elektroničkih medija, televizije, filmova ili slika, osim ako se ne radi o izloženosti na poslu.)

B. Prisutnost jednog (ili više) simptoma nametanja povezanih s traumatskim događajem(ima), koji su počeli nakon traumatskog(ih) događaja:

1. Ponavljajuća nametljiva i uznemirujuća sjećanja na traumatski(e) događaj(e) koja se pojavljuju bez kontrole.

2. Ponavljajući uznemirujući snovi u kojima je afekt i/ili sadržaj sna povezan s traumatskim događajem(ima).

3. Disocijativne reakcije ("flashback-ovi"), kada se pojedinac osjeća ili ponaša kao da se traumatski događaj(i) ponavlja. (Ovakve reakcije se događaju na kontinuumu, gdje najizraženije reakcije izgledaju kao potpuni gubitak shvaćanja trenutačne okoline.)

4. Intenzivna ili produljena psihička patnja kod izlaganja bilo unutarnjim ili vanjskim podražajima, koji simboliziraju ili podsjećaju na neki aspekt traumatskog(ih) događaja.

5. Vidljiva fiziološka reakcija na unutarnje ili vanjske podražaje koji simboliziraju ili podsjećaju na neki aspekt traumatskog(ih) događaja.

C. Uporno izbjegavanje podražaja koji su povezani s traumatskim događajem(ima), a koje se počinje pojavljivati nakon traumatskog(ih) događaja, te o kojem svjedoči jedno ili oboje od sljedećeg:

1. Izbjegavanje ili napor da se izbjegnu uznemirujuća sjećanja, misli ili osjećaji o samom traumatskom(im) događaju(ima), kao i ono što je blisko povezano s traumatskim

događajem(ima).

2. Izbjegavanje ili naponi da se izbjegnu vanjski podsjetnici (ljudi, mjesta, razgovori, aktivnosti, objekti, situacije) koji pobuđuju uznemirujuća sjećanja, misli ili osjećaje na sam događaj(i) ili su blisko povezani s traumatskim događajem(ima).

D. Negativne promjene kognicije i raspoloženja koje su povezane s traumatskim događajem(ima), a koje se pojavljuju ili pogoršavaju nakon traumatskog(ih) događaja, te o kojima svjedoči dvoje ili više od sljedećeg:

1. Nemogućnost prisjećanja važnih aspekata traumatskog(ih) događaja (najčešće zbog disocijativne amnezije, a ne zbog drugih čimbenika kao što su ozljeda glave, alkohol ili droga).

2. Ustrajna i pretjerano negativna uvjerenja ili očekivanja od sebe, drugih ili svijeta (npr. "Ja sam loš(a)", "Nikome se ne može vjerovati", "Cijeli svijet je opasan" ili "Moji živci su zauvijek uništeni").

3. Ustrajna iskrivljena shvaćanja o uzrocima ili posljedicama traumatskog(ih) događaja koja dovode osobu do toga da okrivljuje sebe ili druge.

4. Ustrajna stanja negativnih emocija (npr. straha, užasa, ljutnje, krivnje ili srama).

5. Značajno smanjeni interes za sudjelovanje u važnim aktivnostima.

6. Osjećaji odvojenosti i otuđenosti od drugih.

7. Trajna nemogućnost doživljavanja pozitivnih emocija (npr. nemogućnost doživljavanja sreće, zadovoljstva, ljubavi).

E. Istaknute promjene u pobuđenosti i reaktivnosti koje su povezane s traumatskim događajem(ima), a počele su se pojavljivati ili pogoršavati nakon traumatskog(ih) događaja, i o njima svjedoči dvoje ili više od sljedećeg:

1. Razdražljivo ponašanje ili ispadi bijesa (bez provokacije ili nakon male provokacije) tipično

izraženi kroz verbalnu ili fizičku agresiju prema drugim ljudima ili stvarima.

2. Nesmotreno ili samouništavajuće ponašanje.

3. Hipervigilnost.

4. Pretjerana reakcija na iznenadni podražaj.

5. Poteškoće s koncentracijom.

6. Smetnje spavanja (npr. poteškoće s usnivanjem ili prosnivanjem ili nemiran san).

F. Trajanje ovih simptoma (kriteriji B, C, D i E) je dulje od mjesec dana.

G. Ove smetnje uzrokuju klinički značajnu patnju ili oštećenje u socijalnom, radnom ili drugim važnim područjima funkcioniranja.

H. Ove smetnje se ne mogu pripisati fiziološkim učincima neke psihoaktivne tvari (npr. lijek, alkohol) ili nekog drugog zdravstvenog stanja.

Osim spomenutih dijagnostičkih kriterija potrebnih u svakodnevnom kliničkom radu, koriste se i razni psihologijski mjerni instrumenti, kao što su strukturirani klinički intervjui ili ocjenjske ljestvice, koji predstavljaju osnovno sredstvo rada. Korisni su jer omogućuju direktnu komunikaciju s oboljelom osobom pri čemu je moguće opservirati ponašanje, verbalne i neverbalne osobitosti, mimiku, ali i mnoge druge karakteristike osobe. Ovi mjerni instrumenti omogućavaju psihološki pristup i emocionalno prihvaćanje oboljele osobe od strane terapeuta te razvijanje verbalne i neverbalne interakcije uz kreiranje pozitivne prijenosne situacije (11). Postoji niz strukturiranih i polustrukturiranih intervjua koji su prikazani u tablici 4.

Tablica 4. Mjerni instrumenti za procjenu PTSP-a (12)

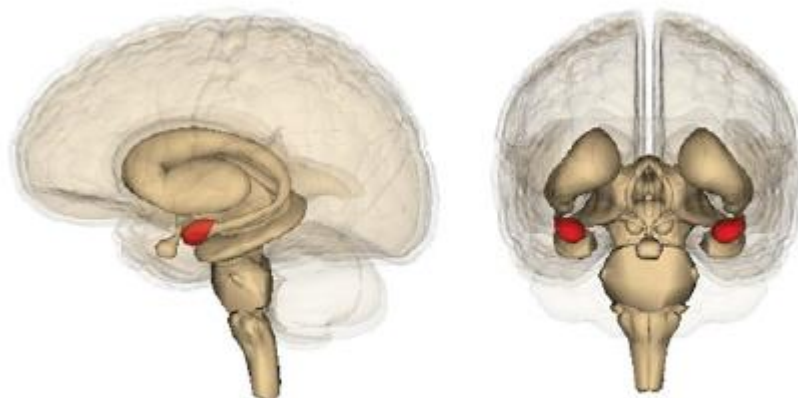
Naziv		Autor	Tip traume
SCID	Structured Clinical Interview	Spitzer, Eiliams, Gibon, First	borba, kriminal, katastrofa
DIS	Diagnostic Interview Schedule	Robins, Heltzer, Croughan, Ratlif	nesreće, borba
SI-PTSD	Structured Interview for PTSD	Davidson, Smith, Kudler	borba
PTSD-I	PTSD Interview	Watson, Juda, Manifold, Kucula, Anderson	veterani
SCAN	Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry	Wing i sur.; Sartotius i sur.	-
CAPS	Clinical Administered PTSD scales	Blake i sur. Weathers i sur.	borba

Kao što je već ranije spomenuto, u radu s oboljelim osobama koriste se i ocjenske ljestvice za procjenu PTSP-a, nastale na osnovi teorijskih shvaćanja PTSP-a, a ne samo na temelju dijagnostičkih kriterija za ovaj poremećaj. Te ocjenske ljestvice su M-PTSD (engl. *Mississippi Scale for Combat-Related PTSD*), PK-MMPI (engl. *Keane PTSD Scale of the MMPI/MMPI-2*) i IES (engl. *Impact of Event Scale*). Nadalje, koriste se i mjere izloženosti i inteziteta traumatskog događaja. Postoji veliki broj mjernih instrumenata ovoga tipa, u Republici Hrvatskoj razvijen je jedan takav instrument s ciljem mjerenja inteziteta i izloženosti potencijalnom traumatskom događaju i specifično je dizajniran s obzirom na

događanja tijekom Domovinskog rata te izloženosti veterana istom. Upitnik stresnih i traumatskih borbenih iskustava (USTBI, Kuterovac i Bunjevac, 1994) (13) je *check*-lista dizajnirana prema specifičnostima rata u Republici Hrvatskoj. Sastoji se od 40 čestica na koje je odgovor stupnjevan ocjenom od 1-3 (1-nikad, 2-jedan put, 3- više puta). Rezultat se izražava zbrojem odgovora na svim česticama i može se kretati u rasponu od 40-120 (14).

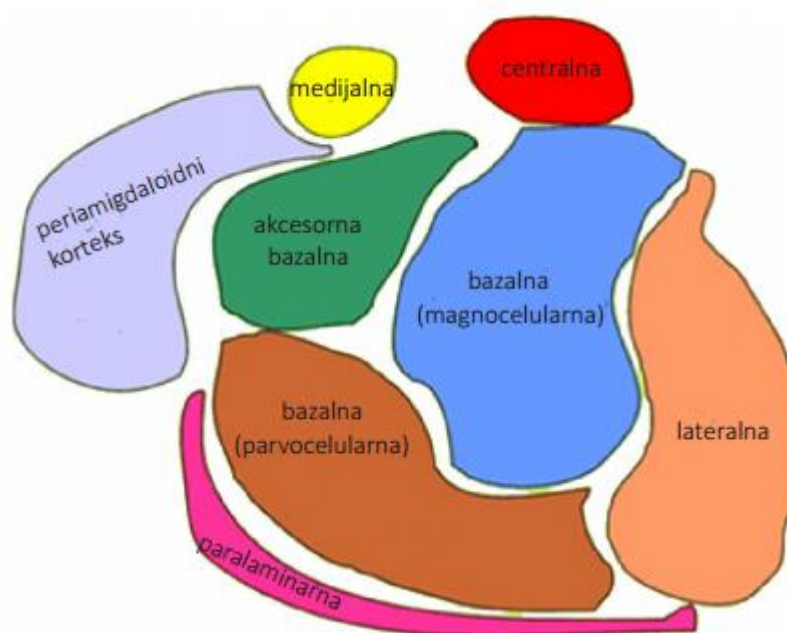
### **1.6. Neuroanatomska osnova anksioznosti poremećaja**

Amigdala (lat. *Corpus amygdaloideum*, CA) je limbička moždana struktura smještena u temporalnom režnju. Ime je dobila prema grčkoj riječi *ἀμυγδαλή*, *amygdalē*, što znači badem. To je značajan centar za regulaciju različitih emocija i kognitivnih funkcija (15). Amigdala je najvažniji medijator odgovora na stres, uvjetovani strah i najvjerojatnije na anksioznost (16). Ima ključnu ulogu u prepoznavanju, kondicioniranju i ekspresiji straha (15). Unatoč tome što se obično povezuje sa strahom, amigdala je važna i za različita druga emocionalna stanja, kao što su agresija, hranjenje i seksualne funkcije (15). Amigdala, ili amigdaloidni kompleks se sastoji od dvije grupe jezgara bademastog oblika koje su povezane međusobno, ali i s hipotalamusom, hipokampusom, talamusom i neokorteksom. Smještena je u medijalnom temporalnom režnju, rostralno od hipokampusa i repa kaudalne jezgre (lat. *nucleus caudatus*) koja je sastavni dio bazalnih ganglija (Slika 1.) (16). Također se smatra jednim od bazalnih ganglija, a dio je i limbičkog sustava (15).



Slika 1. Položaj amigdala u mozgu (15, preuzeto iz Turkalj L. 2015)

Dva su glavna dijela amigdale: centrokortikomedijalni (centralna, kortikalna i medijalna jezgra) i bazolateralni (lateralna, bazalna i akcesorna bazalna jezgra), (Slika 2.) (15).



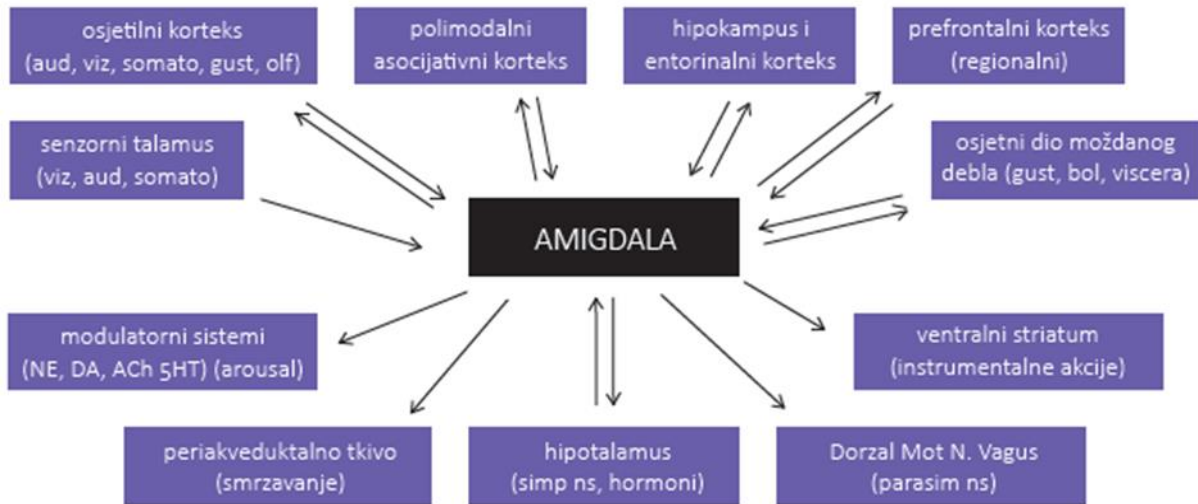
Slika 2. Jezgre amigdale (15, preuzeto iz Turkalj L. 2015)

Svaki dio ima specifične neuroanatomske veze, a ovisno o njima i specifične funkcije. Primjerice, lateralna je jezgra glavno ulazno područje amigdale jer prima senzorne

informacije (slušne, vidne, okusne, osjetne i somatosenzorne uključujući bol) iz različitih moždanih regija. Glavna izlazna područja su centralna jezgra, povezana s jezgrama moždanog debla, i bazalna jezgra povezana sa strijatumom. Ovo je važno u razumijevanju funkcija amigdale (15). Amigdala prima ekscitatorne glutaminičke impulse iz talamusa i senzoričke iz korteksa koji se paralelno obrađuju u nukleusima unutar amigdale. Na ovaj način amigdala posreduje u memorijskom procesu koji se odnosi na prošla iskustva, te simultanu elaboraciju pogrešne kognitivne interpretacije i straha. Ovim putem amigdala također prima informacije o humoralnoj i homeostatskoj ravnoteži organizma. Veza amigdale s mezencefalnim neuronima u supstantia grisea centralis odgovorna je za bijeg i paralizirajuće ponašanje. Simpatička aktivacija vegetativnog živčanog sustava i endokrina aktivacija su kontrolirane vezama amigdale s hipotalamusom. Parasimpatička aktivnost posljedica je povezanosti amigdale s nucleus dorsalis nervi vagi. Za simptome pojačane pobuđenosti i motoričke aktivnosti odgovorne su veze amigdale s kaudalnom jezgrom (striatum) (16). Zapravo, amigdala je opsežno recipročno povezana s brojnim kortikalnim i supkortikalnim strukturama (Slika 3). Amigdala je povezana s hipokampusom i prefrontalnim korteksom (PFC). Povezanost između PFC i amigdale modulira odgovor na stres i posreduje razlikovanje zapamćenog straha jer PFC obavlja inhibitornu kontrolu amigdale. Zbog funkcionalne uloge amigdale u posredovanju i odgovoru na stres i emocionalnog učenja, pretpostavlja se da promjene u ovom području i povezanost s ostalom cirkulacijom mogu utjecati na patofiziologiju PTSP-a. Iako ne postoje dokazi strukturalne promjene u amigdali kod PTSP-a, funkcionalne neuroslikovne studije su pokazale hipereaktivnost amigdale u PTSP-u prilikom prezentiranja traumatičnog sadržaja, znakova ili drugih podsjetnika na traumu. Nadalje, oboljeli od PTSP-a pokazuju povećanu aktivnost amigdale kod opće emocionalne stimulacije koja nije povezana s traumom kao npr. lica s različitim emocijama.

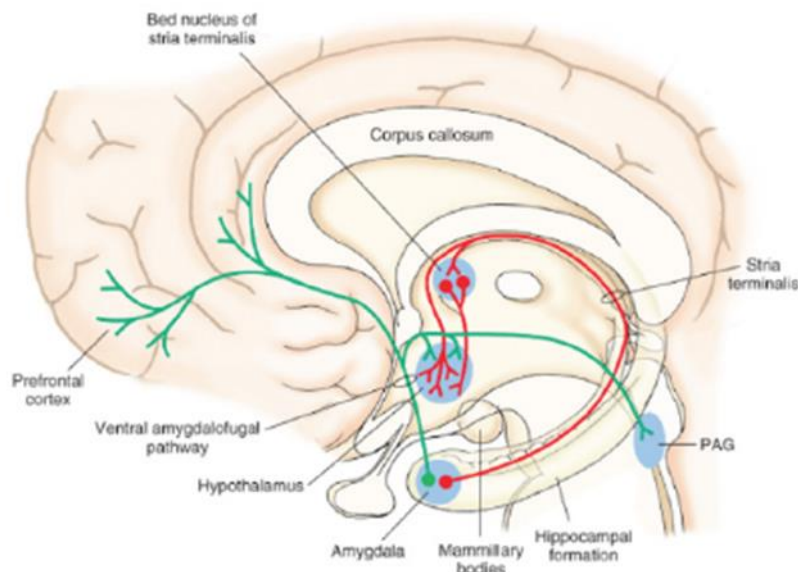


Pretpostavlja se da je amigdala osjetljiva i u onim situacijama kada se prezentiraju subliminalni znakovi PTSP-a (17).



Slika 3. Neuroanatomske veze amigdale s kortikalnim i supkortikalnim strukturama (15, preuzeto iz Turkalj L. 2015)

Postoje brojni putovi povezanosti amigdale s ostalim dijelovima mozga, međutim, uvijek se izdvajaju dva glavna neuroanatomska puta: stria terminalis i ventralni amigdalofugalni put (slika 4).

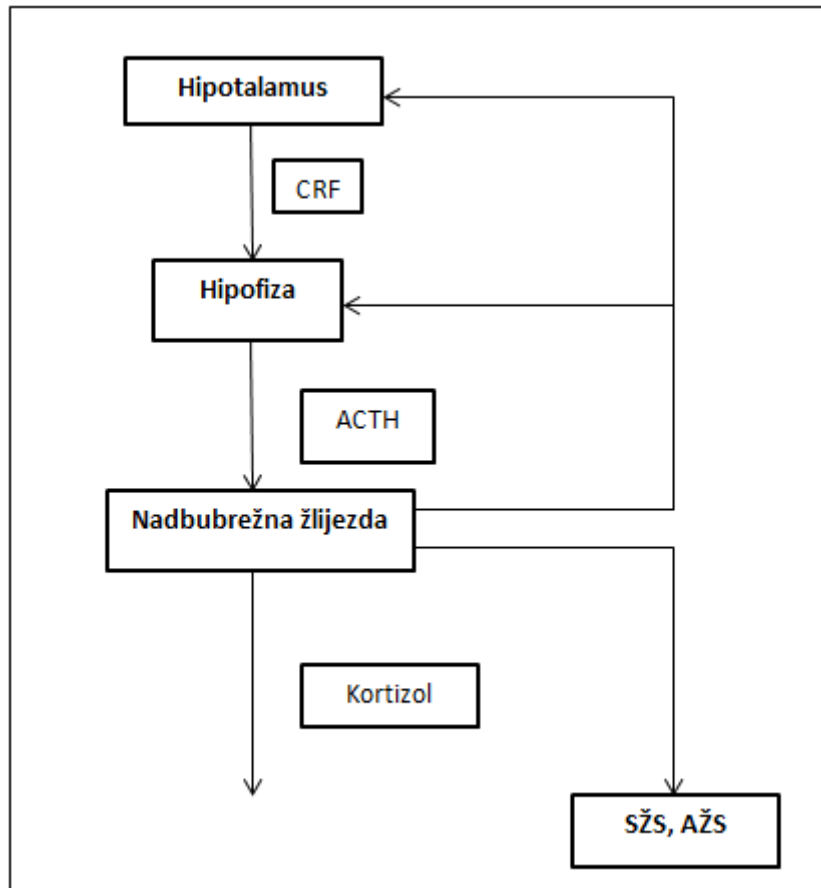


Slika 4. Stria terminalis i amigdalofugalni put (15, preuzeto iz Turkalj L. 2015)

Amigdala ima važnu ulogu u nastanku i kondicioniranju straha. Istraživanja su pokazala da amigdala sa svojim specifičnim neuronskim vezama može imati ulogu u etiologiji nastanka različitih tipova anksioznih poremećaja (16). Amigdala je povezana s lateranim hipotalamusom, striatumom i paraventricularnom jezgrom hipotalamusa što može dovesti do simpatičke, motorne i endokrine aktivacije.

Prilikom izloženosti stresu dolazi do pojave straha što aktivira niz bioloških mehanizama koji su u službi procjene opasnosti te organiziranju prikladnog odgovora na situaciju potencijalne životne ugroženosti. Za hipokampus se smatra da igra važnu adaptivnu ulogu u nošenju sa stresom (tzv. hladno ili „cool“ kondicioniranje), dok amigdaloidna jezgra ima važnu ulogu u tzv. vrućem ili „hot“ stresnom kondicioniranju nakon psihotraume. Disbalansom između ova dva sustava objašnjava se razvoj neprimjerenog procesiranja traumatskog iskustva koje je osnova razvoja simptoma PTSP-a. Ovaj model objašnjava zbog čega emocionalna sjećanja traju zauvijek. Amigdaloidna jezgra ima značajnu ulogu u reguliranju reakcije „borba ili bijeg“ (11).

Hipotalamičko-hipofizno-adrenalna osovina (HHA) najveći je neuroendokrinološki sustav zadužen za odgovor na stres. HHA osovina povezuje neuroendokrinu funkciju mozga s ostatkom tijela te je kao takva detaljno proučavana kod osoba oboljelih od PTSP-a. Nakon izloženosti stresoru, neuroni u paraventrikularnoj jezgri hipotalamusa (PVN) luče kortikotropin-oslobađajući faktor (CRF) u hipotalamusno-hipofiznu portalnu cirkulaciju u kojoj je peptid transportiran do prednjeg režnja hipofize gdje potiče sintezu i otpuštanje adreno-kortikotropnog hormona (ACTH). ACTH zatim potiče otpuštanje glukokortikoida (kortizola) iz kore nadbubrežne žlijezde. Glukokortikoidi potiču metabolizam, imunološki odgovor i rad mozga prilagođavajući fiziološke funkcije i ponašanje na stres. Nekoliko moždanih putova utječe na rad HHA osovine. Hipokampus i prefrontalni korteks (PFC) su odgovorni za inhibiciju HHA dok amigdala i monoaminergični signali moždanog debla potiču aktivnost paraventrikularnih jezgri hipotalamusa odgovornih za lučenje CRF. Glukokortikoidi uzrokuju negativnu povratnu spregu HHA osovine tako da reguliraju hipokampalne neurone i neurone paraventrikularne jezgre hipotalamusa, a isto tako i sekreciju ACTH na način da se vežu na mineralokortikoidne receptore (Slika 5.) (17).



\*(SŽS=središnji živčani sustav, AŽS=autonomni živčani sustav)

Slika 5. Hipotalamičko-hipofizno-adrenalna osovina (HHA) (16, preuzeto iz Oruč Lj. 2007)

Iako akutni stresori aktiviraju HHA osovina, inicijalna istraživanja ratnih veterana oboljelih od PTSP-a su ukazala na paradoksalno smanjenje koncentracije kortizola u urinu ili krvi u komparaciji sa zdravom populacijom, ali i drugim dijagnostičkim skupinama (17). Isti rezultat, tj. smanjena koncentracije kortizola, pronađen je i kod osoba s generaliziranim anksioznim poremećajem (GAP) i paničnim poremećajem (PP) (16). Međutim, istraživanja koja su pratila razinu kortizola kod osoba koje su preživjele Holokaust, izbjeglica i zlostavljanih osoba oboljelih od PTSP-a nisu pokazala konzistentnost. Ovakvi rezultati se objašnjavaju time da ispitivane skupine nisu bile heterogene po pitanju tipa i trajanja traume, vrste simptoma, komorbiditeta, osobnosti i genetske predispozicije te su mogli

utjecati na varijabilnost rezultata (17). Paradoksalna je činjenica da je kod svih ovih poremećaja uočena hipersekrecija CRF-a, ali bez posljedičnog povećanja koncentracije kortizola (16, 17). Razlog tome je najvjerojatnije povećana senzitivnost glukokortikoidnih receptora. Deksametazonskim testom se pokazalo da je snižena razina kortizola kod oboljelih od PTSP-a posljedica povećane osjetljivosti HHA osovine na negativni odgovor glukokortikoida. Spoznaje o povećanom vezanju kortizola i učinkovitosti podupiru pretpostavku o povećanoj osjetljivosti na negativnu povratnu spregu HHA osovine u PTSP-u. Nadalje, kod oboljelih od PTSP-a pronađen je smanjen volumen hipokampusa koji inhibitorno djeluje na HHA osovinu što ide u prilog povećanoj aktivnosti HHA osovine (17).

Pojedina su istraživanja ukazala da niska razina kortizola prilikom izloženosti psihološkoj traumi može biti prediktor razvoja PTSP-a, što bi moglo značiti da je snižena razina kortizola preegzistirajući faktor koji je povezan s lošom prilagodbom na stres kao što je to slučaj kod PTSP-a. Nadalje, nekoliko je studija potvrdilo da primjena hidrokortizona nakon izlaganja psihološkoj traumi može biti učinkovita u prevenciji nastanka PTSP-a. Recentna su istraživanja dala pozitivan odgovor na primjenu hidrokortizona u terapijske svrhe i poticanje normalnog cirkadijalnog ritma kortizola te učinkovitost tijekom liječenja PTSP-a. Smanjena dostupnost kortizola i nedostatak regulatornog učinka na CNS može utjecati na smanjenu aktivaciju neuralnih putova, kao što su CRF i noradrenalinski (NA) putovi, koji su uključeni u odgovor na stres i procesiranje straha. Glukokortikoidi utječu na povlačenje traumatskih sjećanja i možda mogu prevenirati ili smanjiti simptome PTSP. Naravno da je ova saznanja potrebno još dodatno znanstveno evaluirati (17).

Jedno od najvažnijih saznanja u istraživanju moždanih struktura kod PTSP-a je smanjen volumen hipokampusa (17). Hipokampus je uključen u kontrolu odgovora na stres, deklarativnu memoriju i kontekstualne aspekte stvaranja straha i poznat je kao jedna od

najplastičnijih regija mozga (17). Produženo izlaganje stresu i visoka koncentracija glukokortikoida oštećuje hipokampus što ima za posljedicu smanjeno grananje dendrita, gubitak dendritičnih veza i oštećenje neurogeneze (18). Inicijalni nalazi magnetske rezonancije u studijama koje su uključile veterane iz Vijetnama oboljele od PTSP-a i osobe oboljele od PTSP-a kao posljedicom zlostavljanja u odnosu na kontrolnu skupinu su pokazali smanjen volumen hipokampusa (19, 20). Pojedini čimbenici, kao što su ozbiljnost traume i oštećenje pamćenja, povezani su sa smanjenim volumenom hipokampusa (17). Ovi rezultati su potvrđeni i u drugim studijama. Zanimljivo je da smanjenje volumena hipokampusa nije pronađeno kod djece oboljele od PTSP-a (17). Smatra se da smanjen volumen hipokampusa kod PTSP-a može biti posljedica toksičnog učinka za vrijeme konstantne izloženosti povećanoj razini glukokortikoida ili povećanoj osjetljivosti na glukokortikoide, iako zadnja istraživanja ukazuju da manji volumen hipokampusa može biti preegzistirajući rizični čimbenik razvoja PTSP-a (17). U prilog ovome govore rezultati jednog istraživanja koje je pokazalo da je kod osoba oboljelih od velikog depresivnog poremećaja i onih s ranom traumom iz djetinjstva (u vidu zlostavljanja) pronađen smanjen volumen hipokampusa (21). Deficit hipokampusa može potencirati aktivaciju i nemogućnost prekidanja odgovora na stres, što može doprinijeti slabom razlučivanju uvjetovanog straha, kao i smanjenoj sposobnosti razlikovanja sigurnih i štetnih okolnosti (17). Funkcionalne neuroslikovne studije su pokazale da oboljeli od PTSP-a pokazuju deficit u aktivaciji hipokampusa prilikom verbalnog testa memorije (17).

Medijalni prefrontalni korteks (MPFC) se sastoji od prednjeg cingularnog korteksa (ACC), subkaloznog korteksa i srednjeg frontalnog girusa i povezan je s amigdalom na koju djeluje inhibitorno tijekom stresnog odgovora i emocionalne reaktivnosti. Nadalje, ova moždana struktura sudjeluje u razlikovanju kondicioniranog straha preko aktivne inhibicije

stečenog odgovora na strah. Oboljeli od PTSP-a imaju smanjen volumen frontalnog korteksa, uključujući smanjen volumen ACC (17). Pojedina su istraživanja pokazala da je smanjenje volumena ACC u korelaciji s težinom simptoma PTSP-a (22, 23, 24). Smanjena koncentracija N-acetil-aspartata (NAA, marker neuralnog integriteta u hipokampusu kod odraslih osoba oboljelih od PTSP-a) u ACC i njegov promijenjeni oblik su također pronađeni kod oboljelih od PTSP-a (25, 26). Recentno istraživanje na blizancima ukazalo je primarno na korelaciju smanjenog volumena ACC i PTSP-a u odnosu na mogućnost da bi se moglo raditi o preegzistirajućem faktoru (27).

Baker i suradnici su istraživali koncentraciju CRF u cerebrospinalnoj tekućini kod oboljelih od PTSP-a i uzastopnim uzorkovanjem su pronašli povećanu koncentraciju CRF u cerebrospinalnoj tekućini u odnosu na zdravu populaciju, dok se koncentracija kortizola u 24-satnom urinu nije razlikovala među ispitivanim grupama (28). Slični rezultati u pronađeni u studiji koju su proveli Bremmer i suradnici (29).

Gama-aminomaslačna kiselina (GABA) je glavni inhibitorni neurotransmiter u CNS. Široko je rasprostranjena u CNS i svi su neuroni osjetljivi na njezin inhibitorni učinak. Ovaj se neurotransmiter veže za GABA-receptore na koje se također vežu i benzodiazepini, ali za benzodiazepinsko vezno mjesto (na gama podjedinici receptora). GABA i benzodiazepini sinergističkim djelovanjem pojačavaju anksiolitički učinak GABA-e. Postoje studije koje su ukazale da oboljeli od PTSP-a imaju smanjen broj veznih mjesta za benzodiazepine (30). Nadalje, daljnja istraživanja su pokazala smanjen broj veznih mjesta za benzodiazepine u korteksu, hipokampusu i hipotalamusu. Ova saznanja upućuju na mogući utjecaj smanjenog broja veznih mjesta ili smanjenje afiniteta za benzodiazepine na razvoj PTSP-a (31, 32), međutim, nisu još sasvim dovoljno dobro potvrđena. Mali je broj istraživanja o utjecaju broja GABA/BZ kompleksa na PTSP. Osim toga, prema VA/DOD (engl. *Department of Veterans*

*Affairs/ Department of Defense*) ne preporučuje se primjena benzodiazepina za liječenje PTSP-a zbog nedostatka dokaza učinkovitosti.

Glutamat je glavni ekscitatorni neurotransmitter u CNS. Proizvode ga neuroni u korteksu i hipokampusu. Izloženost stresu i otpuštanje ili administracija glukokortikoida povećava otpuštanje glutamata u CNS (17). Glutamat se veže na nekoliko ekscitatornih aminokiselinskih receptora (engl. *excitatory aminoacid receptors*), a jedan od njih je N-metil-D-aspartat (NMDA) receptor. Pojačano izlaganje glutamatu izaziva prekomjernu pobuđenost neurona i povezano je s ekscitotoksičnošću te velikim dijelom doprinosi odumiranju neurona u hipokampusu i PFC kod PTSP-a (17).

U etiopatogenezi PTSP-a svakako je uključeno i djelovanje kateholamina. To su neurotransmiteri koji se sintetiziraju iz aminokiseline tirozin, iz koje se daljnjim posredovanjem niza enzimskih reakcija sintetizira noradrenalin. Noradrenalin je jedan od glavnih medijatora u CNS-u i nalazi se u središtu proučavanja patofiziologije PTSP-a. Locus coeruleus (LC) je glavni izvor ovog neurotransmitera i povezan je s raznim dijelovima mozga koji su uključeni u stresogeni odgovor (17). To se prvenstveno odnosi na PFC, amigdalnu, hipokampus, hipotalamus, talamus i periakveduktalnu sivu tvar (17). Pojačana aktivnost noradrenalina dovodi do anksioznosti, uključujući tjelesne simptome poput tremora, tahikardije, dilatacije pupila i pretjeranog znojenja (16). Dva glavna enzima koja sudjeluju u razgradnji noradrenalina su monoamino oksidaza (MAO) i katehol-o-metiltransferaza (COMT). Noradrenalin svoj učinak ostvaruje preko presinaptičkog  $\alpha_2$ -receptora i postsinaptičkih  $\alpha_1$ ,  $\beta_1$  i  $\beta_2$  receptora. Presinaptički  $\alpha_2$ -receptor ima ulogu i u inhibiciji otpuštanja noradrenalina. Simpatoadrenalna aktivacija prilikom izloženosti stresorima na periferiji djeluje tako da otpušta NA i adrenalin iz srži nadbubrežne žlijezde te povećano otpušta NA iz simpatičkih neuronskih završetaka što posljedično mijenja prokrvljenost u



raznim organima te tako aktivira alarm u organizmu kako bi bio spreman odgovoriti na stresni događaj (17).

Psihofiziološke studije koje su se provodile u zadnjih 20-ak godina ukazale su na povećanu aktivnost simpatičkog živčanog sustava kod veterana oboljelih od PTSP-a (33). Nadalje, kod oboljelih od PTSP-a zabilježeni su simptomi bolesti koji su povezani s pojačanom aktivnosti adrenergičkog sustava, ili su posljedica toga. S druge strane, postoje istraživanja koja su proučavala učinkovitost lijekova koji smanjuju centralnu hiperaktivnost noradrenergičkog sustava. Dobrobit od ovih lijekova nije još sasvim razjašnjena, međutim, mogli bi imati značajno mjesto kod poremećaja kod kojih se postigao pozitivan terapijski odgovor na antidepresive (34). Dosadašnja istraživanja potvrdila su povišenu koncentraciju noradrenalina u CNS kod oboljelih od PTSP-a i pretjeran odgovor CNS-a na noradrenergičku aktivaciju što se odnosi na antagonizam presinaptičkih  $\alpha_2$ -receptora te na noradrenergičku hiperosjetljivost na različite podražaje (uključujući traumatsku stimulaciju) (34). U istraživanjima koja su provedena u zadnjih 50-ak godina kod oboljelih od PTSP-a, kao posljedicom ratne traume, uočena je hiperaktivnost autonomnog živčanog sustava i to vidljiva kroz srčanu frekvenciju, krvni tlak i kroz elektroencefalografska snimanja te kroz autonomne elemente, odnosno kao krvni tlak koji je fiziološki reguliran preko centralnog noradrenalina, za razlike od ovakve vrste PTSP-a gdje je takva regulacija disfunkcionalna (34). Nadalje, povećana koncentracija NA i adrenalina te njihovih produkata pronađena je u urinu ratnih veterana, zlostavljanih žena i kod djece oboljele od PTSP-a (17). S obzirom na sve prethodno navedeno, povećana (re)aktivnost NA u CNS značajno doprinosi karakteristikama PTSP-a, uključujući povećanu pobuđenost, povećanu podražljivost i zabilježena sjećanja straha (17). Interesantan je rezultat prospektivnih studija koji je ukazao da povećani srčani ritam i povećano lučenje perifernog adrenalina u vrijeme izloženosti traumi može biti

prediktor razvoja PTSP-a (17). Značajan je podatak da primjena beta adrenergičkog blokatora propranolola koji ima centralno djelovanje odmah nakon izloženosti psihološkoj traumi smanjuje ozbiljnost simptoma PTSP i reaktivnost na podsjetnike za traumatični događaj, međutim, to nije preveniralo razvoj PTSP, iako je možda blokiralo konsolidaciju traumatskog sjećanja i zbog toga je moguće da reducira ozbiljnost ili kroničnost PTSP-a (17). U svakom slučaju, ova saznanja je potrebno dodatno ispitati u kliničkim i znanstvenim istraživanjima. Važno je napomenuti da periferne koncentracije noradrenalina nisu u korelaciji s koncentracijom noradrenalina u CNS-u (35). Rezultati studija u kojima se određivala koncentracija centralnog noradrenalina u oboljelih od PTSP-a ukazali su da pojačano lučenje noradrenalina može imati patofiziološki učinak i govore da se noradrenalin u CNS luči u većim količinama kao odgovor na akutni psihološki stres (35). Strawn i Geraciotti (35) su u svojim istraživanjima pronašli povećanu koncentraciju noradrenalina u CNS-u u oboljelih od kroničnog PTSP-a u komparaciji sa zdravim veteranima koji nisu razvili ovaj poremećaj i uočili pozitivnu korelaciju između koncentracije noradrenalina u cerebrospinalnoj tekućini (CSF) i težine simptoma PTSP-a. S obzirom na sve navedeno, kod PTSP-a je prisutna značajna aktivnost centralnog noradrenergičkog sustava te povezanost sa simptomima PTSP-a (intruzivno ponašanje i simptomi pretjerane pobuđenosti). Dosadašnja brojna istraživanja govore u prilog učinkovitosti antiadrenergičkih lijekova, ali kako bi se mogli pozicionirati za liječenje PTSP-a potrebno je provesti dodatna istraživanja.

Kod oboljelih od PTSP-a uočena je također i pojačana aktivnost dopamina u mozgu (34). Nadalje, kod oboljelih od PTSP-a pronađena je povećana koncentracija dopamina i njegovih metabolita u urinu (17). Dopamin se u CNS-u pretežno luči iz ventralnog tegmentalnog područja i ima značajnu ulogu u kontroli pokreta, pamćenju, afektu i neuroendokrinoj sekreciji (36). Osim toga, bitan je u procesiranju nagrade i uključen je u

proces stvaranja straha (17). Dokazano je da kod ljudi izloženost stresorima povećava lučenje mezolimbicnog DA, koji naknadno utječe na odgovor HHA osovine (17). Ulogu dopamina u nastanku i razvoju PTSP-a treba još dodatno proučiti kako bi se mogla detaljnije odrediti terapija te pozicionirati važnost dopamina u ovom poremećaju.

Sljedeći neurotransmitter koji je značajan u ovom poremećaju je serotonin, odnosno 5-hidroksitriptamin (5-HT). To je monoaminski neurotransmiter koji se sintetizira iz aminokiseline triptofana. Postoje brojni dokazi koji upućuju da ovaj neurotransmitter ima važnu ulogu u patofiziologiji anksioznosti, depresije, agresivnog ponašanja, sindroma vezanih uz alkohol i dezinhibitornih poremećaja kojima je glavno obilježje impulzivnost (37). Serotonergički neuroni se nalaze u dorzalnoj i medijalnoj jezgri raphe (lat. *nuclei raphe*) u moždanom deblu i imaju utjecaj na brojna područja mozga uključujući amigdalnu, hipokampus i PFC (17). Način na koji će serotonin utjecati na afektivni i stresni odgovor ovisi o intenzitetu stresa, regiji mozga i tipu receptora (17). Razumijevanje mehanizma djelovanja presinaptičkih (5-HT<sub>1A</sub>) i postsinaptičkih (5-HT<sub>2A</sub>) receptora ključno je za razumijevanje mehanizma djelovanja antidepresiva. Presinaptički 5-HT<sub>1A</sub> receptori se nalaze na somatodendritičkom dijelu neurona i imaju funkciju autoreceptora. Kada ovi receptori detektiraju serotonin, reagiraju tako da zaustavljaju daljnje oslobađanje serotonina. U literaturi se često ovaj tip receptora spominje samo pod imenom somatodendritički autoreceptori. Postsinaptički 5-HT<sub>2A</sub> receptori su u funkciji translacije serotonina oslobođenog u presinaptičkom dijelu 5-HT neurona koji ide na daljnju obradu u postsinaptički neuron. Serotonin ima brojne uloge u središnjem živčanom sustavu, a to su regulacija sna, agresije i apetita, kardiovaskularna i respiratorna regulacija, motoričke sposobnosti, utjecaj na anksioznost, raspoloženje, neuroendokrinu sekreciju i analgeziju. Kod PTSP-a se može uočiti disregulacija serotonina po učestalim simptomima agresije,

impulzivnosti, depresije i suicidalnosti te kliničke učinkovitosti selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SIPPS). Promjene vezane uz noradrenalin, adrenalin i serotonin imaju svoju ulogu kod simptoma koji se često viđaju kod PTSP-a uključujući hipervigilitet, pojačanu drhtavost, iritabilnost, impulzivnost, agresiju, intruzivna sjećanja, depresivno raspoloženje i suicidalnost (38). Važno je spomenuti i serotoninisku hipotezu depresiju prema kojoj redukcija serotonina u sinapsi uzrokuje depresivni poremećaj (16). Posljedično tome dolazi do sinteze povećanog broja presinaptičkih autoreceptora i postsinaptičkih receptora. Jedan od ciljeva liječenja depresivnog poremećaja je povećanje razine serotonina i uspostava ravnoteže na receptorskoj razini. Serotoninski sistem ulazi u interakciju s CRF i NA sistemom tijekom stvaranja afektivnog odgovora i odgovora na stres (17). Indirektni dokazi upućuju na ulogu serotonina u patofiziologiji PTSP-a, uključujući simptome impulzivnosti, neprijateljstva, agresije, depresije i suicidalnosti (1). Glavni dokaz koji upućuje na involviranost serotonergičkog sustava u PTSP-u je upotreba i učinkovitosti SIPPS-a.

### **1.7. Liječenje PTSP-a**

Smjernice za liječenje PTSP-a uključuju psihofarmakološke, psihoterapijske i psihosocijalne metode (4). Ovisno o vrsti i težini PTSP-a koriste se jedna od prethodno navedenih metoda liječenja, ili u kombinaciji. Glavni cilj terapije je pomoći bolesniku kako bi uspostavio osjećaj sigurnosti i kontrole i kako bi se mogao suočiti s traumom, dekondicionirati strah i anksioznost povezane s traumatskim sjećanjima te ponovno upostaviti osjećaj osobnog integriteta i kontrole s krajnjim ciljem pronalaska smisla i želje za životom (4). Osim pružanja osjećaja sigurnosti i podrške, bitna je i edukacija koja može pomoći osobi da razumije prirodu poremećaja i proces oporavka, a osim toga, potrebno je oboljeloj osobi objasniti da tegobe koje ima predstavljaju psihobiološku reakciju na preplavljujući stres i da nisu znak slabosti ili karakterne mane (5). Tako se kod blagog PTSP-a,

tzv. nekomplikirani PTSP bez komorbidnih poremećaja, preporučuje dati prednost psihoterapiji nad farmakoterapijom. U slučaju srednje teškog i teškog PTSP-a s komorbidnim poremećajima i razvojem posttraumatskih promjena ličnosti najčešće se kombiniraju psihoterapija, farmakoterapija i psihosocijalne metode. Za kvalitetno liječenje PTSP-a važna je psihosocijalna i psihoterapijska podrška i liječenje te primjena psihofarmakoloških metoda. Može se također koristiti bračna i obiteljska psihoterapija, dok se u specijaliziranim centrima koji se bave psihotraumatiziranim osobama mogu pružiti i socioterapijske metode kao što su filmoterapija, biblioterapija, muzikoterapija i radna terapija te razne relaksacijske i kreativne tehnike.

Psihoterapijske metode liječenja koje su se pokazale efikasnim u liječenju PTSP-a su psihodinamska i integrativna psihoterapija, kognitivno-bihevioralna terapija (izlaganje, kognitivno restrukturiranje i metode ovladavanja anksioznosti) te desenzitizacija i reprocisiranje pokretima očiju (engl. *eye movement desensitization and reprocessing*, EMDR) (4,5). U praksi se najčešće koriste elementi jednih i drugih psihoterapijskih tehnika. Terapija izlaganjem uključuje suočavanje sa sjećanjem na traumu ili s trigerima koji su povezani s traumatskim događajem u sigurnom i kontroliranom okruženju. Terapija se može usmjeriti na ovladavanje tjeskobom ili na korekciju kognitivnih distorzija. U EMDR terapijskom pristupu liječenja oboljelu osobu se potiče da dovede u sjećanje sliku jednog traumatskog događaja i s njom povezana negativna uvjerenja, emocionalne reakcije i fizičke senzacije, dok se istovremeno fokusira na aktualni podražaj (npr. pokrete očima). Ovako se olakšava obrada informacija o traumatskom događaju sve do njezina razrješenja (5). Integrativna psihoterapija temelji se na postavci da posttraumatski stres predstavlja poremećaj unutarnjih i vanjskih granica ega koji se očituje kroz kognitivne, bihevioralne i tjelesne simptome te dodatnu nesvjesnu anksioznost. Ova vrsta psihoterapije sastoji se od

pet komponenti: pričanje/prepričavanje priče, normaliziranje simptoma, suočavanje sa sramom i krivnjom preživjeloga, poticanje vladanja osjećajima, olakšavanje stvaranja smisla u životu (4). Postoje i drugi psihoterapijski pravci koji se koriste u liječenju PTSP-a (psihodinamske i humanističke psihoterapije), ali treba provesti dodatna istraživanja kako bi se utvrdila efikasnost svih pravaca i njihovo pozicioniranje u liječenju PTSP-a.

U farmakoterapijskom liječenju PTSP-a koriste se lijekovi iz skupine antidepresiva, stabilizatora raspoloženja, benzodiazepina, antipsihotika, antiadrenergika i dr. Važno je napomenuti da su jedino antidepresivi sertralin i paroksetin odobreni za liječenje PTSP-a od strane FDA-a (engl. *Food and Drug Administration*), ali zbog kompleksnosti bolesti i simptoma, u praksi se kombiniraju gotovo svi dostupni psihofarmaci. Može se reći da je farmakološko liječenje uvijek simptomatsko (usmjereno na vodeće simptome kod pojedine osobe) (39). Rezultati istraživanja koje je obuhvatilo 35 kratkotrajnih (do 14 tjedana) randomiziranih kliničkih studija farmakološkog liječenja PTSP-a provedenog na 4597 ispitanika, pokazali su da je statistički značajno veći broj ispitanika odgovorio na medikamentozni tretman (59.1%) u odnosu na placebo (38.5%) (39). U prilog farmakološkog liječenja govori podatak da je težina simptoma PTSP-a bila smanjena u 17 kliničkih studija (2507 sudionika), dok su najveću učinkovitost pokazali selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS), uz napomenu da je kod njih također uočena i dugotrajna učinkovitost (39). SIPPS-i su lijekovi prvog izbora u liječenju PTSP-a, a pridružuju im se i drugi serotonergički antidepresivi. U tablici 5. je prikazana je farmakoterapija u odnosu na ciljane simptome, a naveden je i raspon doza za pojedine lijekove (39).

Tablica 5. Farmakoterapija simptoma PTSP-a (39)

Simptomi	Lijek	Doza (mg)

Pretjerana pobuđenost	klonidin	0,1 – 0,6
	propranolol	40 - 240
	klonazepam	1 – 6
	lorazepam	1 – 8
	TCA	50 - 300
	litij	300 - 1500
Ponovno proživljavanje	TCA	50 – 300
	fenzazin	30 – 60
	stabilizator raspoloženja	
	antipsihotik	
Izbjegavanje	valproat	300 - 1500
	TCA	50 - 300
Disforija/ Otupjelost	fluoksetin	20 - 80
	sertralin	50 – 200
Razdražljivost	stabilizator raspoloženja	
	propranolol	40 – 240
	klonidin	0,1 - 0,6

	TCA	50 - 300
Agresivnost	stabilizator raspoloženja	
Agitacija	lorazepam	1 - 8
	haloperidol	2 – 20
Anksioznost	klonazepam	1 - 4
	alprazolam	1 - 4
	bupiron	15 - 60
Nesanica	flurazepam	30
	temazepam	30
	zolpidem	5 - 10
Psihotični simptomi	risperidon	1 – 8
	olanzapin	5 – 20
	kvetiapin	50 - 800
	haloperidol	1,5 – 20

\* Modificirano prema Foa i sur., 1999.

Uz SIPPS-e koriste se i antipsihotici nove generacije u dozama koje su znatno niže od doza koje se koriste u liječenju shizofrenije (34). Primarno zbog nedostataka dovoljnog broja kliničkih istraživanja ne postoji točno preporučena farmakoterapija za liječenje PTSP-a (40). Nadalje, teško je odrediti i klasificirati terapijski algoritam jer PTSP predstavlja heterogeni



poremećaj u odnosu na vrstu traume (ratni i civilni PTSP) i prisutnost komorbiditetnih stanja.

Kao što je već spomenuto SIPPSS-i su lijekovi prvog izbora za liječenje PTSP-a što ih čini i najpropisivanijom skupinom lijekova u ovoj indikaciji (41). Iako su lijekovi prvog izbora, smatra se da imaju slabiji učinak kod ratnog PTSP-a (42) u usporedbi s civilnim PTSP-om. Za SIPPSS-e i venlafaksin (inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina- SNRI) postoji najviše dokaza o učinkovitosti kod ublažavanja simptoma, postizanju remisije i sigurnosti primjene (5). Ovi lijekovi djeluje na većinu simptoma PTSP-a uključujući simptome pojačane pobuđenosti, tjeskobu i uznemirenost te depresivno raspoloženje (43). Istraživanja su pokazala da terapijski odgovor rijetko kad prelazi postotak od 60% ispitanika, dok manje od 20-30% ispitanika postigne potpunu remisiju (44). Nedostaci SSRI su odgođeno vrijeme djelovanja, parcijalni terapijski odgovor ili čak izostajanje terapijskog odgovora u liječenju rezidualnih simptoma te neželjene nuspojave kao što su gubitak seksualne želje, gastrointestinalne smetnje, promjene u tjelesnoj težini (45). Korisna alternativa SIPPSS-ima i venlafaksinu može biti mirtazapin, čiji sedativni učinak kod pojedinih osoba može biti čak i koristan (5). Seksualne nuspojave koje su česte kod primjene SIPPSS-a manje su prisutne kod primjene mirtazapina, međutim, potencijalni problem može biti porast tjelesne težine. Aktualni stav da su SIPPSS-i učinkovitiji od SNRI-i temeljeno je isključivo na kliničkom iskustvu, dok usporednih kliničkih studija koje bi potvrdile takav stav, za sada, nema (46).

Kod propisivanja benzodiazepina uvijek je potreban oprez. Općenito se ne preporučuju u liječenju PTSP-a kao monoterapijsko sredstvo (47). Nadalje, ako u anamnezi postoji alkoholizam, abuzus sedativima ili benzodiazepinima tada to predstavlja kontraindikaciju za upotrebu ovih lijekova. S druge strane, postoje dokazi da adekvatna primjena benzodiazepina tijekom akutne stresne reakcije može smanjiti vjerojatnost neprimjerene konzumacije alkohola nakon proživljene traume (39). Iako DoV/DoD strogo

zabranjuju primjenu benzodiazepina jer ne postoje dokazi da bi ovi lijekovi mogli spriječiti razvoj akutnog stresnog poremećaja ili PTSP-a, u kliničkim studijama u oboljelih od PTSP-a dokazano je da alprazolam može ublažiti nesanicu, anksioznost i iritabilnost, a klonazepam je pokazao djelotvornost u smanjenu simptoma nesanicе, noćnih mora i paničnih ataka (45,48,49). Postoji rizik od tzv. „bumerang“ efekta nakon što se benzodiazepini koriste kao hipnotici i pogotovo nakon dužeg vremena korištenja ako se prestanu uzimati (43). Osim kliničkih ispitivanja o benefitima korištenja alprazolama, malo je studija koje su se bavile istraživanjem učinkovitosti benzodiazepina u liječenju nesanicе kod PTSP-a. Upravo taj mali broj studija ukazao je na ograničeni ili nepostojeći broj pozitivnih rezultata koji bi govorio u prilog propisivanja benzodiazepina u liječenju PTSP-a (50). Korištenje benzodiazepina kod PTSP-a ne preporučuje ni internacionalna konsenzus grupa za depresiju i anksioznost zbog mogućeg razvoja ovisnosti, tj. ozbiljnih simptoma nakon prestanka uzimanja lijeka, kao i zbog malog broja dokaza o učinkovitosti u liječenju PTSP-a (46). Iako inicijalno benzodiazepini mogu izgledati kao razuman izbor u liječenju anksioznosti, međutim, nema dokaza koji bi govorili u prilog da povoljno djeluju na glavne simptome PTSP-a (51). Problem u primjeni benzodiazepina nastaje u trenutku kada ih je potrebno isključiti zbog pojavljivanja simptoma uzdržavanja koji često budu pojačani postojećim simptomima PTSP-a.

Triciklički antidepressivi (TCA) i inhibitori monoaminoooksidaze (IMAO) bili su prvi antidepressivi koji su se koristili u liječenju oboljelih od PTSP-a. TCA blokiraju ponovnu pohranu noradrenalina i serotonina. U kliničkim studijama za liječenje PTSP-a koristili su se lijekovi imipramin, desipramin i amitriptilin. Svaki od lijekova pokazao je učinak u poboljšanju jedne od grupa simptoma u PTSP-u, pa je tako imipramin djelovao pozitivno na smanjenje intruzivnih simptoma u odnosu na placebo, dok je amitriptilin po samoocjeni ispitanika imao bolji učinak od placeba na anksioznost, depresiju, intruzivne i simptome izbjegavanja (52,53).

Dosadašnje studije potvrdile su učinkovitost ovih lijekova, međutim, zbog nuspojava zabilježena je visoka stopa odustajanja pa se za ovu skupinu lijekova može se reći da su oboljeli imali koristi u odnosu na poboljšanje simptoma PTSP-a, ako su istovremeno mogli podnositi ove lijekove (51). Danas se TCA ne koriste u velikoj mjeri za liječenje PTSP-a zbog svojih antikolinergičkih nuspojava (relativne kardiotoksičnosti u komparaciji sa SIPPS-ima i novijim antidepresivima) (39).

Inhibitori monoaminoksidaze inhibiraju razgradnju monoamina i na taj način povećavaju njihovu dostupnost u mozgu. Glavni predstavnici ove skupine antidepresiva su fenelzin, brofaromin i moklobemid. Klinička istraživanja koja su provedna na ovoj vrsti antidepresiva su zbog različite metodologije pokazala i nekonzistentnost po pitanju njihove učinkovitosti. Fenelzin se pokazao djelotvoran u redukciji simptoma PTSP-a, ali zbog potencijala izazivanja određenih nuspojava ne ubraja se u skupinu lijekova prvog izbora (hipotenzija i rizik od hipotenzije ako se kombinira s određenom hranom ili lijekovima) (39). Dosadašnja istraživanja nisu pokazala učinkovitost brofaromina u liječenju PTSP-a (46). Moklobemid je najčešće korišten antidepresiv iz ove skupine lijekova zahvaljujući sigurnijem profilu nuspojava pa u skladu s tim i boljom podnošljivosti, kao i činjenicom da za vrijeme uzimanja ovog lijeka nije potrebno primjenjivati dijetetski režim prehrane (39).

Stabilizatori raspoloženja (antikonvulzivi) koji su se koristili u kliničkim istraživanjima za liječenje PTSP-a su sljedeći: karbamazepin, valproat, topiramet, lamotrigin, gabapentin i litij. Rezultati istraživanja su pokazali da valproat i karbamazepin imaju dobar učinak na neke od najtežih simptoma PTSP-a kao što su povećana iritabilnost i agresivnost (44). Karbamazepin se pokazao djelotvoran u tretmanu noćnih mora, ponovnog proživljavanja, pobuđenosti, impulzivnosti i nasilnog ponašanja, a također je pokazao učinkovitost kod oboljelih od PTSP-a u komorbiditetu sa zlouporabom alkohola (39,46). Istraživanja su

pokazala da se valproat pokazao djelotvoran u liječenju simptoma PTSP-a kod vijetnamskih veterana kao što su izbjegavanje, otupjelost i pobuđenosti (39). S druge strane, ima dokaza koji ne govore u prilog učinkovitosti valproata u liječenju simptoma PTSP-a (54). Randomizirana klinička istraživanja za tiagabin, topirammat i lamotrigin nisu pokazala konzistentnost u dobivenim rezultatima pa se tako tiagabin i topirammat nisu pokazali učinkoviti za razliku od lamotrigina, iako ovo posljednje istraživanje na lamotriginu ima ograničenje zbog veličine uzorka (n=15) (54). Antikonvulzivi mogu imati pozitivan utjecaj na intruzivne simptome i emocionalnu labilnost, kao i na smanjenje hipervigilnosti i startnog odgovora. Gabapentin je odobren za liječenje kronične boli što bi moglo biti od koristi za oboljele od PTSP-a zbog čestog komorbiditeta kronične boli (51). Nadalje, u nastanku kronične boli uključena je amigdala pa je moguće da ovi lijekovi djeluju na patofiziološke puteve koji su aktivirani i kod PTSP-a i kod kronične boli (51).

Ako se stimuliraju  $\alpha$ -1-adrenergični receptori u CNS doći će do poremećaja spavanja, povećanja noćnih mora, utjecaja na sekreciju CRF- koji ima anksiogena svojstva te utjecaja na duboke faze spavanja. Upravo je u kliničkim istraživanjima prazosin, kao  $\alpha$ -1-antagonist, pokazao povoljan utjecaj na noćne more i smetnje tijekom spavanja (44). Nedostatak ovoga lijeka se očituje pri propisivanju visokih doza što posljedično može izazvati neželjene reakcije u vidu ortostatske hipotenzija i glavobolje (55). Istraživanje u kojem se proučavao učinak propranolola i klonidina u liječenju intruzivnih simptoma i pobuđenosti kod ratnih veterana oboljelih od PTSP-a pokazalo je statistički značajno poboljšanje (46). Naime, propranolol, neselektivni beta-adrenergički blokator, koji prolazi krvno-moždanu barijeru, može biti koristan u prevenciji razvoja kroničnog PTSP-a, naročito ako se primijeni u prvih nekoliko sati nakon proživljene psihotraume (39). Ovu indikaciju propranolola potrebno je dodatno

ispitati u kliničkim istraživanjima. Rezultati kliničkih istraživanja nisu pokazali značajnu učinkovitost za guanfacin u liječenju PTSP-a (56).

Istraživanja su ukazala na povećanu aktivnost centralnih opioida kod pojedinaca oboljelih od PTSP-a, što upućuje na mogućnost ispitivanja opioidnih antagonista u liječenju PTSP-a i to poglavito za liječenje simptoma izbjegavanja i otupjelosti. Nadalje, brojna istraživanja upućuju na to da abnormalnosti u endogenom opioidnom sustavu mogu potaknuti simptome PTSP-a, kao i visoki stupanj komorbiditeta ovisnosti o psihoaktivnim tvarima, što također ukazuje na moguću uključenost ovog sustava u patofiziologiji PTSP-a (57). U istraživanjima koja su uključila namefen i naltrekson pronađeni su preliminarni dokazi o učinkovitosti ovih lijekova u tretmanu PTSP-a, međutim, ove rezultate potrebno je još dodatno znanstveno evaluirati u kliničkim istraživanjima (51). Iako je proveden veći broj istraživanja o učinkovitosti ovih lijekova u liječenju PTSP-a, rezultati nisu pokazali konzistentnost glede njihove uloge i primijene u ovom indikacijskom području (44). U skladu s tim, u jednoj manjoj naturalističkoj studiji zabilježeno je da administracija morfina odmah nakon traume smanjuje vjerojatnost razvoja PTSP-a, međutim, ovaj rezultat je potrebno ispitati u velikim randomiziranim istraživanjima kako bi imao kliničku važnost (45).

Iako nisu odobreni u ovoj indikaciji, antipsihotici nove generacije bili su propisani u 25% veterana oboljelih od PTSP-a, ali s obzirom na svoj mehanizam djelovanja, mogu se smatrati „razumnom opcijom“ u liječenju ovog poremećaja (41,58). Općenito se može reći da atipični antipsihotici primarno djeluju na serotonergički i dopaminergički sustav (serotonisko-dopaminski antagonisti, SDA), a oba ta sustava su uključena u patogenezu PTSP-a (59,60). Tipični antipsihotici su ranije bili često korišteni za liječenje PTSP-a zbog nedostatka učinkovitosti drugih lijekova te zbog nepotpunih dijagnostičkih metoda prilikom proučavanja bolesti (51). Kako za ove lijekove ne postoji dovoljno podataka o njihovoj

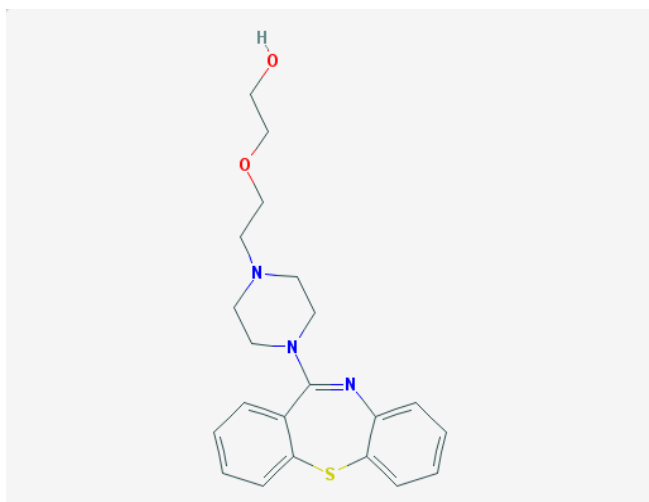
učinkovitosti i zbog njihovih potencijalnih ozbiljnih nuspojava (ekstrapiramidalne nuspojave), tipični antipsihotici ne bi se trebali koristiti kao prva linija liječenja (51). Grupa autora koja je istraživala ovu skupinu lijekova kod oboljelih od PTSP-a došla je do spoznaje da mogu biti korisni u redukciji simptoma kao što su sumnjičavost, agresivnost, intezivna ljutnja, samouništavajuće ponašanje i česti halucinatorni „*flashback*“ fenomeni (59,61). Neki antipsihotici pokazuju afinitet za alfa adrenergičke receptore za koje se zna da su u disbalansu kod PTSP-a, a zbog svog antihistaminskog učinka mogu ublažiti nesanicu ili druge probleme cirkadijalnog ritma koji su povezani s PTSP-om (44). Mogu se davati u monoterapiji ili kombinirano s drugim psihotropnim lijekovima. Antipsihotici se mogu davati kao dodatak postojećoj terapiji kod kompliciranih oblika PTSP-a s psihotičnim simptomima (62). U jednom randomiziranom kliničkom istraživanju olanzapin se davao kao dodatna terapija ratnim veteranima s kroničnim oblikom PTSP-a koji nisu imali zadovoljavajući odgovor na liječenje SIPPSS-ima tijekom 12 tjedana. Rezultati su pokazali da je olanzapin tijekom osmotjednog, dvostruko slijepog istraživanja statistički značajno smanjio težinu simptoma na ocjenskoj ljestvici CAPS, kao i smetnje spavanja (62). Ima dokaza koji upućuju da su atipični antipsihotici učinkoviti kod PTSP-a refrakternog na druge lijekove (46). Nadalje, u kliničkom istraživanju s hrvatskim ratnim veteranima, atipični antipsihotici su se pokazali učinkoviti u smanjivanju simptoma PTSP-a s psihotičnim karakteristikama, bilo da su depresivnog ili shizofrenog tipa (46). Klinička istraživanja koja su se provodila na risperidonu dala su nekonzistentne rezultate, međutim, pokazalo se da je učinkovitiji kada se koristi kao dodatak na već postojeću terapiju nego kao monoterapija (55). Studija s risperidonom kod ratnih vijetnamskih veterana s psihotičnim PTSP-om u trajanju od 5 tjedana nije pokazala učinkovitost ovoga lijeka (63). Nadalje, u jednoj drugoj studiji isključeni su iz istraživanja oboljeli od PTSP-a s psihotičnim obilježjima, a preostali ispitanici su bili liječeni

antidepresivima i risperidonom kao dodatkom na terapiju. Nakon 16 tjedana uočeno je smanjenje simptoma na ocjenskoj ljestvici CAPS te smanjenje anksioznih, negativnih i pozitivnih psihotičnih simptoma koji su se pratili kao sekundarni ishod istraživanja (62). Prema dostupnoj literaturi, ne postoji konzistentnost po pitanju učinkovitosti i sigurnosti primjene antipsihotika u liječenju PTSP-a, što može biti posljedica različite metodologije i kvalitete kliničkih istraživanja, kao i heterogenosti ciljane grupe ispitanika (40, 60, 63, 64). Prema nekim istraživanjima, antipsihotici su se pokazali učinkoviti u liječenju anksioznosti, depresije i psihotičnih simptoma, a svi ovi simptomi su često prisutni kod oboljelih od PTSP-a (60). S obzirom na postojeću divergentnost podataka, svakako su potrebna dodatna istraživanja kako bi se pronašla ispravna indikacija za ovu grupu lijekova u tretmanu PTSP-a. U 2010. godini VHA (engl. *US Veteran Healths Administration*) su objavili nadopunjene smjernice iz 2004. godine za liječenje PTSP-a. U ovim smjernicama preporuka za liječenje PTSP-a antipsihoticima druge generacije je promijenjena s "nema dokaza" u "slabi dokazi" u slučaju dodatka na drugu terapiju, a zatim u nadopuni smjernica u "kontraindicirano" u slučaju risperidona, dok je za ostale antipsihotike druge generacije preporuka bila "nedovoljni dokazi". Nadalje, nadopuna smjernica iz 2011. godine je u korelaciji s preporukama NICE (engl. *National Institute for Health and Care Excellence*) koji preporučuju antipsihotike druge generacije, pogotovo olanzapin, samo kao drugu ili treću liniju terapije i kao dodatak na antidepresive (65).

## 2. LIJEČENJE KVETIAPINOM

### 2.1. Kvetiapin

Kvetiapin je atipični antipsihotik registriran za liječenje shizofrenije i bipolarnog poremećaja. Kod bipolarnog poremećaja indiciran je za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda i velikih depresivnih epizoda te za prevenciju ponovne pojave maničnih ili depresivnih epizoda u bolesnika s bipolarnim poremećajem koji su prethodno odgovorili na liječenje kvetiapiinom (66). Po strukturi je derivat dibenzotiazepina, a molekulska formula mu je  $C_{21}H_{25}N_3O_2S$ . Strukturna formula je prikazana na slici 6 (67).



Slika 6. Strukturna formula kvetiapina (67, preuzeto s PubChem 2005)

#### 2.1.1. Kontraindikacije, posebna upozorenja, interakcije

Od kontraindikacija važno je napomenuti preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari iz formulacije lijeka. Nadalje, kontraindicirana je istodobna primjena s inhibitorima citokroma P450 3A4, kao što su inhibitori HIV-proteaze, azolni antimikotici, eritromicin, klaritromicin i nefazodon (66).

Primjena kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina se ne preporučuje zbog nedostatka podataka koji bi poduprli primjenu u toj dobnoj skupini. Rizik od



suicida/suicidalnih misli ili kliničkog pogoršanja je prisutan sve dok se ne postigne značajna remisija. Obzirom da se poboljšanje ne mora javiti tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja ili duže, bolesnike se mora pomno nadzirati sve dok ne dođe do takvog poboljšanja. Postoji rizik od pogoršanja metaboličkog profila koji uključuje promjenu tjelesne težine te glukoze i lipida u krvi pa je potrebno ocijeniti metaboličke parametre oboljele osobe prije uvođenja terapije, a promjene tih parametara treba redovito kontrolirati tijekom terapije kvetiapiinom. Kvetiapin je antipsihotik s najmanjim potencijalom za izazivanje ekstrapiramidnih nuspojava i praktički one u literaturi nisu zabilježene. Simptomi koji se mogu opaziti tijekom liječenja kvetiapiinom su somnolencija, ortostatska hipotenzija, omaglica, sindrom apneje u snu, antikolinergični (muskarinski) učinci. Potreban je poseban oprez kod pacijenata koji imaju kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti ili ostala stanja koja predisponiraju hipotenziji. U kliničkim ispitivanjima je prijavljena teška neutropenija (66). Oboljele osobe treba posebno upozoriti na simptome neutropenije ili agranulocitoze kao što su vrućica, slabost, letargija. Primjena kvetiapina se mora prekinuti kod bolesnika s brojem neutrofila  $<1,0 \times 10^9/L$ . Kvetiapin je lijek koji nosi metabolički rizik. Hiperglikemija i/ili razvoj ili egzacerbacija dijabetesa povremeno udruženog s ketoacidozom ili komom zabilježeni su rijetko, uključujući i neke smrtne slučajeve. Zabilježeno je i povećanje tjelesne težine. Oboljele osobe stoga treba pratiti kako bi se na vrijeme uočila pojava hiperglikemije, a oboljele od šećerne bolesti se mora redovito pratiti radi mogućeg pogoršanja kontrole glukoze. Tjelesna težina se mora redovito kontrolirati. Potrebno je isto tako pratiti razinu lipida u krvi. Kao i kod primjene drugih antipsihotika, nužan je oprez pri propisivanju kvetiapina u oboljelih od kardiovaskularnih bolesti ili oboljelih u čijoj obiteljskoj anamnezi postoji podatak o produljenju QT intervala. Isto tako potreban je oprez prilikom propisivanja kvetiapina u kombinaciji s lijekovima za koje je poznato da produžuju QT interval. Kvetiapin se mora s

oprezom primjenjivati kod oboljelih koji imaju prisutne rizične faktore za moždani udar. Oprez je potreban ako je prisutna disfagija, rizik za razvoj aspiracijske upale pluća, kod opstrukcije crijeva.

### **2.1.2. Interakcije**

Kvetiapin se mora s oprezom koristiti u kombinaciji s ostalim lijekovima koji djeluju na središnji živčani sustav, kao i alkoholom. Potreban je oprez kod oboljelih osoba koje uzimaju druge lijekove koji imaju antikolinergičke (muskarinske) učinke. Ne preporučuje se istovremena primjena kvetiapina i soka od grejpa. Istodobna primjena kvetiapina i tioridazina može povećati klirens kvetiapina za približno 70%, dok se farmakokinetika kvetiapina ne mijenja značajno prilikom istodobne primjene s risperidonom ili haloperidolom.

### **2.1.3. Nuspojave**

Najčešće zabilježene nuspojave koje izaziva kvetiapin ( $\geq 10\%$ ) su: somnolencija, omaglica, glavobolja, suha usta, simptomi ustezanja (prekida primjene lijeka), porast razine triglicerida u serumu, porast razine ukupnog kolesterola (pretežno LDL kolesterola), smanjenje razine HDL kolesterola, povećanje tjelesne težine, smanjenje razine hemoglobina i ekstrapiramidni simptomi (66).

### **2.1.4. Farmakodinamika**

Kvetiapin je antipsihotik nove generacije kojeg karakterizira jedinstven mehanizam djelovanja koji se očituje na tri načina: inhibicija dopaminske neurotransmisije, modulacija serotoninske neurotransmisije te postojanje aktivnog metabolita N-desalkilkvetiapina (norkvetiapin) koji ima učinak blokade noradrenalinskog transportera (ovo posljednje ga čini upravo jedinstvenim među antipsihoticima) (68). Primarni mehanizam se ostvaruje kroz

antagonistički učinak na 5HT<sub>2A</sub> i D<sub>2</sub> receptore. Pokazuje afinitet i prema 5HT<sub>2C</sub> receptorima, histaminskim H<sub>1</sub> i  $\alpha$ -1 adrenergičkim te umjeren afinitet prema  $\alpha$ -2 receptorima. Kvetiapin i norkvetiapin nemaju značajan afinitet za benzodiazepinske receptore. Razlikuju se po tome što kvetiapin ima vrlo nizak ili čak nikakav afinitet za muskarinske receptore, dok norkvetiapin ima umjeren do visok afinitet za nekoliko muskarinskih receptora, čime se mogu pojasniti antikolinergički (muskarinski) učinci. Moguće je da inhibicija noradrenalinskog prijenosnika i djelomičan agonistički učinak norkvetiapina na mjestu 5HT<sub>1A</sub> receptora pridonosi terapijskoj djelotvornosti kvetiapina kao antidepresiva (66). U skladu s velikim brojem receptora na koje se kvetiapin može vezati, proizlazi i širok raspon djelovanja. U niskim dozama (do 100 mg/d) ima anksiolitički i sedativni učinak, u umjerenim dozama (100-300 mg/d) antidepresivni učinak te u visokim dozama (400-800 mg/d) antipsihotični učinak (68). Što se tiče nuspojava prilikom primjene lijeka najčešće se javlja sedacija koja uz korekciju doze uglavnom bude prolaznog tipa. Kako lijek brzo disocira s D<sub>2</sub> receptora postoji veoma mala, gotovo nikakva mogućnost izazivanja ekstrapiramidnih nuspojava (akatzija, bradikinezija, distonija, rigidnost) i hiperprolaktinemije. Ovaj lijek, kao i druge nove antipsihotike, karakterizira kardiometabolički rizik. Kvetiapin ima umjeren rizik razvoja kardiometaboličkih nuspojava (umjereno povećanje tjelesne težine i razine triglicerida te inzulinske rezistencije) te povećanje tjelesne težine uslijed povećanog apetita (rijetko se javljalo) (68). Manji broj oboljelih osoba može se žaliti na opstipaciju. Kako je već ranije spomenut široki afinitet prema raznim receptorima, u skladu s tim je i široki raspon indikacija u kojima se propisiva. Tako se koristi u liječenju psihotičnih poremećaja, komorbiditeta Parkinsonove bolesti i psihotičnog poremećaja, obiju faza bipolarnog poremećaja, velike depresivne epizode te povratnog depresivnog poremećaja (teškog ili s psihotičnim obilježjima) (68). Kvetiapin se uspješno koristi i za liječenje PTSP-a. U toj

indikaciji je uočeno da je tijekom dana sedativni/anksiolitički učinak djelotvoran kod simptoma pojačane podražljivosti, pobuđenosti, iritabilnosti, paničnih ataka i disforije (68). Ovom primjenom kvetiapina omogućena je redukcija, pa čak i potpuno ukidanje benzodiazepinskih preparata na koje se dugoročno može razviti tolerancija (68). Nadalje, kvetiapin se pokazao učinkovitim i kod liječenja ovisnosti o opijatima, alkoholu ili kocki u komorbiditetu s depresijom (68).

### **2.1.5. Farmakokinetika**

Kvetiapin se nakon peroralne primjene dobro apsorbira i opsežno metabolizira. Uzimanje s hranom ne utječe znatnije na bioraspoloživost lijeka. Oko 83% kvetiapina vezano je za proteine plazme. Opsežno se metabolizira u jetri pa nakon uzimanja radioobilježenog kvetiapina, ishodišni spoj čini manje od 5% lijeka u nepromijenjenom obliku u urinu i fecesu. *In vitro* istraživanja su utvrdila da je CYP3A4 osnovni enzim odgovoran za metabolizam kvetiapina posredovan citokromom P450. Norkvetiapin se uglavnom stvara i eliminira putem CYP3A4. Približno 73% radioaktivnosti se izlučuje u urinu i 21% u fecesu. Poluvrijeme eliminacije kvetiapina i norkvetiapina su približno 7 odnosno 12 sati. Srednja vrijednost klirensa kvetiapina u starijih je oko 30 do 50% manja nego u odraslih osoba u dobi 18 do 65 godina. Srednja vrijednost plazmatskog klirensa kvetiapina smanjuje se za oko 25% u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), no individualne vrijednosti klirensa nalaze se unutar raspona normalnih vrijednosti. Srednja vrijednost klirensa kvetiapina u plazmi smanjuje se za otprilike 25% u osoba s poznatim oštećenjem funkcije jetre (stabilna ciroza jetre uzrokovana alkoholom). Kako se kvetiapin opsežno metabolizira u jetri, u osoba s oštećenom funkcijom jetre očekiva se povećanje kvetiapina u plazmi. U tih bolesnika može biti potrebna prilagodba doze (66).

## 2.2. Liječenje kvetiapiinom u neodobrenoj indikaciji (engl. *off-label*)

Kako je već prethodno navedeno, kvetiapin je odobren za dvije indikacije, a to su liječenje shizofrenije i bipolarnog poremećaja. Međutim, kvetiapin se koristi znatno češće i izvan odobrenih indikacija s ciljem da se pomogne oboljeloj osobi kada se standardna terapija pokaže neučinkovita. Pregledom literature utvrđeno je da postoji određeni broj radova koji su vezani uz propisivanje kvetiapina kod osoba s dijagnosticiranim PTSP-om. Upravo je cilj ovoga rada rezimirati postojeća saznanja o tome, a temelje se na izvornim znanstvenim radovima, preglednim radovima te prikazima slučajeva.

Wang i suradnici su 2013. godine objavili pregledni rad o upotrebi atipičnih antipsihotika u liječenju PTSP-a. U tom radu nisu uvrstili kvetiapin pošto nije objavljena niti jedna prospektivna, kontrolirana studija koja je istraživala učinkovitost kvetiapina kod PTSP-a, a što je bio uvjet da bi se studija uzela u obzir za ovaj pregledni članak (64).

U preglednom članku iz 2009. godine Berger i suradnici su uvrstili kvetiapin te mu dodijelili stupanj dokaza C (44). U ovom preglednom članku u tu skupinu dokaza spadaju svi članci koji su dali pozitivan rezultat, a po tipu su anedoktalni izvještaji, prikaz slučaja ili otvoreno istraživanje. U ovu skupinu dokaza ubraja se još jedno otvoreno istraživanje iz 2003. godine u trajanju od 6 tjedana u kojem se procjenjivala učinkovitost kvetiapina (25-300 mg/dan) kao dodatak na već postojeću terapiju (60). U studiju je bilo uključeno 18 ispitanika koji su bolovali od refrakternog oblika ratnog PTSP-a. U drugom tjednu terapije uočeno je statistički značajno smanjenje vrijednosti ukupnog zbroja bodova na ocjenskoj ljestvici CAPS-2 ( $p < 0.002$ ) što je bilo još značajnije na kraju studije ( $p < 0.0005$ ). U svim skupinama simptoma PTSP-a uočeno je poboljšanje, pogotovo u skupini simptoma B (ponovno proživljavanje). U sekundarnoj analizi iste skupine ispitanika uočeno je da je kvetiapin poboljšao kvalitetu i trajanje sna i to tako da je djelovao na smanjenje noćnih mora i snažnih, uznemirujućih

snova (69). Nadalje, u stupanj dokaza C uvrštena je i studija iz 2006. godine koju su proveli Ahearn i suradnici (70). U ovoj studiji istraživala se učinkovitost kvetiapina (srednja doza 216 mg/dan) kod 15 ispitanika oboljelih od ratnog PTSP-a (dvije trećine ispitanika) i civilnog PTSP-a. Ispitanici su bili na stabilnim dozama SIPPS-a, ali uz to su i dalje imali izražene simptome PTSP-a. Stoga je kvetiapin bio dodan na već postojeću terapiju. Nakon osam tjedana trajanja studije uočeno je statistički značajno smanjenje u ukupnom zbroju bodova na ocjenskoj ljestvici CAPS (42%) te u svim skupinama simptoma PTSP-a (ponovno proživljavanje, pobuđenost i izbjegavanje). Statistički značajno smanjenje u vrijednostima također je uočeno i na dvjema samoocjenskim ljestvicama koje procjenjuju funkcionalno oštećenje ispitanika: Davidson Trauma Scale (45%) i Sheehan Disability Scale (44%). Osim toga, istraživanje iz 2003. godine koje je uključilo 5 ispitanika također je uvršteno u stupanj dokaza C (71). Ovdje se radilo o 3 ispitanika oboljela od ratnog PTSP-a i dva s civilnim PTSP-om koji su prethodno bili liječeni venlafaksinom ili jednim SIPPS-om zajedno s gabapentinom ili lamotriginom. Ovakva terapija nije davala zadovoljavajuće rezultate pa je u terapiju uveden kvetiapin (150-200 mg/dan) nakon čega je uočeno poboljšanje u smislu smanjenja pojavnosti ponovnog doživljavanja događaja (engl. *flashback*).

Hrvatska grupa autora u preglednom je radu ukazala na učinkovitost kvetiapina kod ratnih veterana oboljelih od kroničnog PTSP-a s psihotičnim obilježjima koji su bili refrakterni na drugu terapiju pa se tako ovaj lijek pokazao učinkovit u smanjenju intruzivnih simptoma, *flashback*-epizoda, simptoma ponovnog proživljavanja traumatskog događaja, uzbuđenja i izbjegavajućeg ponašanja (46). Ista hrvatska grupa autora je u otvorenom istraživanju na uzorku od 53 ratna veterana oboljela od PTSP-a s psihotičnim obilježjima u trajanju od 8 tjedana pratila učinkovitost kvetiapina i razvoj nuspojava. Ispitanici su dobivali kvetiapin u dozi od 25 do 400 mg/dan. Kao primarni ishod pratilo se smanjenje u ukupnom zbroju i na

podljestvicama na ocjenskoj ljestvici CAPS te povećanje na ocjenskoj ljestvici CGI-I (engl. *Clinical Global Impression-Improvement Scale*), kao indikatoru ukupnog kliničkog poboljšanja ispitanika. Kao sekundarni ishod pratilo se smanjenje na ocjenskoj ljestvici PANSS (engl. *Positive and Negative Syndrome Scale*). Za praćenje nuspojava uzrokovanih kvetiapiinom koristila se ocjenska ljestvica ESRS (engl. *Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Rating Scale*). U drugom, šestom i osmom tjednu liječenja kvetiapiinom uočeno je statistički značajno smanjenje u ukupnom zbroju bodova na ocjenskim ljestvicama i podljestvicama CAPS i PANSS. Ovim se istraživanjem pokazalo da je osmotjedna terapija kvetiapiinom u monoterapiji smanjila većinu psihotičnih simptoma i simptoma PTSP-a. Što se tiče nuspojava, sedacija je bila najčešće uočena nuspojava i to kod 21 ispitanika, bila je blagog karaktera te prolazna, a uglavnom je opažena u drugom tjednu istraživanja. Nadalje, dodatne prijavljene nuspojave su hipotenzija (50.9%), psihomotorna agitacija (3.8%), antikolinergički simptomi (9.4%) i prolongacija QT intervala (5.7%). Kod 11 ispitanika se blago povećao apetit i uočeno je povećanje tjelesne mase do 4 kg kod 9.4% ispitanika tijekom osam tjedana terapije (72). Još jedno istraživanje koje govori o hrvatskim iskustvima provedeno je na uzorku od 14 ispitanika oboljelih od ratnog PTSP-a i potvrdilo je učinkovitost kvetiapina kao augmentaciju postojećoj kombinaciji terapije (antidepresivi, benzodiazepini i hipnotici) kod svih ispitanika u liječenju simptoma pojačane pobuđenosti tijekom 4 tjedna, nakon što se standardno liječenje pokazalo neučinkovito (73).

U preglednom radu Waltera Alexandera uključeno je istraživanje Sokolskog i suradnika iz 2003. godine koje se baziralo na medicinskim izvještajima učinka dodavanja kvetiapina već postojećoj terapiji kod 68 vijetnamskih veterana oboljelih od rezistentnog oblika PTSP-a. Pokazalo se da je dodavanje kvetiapina na već postojeću terapiju rezultiralo poboljšanjem simptoma ponovnog proživljavanja, izbjegavanja i pretjerane pobuđenosti kod 35%, 28% i

65% veterana. Smetnje cirkadijalnog ritma su se smanjile kod 62% ispitanika, a noćne more kod njih 25%. Niske doze kvetiapina u srednjoj dozi od 155mg bile su u korelaciji s minimalnim razvojem nuspojava (74).

Daljnijim pregledom literature vidljivo je da postoje radovi koji su istraživali liječenje noćnih mora i insomnije u oboljelih od PTSP-a. Jedan takav rad, Nappi i suradnika, pratio je ishod kvalitete sna i/ili noćnih mora, međutim, nema podataka o korištenju kvetiapina jer ovaj rad nije uključio prikaze slučaja, odnosno za kvetiapin nema kliničkih istraživanja koja bi zadovoljila ove kriterije pa se stoga niti ne spominje u ovom radu (50).

Simptomi PTSP-a koji su posljedica narušenog cirkadijalnog ritma teško su dostupni korekciji upotrebom SIPPS-a radi čega se pokazala potreba za korištenjem prazosina i kvetiapina kako bi se djelovalo na spomenute simptome (75). Byers i suradnici su proučavali kratkoročne i dugoročne učinke, kao i sigurnost primjene prazosina i kvetiapina u liječenju simptoma povezanih s cirkadijalnim ritmom kod veterana oboljelih od PTSP-a. Ovaj rad je imao povijesno značenje jer se radilo o prospektivnom istraživanju koje se baziralo na spoznajama koje su do tada zabilježene u literaturi. Probiru su podvrgnuta 324 ispitanika s dijagnosticiranim PTSP-om (prema MKB-IX) kojima je inicijalno propisan prazosin ili kvetiapin za liječenje noćnih simptoma PTSP-a. Kratkoročna učinkovitost liječenja se definirala kao dokumentirano poboljšanje simptoma nakon 6 mjeseci terapije, a dugoročna učinkovitost ako je ispitanik nastavio koristiti terapiju sve do kraja studije. Sigurnost primjene se procjenjivala odustajanjem od primijenjene terapije zbog razvoja nuspojava. U studiju je bilo uključeno 237 ispitanika od kojih je 62 primalo prazosin, a njih 175 kvetiapin. Kratkoročna učinkovitost je bila slična u obje ispitivane grupe ( 61.3% za prazosin te 61.7% za kvetiapin). Ispitanici koji su uzimali prazosin su u većem postotku nastavili koristiti terapiju do kraja studije, za razliku od ispitanika koji su uzimali kvetiapin i kod kojih je zabilježena veća stopa



odustajanja. 48.4% ispitanika koji su uzimali prazosin je ostalo na toj terapiji do kraja istraživanja, dok je na kvetiapinu njih 24% završilo praćenje ( $P < 0,001$ ; 95% CI: 1.62-5.45). Nadalje, ispitanici u kvetiapinskoj grupi su češće odustajali od terapije zbog razvoja nuspojava u komparaciji s prazosinskom grupom (34.9% vs 17.7%;  $P = 0.008$ ). Sedacija je bila najčešća nuspojava kao razlog odustajanja od terapije i javljala se češće u kvetiapinskoj grupi i to u 21% ispitanika, dok je u prazosinskoj grupi ona iznosila tek 1.6% ( $P < 0.001$ ). Osim toga, u komparaciji s prazosinskom grupom, veći je postotak ispitanika u kvetiapinskoj grupi odustajao od terapije zbog metaboličkih učinaka lijeka (prazosin 0% vs. kvetiapin 9.1%;  $P = 0.014$ ). Rezultati ovog istraživanja su ukazali da bi prazosin, u komparaciji s kvetiapienom, trebao biti lijek prvog izbora u liječenju smetnji poremećenog cirkadijalnog ritma kod PTSP-a zbog dokazane dugoročne učinkovitosti te zbog manje incidencije nuspojava (75). Kod oboljelih od PTSP-a pronađeno je da imaju povišenu razinu noradrenalina u cerebrospinalnoj tekućini u odnosu na zdravu populaciju. Nadalje, uočena je povišena razina dopamina u oboljelih od PTSP-a, iako do sada nije jasno razjašnjen utjecaj dopamina na patogenezu PTSP-a (75). Prema smjernicama AASM iz 2010. godine prazosin je jedini lijek koji je dobio stupanj preporuke za propisivanje prilikom liječenja insomnije kod PTSP-a (50).

Villarreal i suradnici su 2016. godine proveli kliničko istraživanje u kojem su pratili učinkovitost kvetiapina u monoterapiji kod oboljelih od PTSP-a. Radilo se o randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 12 tjedana. U studiju je bilo uključeno 80 ispitanika koji su bili podijeljeni u dvije grupe. Jedni su primali kvetiapin, a drugi placebo. Primarni ishodi liječenja su se procjenjivali ocjenskom ljestvicom CAPS. Za procjenu sekundarnih ishoda koristile su se podljestvice ocjenske ljestvice CAPS, DTS (engl. *Davidson Trauma Scale*), PANSS (engl. *Positive and Negative Syndrome Scale*), CGI (engl. *Clinical Global Impression*), HAM-D (engl. *Hamilton Depression Rating Scale*), HAM-A (engl. *Hamilton*

*Anxiety Rating Scale*). Sigurnost primjene lijeka se pratila kroz pojavnost nuspojava, vitalne znakove i korištenjem ocjenskih ljestvica u procjeni ekstrapiramidnih simptoma i seksualne disfunkcije: AIMS (engl. *Abnormal Involuntary Movement Scale*), BARS (engl. *Barnes Akathisia Rating Scale*), SAS (engl. *Simpson Angus Scale*) i ASES (engl. *Arizona Sexual Experiences Scale*). U prvom tjednu studije ispitanici su dobivali placebo, a nakon toga grupa pacijenata koja je trebala primiti ispitivani lijek je dobila kvetiapin u početnoj dozi od 25 mg koja se povećavala do maksimalne dnevne od 800 mg. Srednja doza kvetiapina je bila 258 mg (interval primjene 50-800 mg). Statistički značajno smanjenje zbroja bodova na ocjenskoj ljestvici CAPS je uočeno u kvetiapinskoj grupi u odnosu na placebo. Također su simptomi ponovnog doživljavanja i pretjerane pobuđenosti bili značajno reducirani kod ispitanika koji su uzimali kvetiapin u odnosu na one u placebo grupi. Nadalje, u kvetiapinskoj grupi je uočeno poboljšanje stanja ispitanika prema ocjenskim ljestvicama DTS, CGI-S, CGI-I, PANSS (podljestvica opće psihopatologije i pozitivnih simptoma), HAM-A i HAM-D u odnosu na placebo grupu. Nuspojave su ocijenjene kao srednje teške i očekivane jer su već prije bile prijavljivane u kvetiapinskim studijama. Nije uočena razlika u sigurnosnom profilu između grupa. Najčešća nuspojava je bila smetenost/pospanost, ali nije bila jačeg inteziteta iz razloga što je stopa odustajanja od terapije bila mala. Rezultati ovog istraživanja su pokazali da je kvetiapin u monoterapiji učinkovit u liječenju ratnog PTSP-a te da je prilikom liječenja potrebno pratiti razinu lipida, glikoziliranog hemoglobina i tjelesnu masu ispitanika zbog njegovog potencijalnog metaboličkog učinka (76).

Hermes i suradnici su u svom radu iz 2014. godine proučavali navike propisivanja antipsihotika druge generacije kod veterana. U obzir je uzeto 2613 anketa prema kojima je 13% (n=339) ispitanika imalo PTSP kao jedinu dijagnozu, u 9% anketa (n=236) PTSP je bio u komorbiditetu s drugom/drugim dijagnozama, dok 78% (n=2038) anketa nije uključivalo

PTSP. Rezultati ove studije su pokazali da je među antipsihoticima druge generacije (SGA, engl. *second generation antipsychotics*) kvetiapin bio najčešće propisivani lijek (46.5%), zatim oralni risperidon (16.6%) te olanzapin (15.7%). U ovom uzorku 27.4% ispitanika (n=717) je imalo shizofreniju, 26.8% (n=699) bipolarni poremećaj te 25.4% (n=664) neki drugi afektivni poremećaj, dok je 22% (n=575) ispitanika oboljelo od PTSP-a. Najčešći razlog propisivanja SGA u cijelom uzorku je bila "učinkovitost" (n=1121, 51%), "ispitanikova preferencija" (n=712, 32.4%) te hipnotik/sedativ (n=189, 37.1%). Kod oboljelih od PTSP-a "učinkovitost" je bila rjeđe izabrana (43.6%) kao razlog propisivanja u usporedbi s oboljelim od PTSP-a i drugim komorbiditetom (48.6%) te kod onih bez PTSP-a (52.6%). Jedini razlog češćeg propisivanja SGA kod ispitanika oboljelih od PTSP-a (38.5%) je hipnotički/sedativni učinak u usporedbi s onima s PTSP-om i komorbiditetom (35%) te kod onih bez PTSP-a (30.7%). Zaključno u ovom radu autori navode da je "učinkovitost" bila najčešći razlog propisivanja SGA, a kod oboljelih od PTSP-a glavni cilj je bio hipnotičko/sedativni učinak u usporedbi s onima bez PTSP-a (65). Rezultati ovog istraživanja na određeni način ukazuju zbog čega se kvetiapin kao antipsihotik druge generacije pokazao najučinkovitijim.

Isti autori su napravili pregled rezultata ovog istraživanja, ali s aspekta propisivanja SGA kao sedativa i hipnotika. Od ispunjenih 2613 upitnika u 32.2% (n=707) je navedeno da je želja za sedacijom/hipnotskim učinkom bio jedan od razloga propisivanja SGA, dok je kod njih 12.1% (n=266) to bio jedini razlog. Kvetiapin je bio najčešće propisan SGA i to kao sedativ (47.0%) i hipnotik (73.6%) (77).

Detweiler je sa svojim suradnicima 2016. godine istraživao liječenje noćnih mora kod ratnih veterana ili aktivnih boraca s PTSP-om. Pregledom elektroničkih zapisa proučavali su učinkovitost terapije propisane za liječenje noćnih mora kod PTSP-a u medicinskom centru za veterane u Salem-u. Naime, pregledavale su se povijesti bolesti u razdoblju od 2009. do

2013. godine kako bi se proučila učinkovitost propisane terapije u usporedbi s tri studije koje su imale svoje preporuke za liječenje spomenute dijagnoze (78, 79, 80). Tri najčešće propisana lijeka su bila prazosin (107 slučajeva), risperidon (81 slučaj) i kvetiapin (72 slučaja). Kvetiapin je imao jednak broj uspješnog i neuspješnog liječenja. U ovom istraživanju su svi atipični antipsihotici (osim aripriprazola) poboljšali ili riješili noćne more u 50% slučajeva ili više. Rezultati primjene kvetiapina u ovom medicinskom centru su pokazali sljedeće: kvetiapin je riješio simptome noćnih mora kod 6 ispitanika (8%), kod 30 ispitanika (42%) je poboljšao stanje, a kod 36 ispitanika (50%) nije pokazao nikakvu učinkovitost. Maksimalna učinkovita doza kvetiapina je bila 800 mg/d, dok je maksimalna neučinkovita doza bila 500 mg/d. U ovom istraživanju autori su se referirali na druge studije u kojima se pokazala učinkovitost kvetiapina u liječenju PTSP-a, bilo da je riječ o smanjenju bodova na ocjenskim ljestvicama CAPS, PANSS i HRSD ili inteziteta noćnih mora (78, 79, 80). Doze kvetiapina u ovim studijama su bile znatno niže i kretale su se u rasponu od 25-300 mg/d (81).

Bauer je u svom istraživanju iz 2014. godine proučavao „*off-label*“ propisivanje SGA kod ratnog PTSP-a i uočio je da se kvetiapin često propisivao. Čak se u vremenu trajanja istraživanja (2003.-2010. godine) propisivanje kvetiapina udvostručilo, a vrhunac propisivanja je bio 2006. godine. Ovaj trend se pokušao objasniti propisivanjem kvetiapina u niskim dozama u svrhu hipnotskog učinka (82).

Većina podataka u literaturi vezana uz navike propisivanja kvetiapina se bazira na pojedinačnim slučajevima koji su rezultat kliničkih opažanja s jedne strane, dok, s druge strane, ipak nalaze svoje uporište u poznavanju podležećih biokemijskih mehanizama koji su odgovorni za njegovu učinkovitost. Nadalje, najbolji se upravo pokazao individualizirani pristup liječenju, kako samog PTSP-a, tako i prisutnih komorbiditetnih stanja koja u znatnoj mjeri otežavaju klinički tijek i oporavak oboljele osobe (83, 84). Ipak, svakako je potrebno u

svakodnevnom kliničkom radu koristiti lijekove koji imaju odobrenu indikaciju za određeni klinički entitet, pa tako i u liječenju PTSP-a koje može biti izrazito kompleksno i refrakterno na dostupne psihofarmake. Tek nakon što se iscrpe takve mogućnosti liječenja, može se posegnuti i za neodbrenim indikacijama, kao što je to slučaj upotrebe kvetiapina u liječenju PTSP-a, pri čemu je potrebno pažljivo titrirati lijek i provoditi svakodnevnu evaluaciju takvog liječenja. Za dugoročno pozicioniranje kvetiapina u liječenju PTSP-a neophodna su daljnja istraživanja koja će se bazirati na randomiziranim, prospektivnim, dvostruko slijepim, placebo kontroliranim istraživanjima te pažljivom metodologijom kliničkih studija u kojima će se potencijalna ograničenja svesti na minimum (dovoljan broj ispitanika, jasna distinkcija između ratnog i civilnog PTSP-a, ujednačenost doze lijeka, spol, prisutnost komorbiditeta i sl.). Upravo zbog toga, danas ne postoji dovoljan broj znanstvenih dokaza i zato se na dosadašnjim znanstvenim spoznajama ne može temeljiti svakodnevno uvođenje kvetiapina u liječenju PTSP-a.

## V. ZAKLJUČCI

Cilj ovoga rada je bio proučiti literaturu i dosadašnja iskustva vezana uz liječenje posttraumatskog stresnog poremećaja kvetiapienom te pokušati odrediti ulogu kvetiapina i grupu oboljelih osoba ili simptoma koji najbolje reagiraju na ovaj lijek.

Prilikom liječenja PTSP-a oboljelima se propisuju lijekovi koji ciljano djeluju na simptome bolesti. U literaturi se posebno ističe da su jedan od najuznemirujućih simptoma bolesti upravo oni koji se javljaju noću, odnosno noćne more i insomnija. Nadalje, pregledavajući dosadašnja iskustva vezana uz propisivanje lijekova u liječenju PTSP-a, liječnici vrlo često posežu za propisivanjem antipsihotika druge generacije. Posebno se izdvaja učinkovitost atipičnih antipsihotika kod psihotičnog PTSP-a. Iako ne postoje dvostruko slijepa, prospektivna, randomizirana istraživanja koja bi pratila učinak kvetiapina u liječenju PTSP-a, iz manjih kliničkih studija i prikaza slučajeva uočena je korist od ovog lijeka. Mnogi autori se slažu da za normalno funkcioniranje svake oboljele osobe je bitno da ima noćni odmor i kvalitetan san. Do sada su poznati brojni mehanizmi koji mogu objasniti patologiju razvoja PTSP-a. Neki od njih su nastale neurobiološke promjene, poremećen proces nestajanja straha uslijed narušene sposobnosti spavanja, poremećeno procesiranje emocionalnih iskustava tijekom sna i preosjetljivost na podsjetnike za traumatski događaj tijekom noćnih mora. Za vrijeme spavanja tijelo ima priliku za oporavak od dnevnog i nakupljenog stresa, kao i trauma. Kod oboljelih od PTSP-a prilika za oporavak tijekom sna je ugrožena što oporavak ovakvim osobama čini težim. Nadalje, simptomi insomnije i noćnih mora često se nazivaju i jednim od glavnih, čak i jednim od ciljanih simptoma za djelovanje o kojem ovisi daljnji razvoj bolesti. Prilikom pregledavanja literature pokazalo se da je kvetiapin upravo učinkovit za liječenje insomnije i smanjenu pojavnost noćnih mora. Kada se

oboljelom od PTSP-a pomogne u smanjenju simptoma noćnih mora i insomnije, takve osobe su pokazale veću angažiranost i volju za daljnim liječenjem. Kvetiapin ima jedinstven mehanizam djelovanja i zahvaljujući svom serotonergičnom i dopaminergičnom antagonizmu pokazao se učinkovit u liječenju kronične insomnije i smanjenju agresivnosti. Osim toga, ima anksiolitički i antidepresivni učinak i pokazao se učinkovit kod liječenja ovisnosti. Većina literaturnih podataka ukazuje da na bolju učinkovitost kvetiapina kad se dodaje na već postojeću terapiju (60, 70). Zbog svog jedinstvenog mehanizma djelovanja upotreba kvetiapina kod različitih psihijatrijskih entiteta je neupitna. Svakako je potrebno napraviti dodatna klinička istraživanja s naglaskom na randomizirana, dvostruko slijepa, usporedna ili placebo kontrolirana istraživanja kako bi se jasno potvrdio učinak i mjesto kvetiapina u liječenju oboljelih od PTSP-a. Upravo zbog toga, potreba za provođenjem ove vrste kliničkih istraživanja bi trebala imati jedan od primarnih ciljeva poboljšanje insomnije i noćnih mora. Osim toga, one studije koje bi pratile poboljšanje dnevnih simptoma PTSP-a trebale bi u svoju metodologiju uključiti i praćenje učinka terapije na noćne simptome. Ono što se treba naglasiti prilikom propisivanja kvetiapina je potencijalni metabolički rizik. Oboljele osobe koje uzimaju kvetiapin trebaju redovito pratiti razinu glukoze i lipida u krvi te tjelesnu masu kako bi se na vrijeme mogli spriječiti njegovi metabolički učinci.

Zaključno se može reći da učinkoviti pristup liječenju PTSP-a obavezno uključuje psihoterapiju i farmakoterapiju. Oboljeli od PTSP-a često imaju prisutna komorbiditetna stanja što u znatnoj mjeri otežava liječenje i nerijetko zahtjeva interdisciplinarni pristup. Republika Hrvatska je tijekom Domovinskog rata, na žalost, stekla vlastita iskustva iz područja ratnog PTSP-a. Brojni podaci hrvatskih znanstvenika i kliničara su ukazali na ovu problematiku u smislu kompleksnosti liječenja i razvoja refrakternosti, otežanog funkcioniranja oboljelih te neadekvatne socijalne podrške i razumijevanja društva i obitelji

što u konačnici može dovesti i do fatalnog ishoda- suicida. U prilog tome govori iskustvo jednog veterana, hrvatskog ratnog vojnog invalida, koji je mišljenja da PTSP nije bolest pojedinca, odnosno hrvatskog branitelja već je to bolest cijelog hrvatskog društva i kao takvoj svi bi trebali biti uključeni u nošenju i pokušaju izlječenja iste.



## VI. LITERATURA

1. Risbrough VB, Stein MB. Neuropharmacology special issue on posttraumatic stress disorder (PTSD): current state of the art in clinical and preclinical PTSD research. *Neuropharmacology*. 2012; 62(2):539-541
2. Škifić B. PTSP i komorbiditetni poremećaj. *Plivamed* [Internet], 2014 Jun 10 [pristupljeno 01.05.2016.]; Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/9121/PTSPikomorbiditetniporemecaji.html>
3. Arbanas, G. Metabolički sindrom u osoba s posttraumatskim stresnim poremećajem [disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2013.
4. Kozarić-Kovačić D, Kovačić Z, Rukavina L. Posttraumatski stresni poremećaj. *Medix*. 2007; 13, 71: 102-106
5. Martić V. Liječenje posttraumatskog stresnog poremećaja. *Plivamed* [Internet], 2014 Jul 23; [pristupljeno 01.06.2016.]; Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/9286/Lijecenjeposttraumatskogstresnogporemeccaja.html>
6. Američka psihijatrijska udruga. Dijagnostički statistički priručnik za duševne poremećaje, peto izdanje. Jastrebarsko: Naklada slap, 2014.
7. Brady KT. Posttraumatic stress disorder and comorbidity: recognizing the many faces of PTSD. *J Clin Psychiatry* 1997;58 Suppl 9:12-5.
8. Lončar M, Dijanić Plašć I, Bunjevac T, Hrabač P, Jakšić N, Kozina S, i sur. Predicting symptom clusters of posttraumatic stress disorder (PTSD) in croatian war veterans: The role

of socio-demographics, war experiences and subjective quality of life. *Psychiatr Danub.* 2014; 26(3): 231-238

9. Vlada Republike Hrvatske. Nacionalni program psihosocijalne pomoći za žrtve Domovinskog rata. Zagreb: Ministarstvo branitelja, 1999.

10. MKB-10 klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja. Klinički opisi i dijagnostičke smjernice. Folnegović-Šmalc V, ur. Zagreb: Medicinska naklada, 1999.

11. Gregurek R, Klain E. Posttraumatski stresni poremećaj: hrvatska iskustva. Zagreb: Medicinska naklada; 2000.

12. Jokić-Begić N. Psihologijski mjerni instrumenti u dijagnostici posttraumatskog stresnog poremećaja. U: Posttraumatski stresni poremećaj- hrvatska iskustva. Zagreb: Medicinska naklada; 2000. Str. 31

13. Kuterovac-Jagodić G, Bunjevac T. The questionnaire on traumatic combat and war experiences: psychometric properties and its relationship to PTSD symptoms, second World Conference of International Society for Traumatic Stress Studies, 1997.

14. Jokić-Begić N. Psihologijski mjerni instrumenti u dijagnostici posttraumatskog stresnog poremećaja. U: Posttraumatski stresni poremećaj- hrvatska iskustva. Zagreb: Medicinska naklada; 2000. Str. 35

15. Turkalj L. Amigdala i strah. *Gyrus.* 2015; 3(1): 35-38

16. Oruč Lj, Memic A, Kapur L, Krehić J. Biološka osnova anksioznih poremećaja. *Medix.* 2007. 12(71): 79-83

17. Heim C, Nemeroff CB. Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *CNS Spectr.* 2009; 14:1 (Suppl 1): 13-24
18. Fuchs E, Gould E. Mini-review: in vivo neurogenesis in the adult brain: regulation and functional implications. *Eur J Neurosci.* 2000; 12:2211-2214
19. Bremner JD, Randall P, Scott TM, Bronen RA, Seibyl JP, Southwick SM, i sur. MRI based mesurment of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *AM J Psychiatry.* 1995; 152:973-981
20. Bremner JD, Randall P, Vermetten E, Staib L, Bronen RA, Mazure C, i sur. Magnetic resonance imaging-based measurment of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to chilhood physical and sexual abuse-a preliminary report. *Biol Psychiatry.* 1997; 41:23-32
21. Vythilingam M, Heim C, Newport J, Miller AH, Anderson E, Bronen R, i sur. Chilhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *Am J Psychiatry.* 2002; 159:2072-2080
22. Rauch SL, Shin LM, Segal E, Pitman RK, Carson MA, McMullin K, i sur. Selectively reduced regional cortical volumes in posttraumatic stress disorder. *Neuroreport.* 2003; 14:913-916
23. Yamasue H, Kasai K, Iwanarni A, Ohtani T, Yamada H, Abe O, i sur. Voxel-based analysis of MRI reveals anterior cingulate gray-matter volume reduction in posttraumatic stress disorder due to terrorism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100:9039-9043
24. Woodward SH, Kaloupek DG, Streeter CC, Martinez C, Schaer M, Eliez S. Decreased anterior cingulate volume in combat-related PTSD. *Bio Psychiatry.* 2006; 59:582-587

25. Corbo V, Clement MH, Armony JL, Pruessner JC, Brunet A. Size versus Shape differences: contrasting voxel-based and volumetric analyses of the anterior cingulate cortex in individuals with acute posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2005; 58:119-124
26. De Bellis MD, Keshavan MS, Spencer S, Hall J. N-Acetylaspartate concentration in the anterior cingulate of maltreated children and adolescents with PTSD. *Am J Psychiatry*. 2000; 157: 1175-1177
27. Kasai K, Jamasue H, Gilbertson MW, Shenton ME, Rauch SL, Pitman RK. Evidence for acquired pregenual anterior cingulate gray matter loss from a twin study of combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2008; 63: 550-556
28. Baker DG, West SA, Nicholson WE, Ekhtor NN, Kasckow JW, Hill KK, et al. Elevated CDF corticotropin-releasing hormone levels and adrenocortical activity in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1999; 156: 585-588
29. Bremner JD, Licinio J, Daenell A, Krystal JH, Owens MJ, Southwick SM, et al. Elevated CSF corticotropin-releasing factor concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1997; 154:624-629
30. Gavish M, Laor N, Bidder M, Fisher D, Fonia O, Muller U, et al. Altered platelet peripheral-type benzodiazepine receptor in posttraumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology*. 1996; 14:181-186
31. Bremner JD, Innis RB, Southwick SM, Staib L, Zoghbi S, Charney DS. Decreased benzodiazepine receptor binding in prefrontal cortex in combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 2000; 157:1120-1126

32. Geuze E, van Berckel BN, Lammertsma AA, Boellaard R, de Kloet CS, Vermetten E, i sur. Reduced GABAA benzodiazepine receptor binding in veterans with posttraumatic stress disorder. *Mol Psychiatry*. 2008; 13:74-83
33. Vermetten E, Bremner JD. Circuits and systems in stress. II. Applications to neurobiology and tretment in posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety*. 2002; 16: 14-38
34. Šagud M. PTSP danas: izazov u liječenju. Plivamed [Internet], 2013 Jul 04 [pristupljeno 01.06.2016.]; Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/8040/PTSPdanasizazovulijecenju.html>
35. Strawn JR, Geraciotti TD. Noradrenergic dysfunction and the psychopharmacology of posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety*. 2008; 25: 260-271
36. Vermetten E, Bremner JD. Circuits and systems in stress. I Preclinical studies. *Depress Anxiety*. 2002; 15: 126-147
37. Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depress Anxiety*. 2000; 12:2–19
38. Southwick SM, Paige S, Morgan CA 3rd, Bremner JD, Krystal JH, Charney DS. Neurotransmitter alterations in PTSD: catecholamines and serotonin. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 1999; 4:242–248.
39. Mimica N, Uzun S, Kozumplik O, Folnegović-Šmalc V. Farmakoterapija posttraumatskog stresnog poremećaja. *Medix*. 2010; 16, 89-90: 61-64
40. Steckler T, Risbrough V. Pharmacological treatment of PTSD: established and new approaches. *Neuropharmacology*. 2012; 62(2):617-627.

41. Abrams TE, Lund BC, Bernardy NC, Friedman MJ. Aligning clinical practice to PTSD treatment guidelines: medication prescribing by provider type. *Psychiatr Serv.* 2013; 64(2):1428.
42. Alderman CP, McCarthy LC, Marwood AC. Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2009; 2(1):77-86.
43. Cooper J, Carty J, Creamer M. Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder: empirical review and clinical recommendations. *Aust N Z J Psychiatry.* 2005; 39(8):674-682.
44. Berger W, Mendlowicz MV, Marques-Portella C, Kinrys G, Fontenelle LF, Marmar CR, i sur. Pharmacologic alternatives to antidepressants in posttraumatic stress disorder: A systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009; 33(2): 169–180.
45. Mimica N, Folnegović-Šmalc V, Uzun S, Rušinović M. Benzodiazepini: za i protiv. *Medicus.* 2002; 11(2):183-8
46. Kozarić-Kovačić D. Psychopharmacotherapy of posttraumatic stress disorder. *Croat Med J.* 2008; 49:459-7
47. Don J. Richardson, Jitender Sareen and Murray B. Stein (2012). Psychiatric management of military- related PTSD: focus on psychopharmacology, posttraumatic stress disorders in a global context, Prof. Emilio Ovuga, Md, PhD (Ed.), ISBN: 978-953-307-825-0, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/post-traumatic-stress-disorders-in-a-global-context/psychiatricmanagement-of-military-related-ptsd-focus-on-psychopharmacology>
48. Jakovljević M, Lacković Z, i sur. Benzodiazepini u suvremenoj medicini. Zagreb: Medicinska naklada; 2001.

49. Department of Veterans Affairs/Department of Defense (VA/DoD). Clinical Practice Guideline for Management of Post-Traumatic Stress. Washington, DC: United States Department of Veterans Affairs/Department of Defense, 2010
50. Nappi CM, Drummond SPA, Hall JMH. Treating nightmares and insomnia in posttraumatic stress disorder: a review of current evidence. *Neuropharmacology*. 2012; 62: 576-585.
51. Albuher RC, Liberzon I. Psychopharmacological treatment in PTSD: a critical review. *J Psychiatr Res*. 2002; 36: 355–367.
52. Kosten TR, Frank JB, McDougle CJ, Giller EL Jr. Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder using phenelzine or imipramine. *J Nerv Ment Dis*. 1991; 179 (6): 366-70.
53. Davidson JRT, Hughes DC, Blazer DG, i sur. Posttraumatic stress disorder: an epidemiological study. *Psychol Med*. 1991; 21: 713-721.
54. Davis LL, Davidson JR, Ward LC, Bartolucci A, Bowden CL, Petty F. Divalproex in the treatment of posttraumatic stress disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in a veteran population. *J Clin Psychopharmacol*. 2008; 28(1): 84–8.
55. Baker DG, Nievergelt CM, Risbrough VB. Posttraumatic stress disorder: emerging concepts of pharmacotherapy. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2009; 14(2): 251–272.
56. Neylan TC, Lenoci M, Samuelson KW, Metzler TJ, Henn-Haase C, Hierholzer RW, i sur. No improvement of posttraumatic stress disorder symptoms with guanfacine treatment. *Am J Psychiatry*. 2006; 163(12):2186–8.

57. Pitman RK, van der Kolk BA, Orr SP, Greenberg MS. Naloxonereversible analgesic response to combat-related stimuli in posttraumatic stress disorder. A pilot study. *Arch Gen Psychiatry*. 1990; 47: 541–4.
58. Kerbage H, Richa S. Non antidepressant long term treatment in posttraumatic stress disorder (PTSD). *Curr Clin Pharmacol*. 2015; 10(2): 116-125.
59. Eidelman I, Seedat S, Stein DJ. Risperidone in the treatment of acute stress disorder in physically traumatized in-patients. *Depress Anxiety*. 2000; 11:187–188.
60. Wang HR, Woo YS, Bahk WM. Atypical antipsychotics in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Clin Neuropharm*. 2013; 36: 216–222.
61. Hamner MB, Deitsch SE, Brodrick PS, Ulmer HG, Lorberbaum JP. Quetiapine treatment in patients with posttraumatic stress disorder: an open trial of adjunctive therapy. *J Clin Psychopharmacol*. 2003a; 23: 15–20.
62. Ipser JC, Stein DJ. Evidence-based pharmacotherapy of posttraumatic stress disorder (PTSD). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012; 15: 825–840.
63. Krystal JH, Rosenheck RA, Cramer JA, Vessicchio JC, Jones KM, Vertrees JE, et al. Adjunctive risperidone treatment for antidepressant-resistant symptoms of chronic military service-related PTSD: a randomized trial. *JAMA*. 2011; 306(5): 493–502.
64. Wang HR, Woo YS, Bahk WM. Atypical antipsychotics in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Clin Neuropharm*. 2013; 36: 216–222.



65. Hermes E, Sernyak M, Rosenheck R. The use of second generation antipsychotics for posttraumatic stress disorder in a US Veterans Health Administration Medical Center. *Epidemiol and Psychiatr Sci.* 2014; 23: 281-288.
66. Seroquel, sažetak opisa svojstava lijeka, HALMED 17-08-2016 odobreno
67. Pubchem. Quetiapine fumarate [slika s interneta]. 2005 Mar 25 [pristupljeno 11.12.2017.]. Dostupno na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/fl.html?cid=5002>
68. Živković M. Kvetiapin iskustvo hrvatskih psihijatara. Plivamed [Internet], 2014 Feb 04 [pristupljeno 01.06.2016.]; Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/10335/Kvetiapiniskustvohrvatskihpsihijatara.htm>
69. Robert S, Hamner MB, Kose S, Ulmer HG, Deitsch SE, Lorberbaum JP. Quetiapine improves sleep disturbances in combat veterans with PTSD: sleep data from a prospective, open-label study. *J Clin Psychopharmacol.* 2005; 25:387–388.
70. Ahearn EP, Mussey M, Johnson C, Krohn A, Krahn D. Quetiapine as an adjunctive treatment for posttraumatic stress disorder: an 8-week open-label study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006; 21:29–33.
71. Filteau MJ, Leblanc J, Bouchard RH. Quetiapine reduces flashbacks in chronic posttraumatic stress disorder. *Can J Psychiatry* 2003; 48: 282–283.
72. Kozarić-Kovačić D, Pivac N. Quetiapine treatment in an open trial in combat-related posttraumatic stress disorder with psychotic features. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2007; 10: 253–261.

73. Mihaljević-Peleš A, Kramarić M, Šagud M, Živković M, Kudlek-Mikulić S, Trkulja V, i sur. Quetiapine as adjunctive therapy for PTSD. *Soc psihijatrija*. 2008; 36:18-22.
74. Alexander W. Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder in combat veterans: focus on antidepressants and atypical antipsychotic agents. *P T*. 2012; 37(1): 32-38.
75. Byers MG, Allison KM, Wendel CS, Lee JK. Prazosin versus quetiapine for nighttime posttraumatic stress disorder symptoms in veterans: an assessment of long-term comparative effectiveness and safety. *J Clin Psychopharmacol*. 2010; 30(3): 225-229.
76. Villarreal G, Hamner MB, Cañive JM, Robert S, Calais LA, Durklaski V, i sur. Efficacy of quetiapine monotherapy in posttraumatic stress disorder: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2016; 173(12): 1205-1212.
77. Hermes EDA, Sernyak M, Rosenheck R. Use of second-generation antipsychotic agents for sleep and sedation: a provider survey. *SLEEP*. 2013; 36(4): 597-600.
78. Davidson JR, Bernik M, Connor KM, Friedman MJ, Jobson KO, Kim Y, i sur. A new treatment algorithm for posttraumatic stress disorder. *Psychiatr Ann*. 2005; 35: 887–898.
79. Aurora RN, Zak RS, Auerbach SH, Casey KR, Chowdhuri S, Karippot A, i sur. Best practice guide for the treatment of nightmare disorder in adults: standards of practice committee. *J Clin Sleep Med*. 2010; 6: 389–401.
80. Van Lier H, Vermetten E, Geuze E, Westenberg HG. Pharmacotherapy for disordered sleep in post-traumatic stress disorder: a systematic review. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006; 21: 193–202.

81. Detweiler MB, Pagadala B, Candelario J, Boyle JS, Detweiler JG, Lutgens BW. Treatment of posttraumatic stress disorder nightmares at a veterans affairs medical center. *J Clin Med.* 2016; 5: 117
82. Bauer MS, Lee A, Li M, Bajor L, Rasmusson A, Kazis LE. Off-label use of second generation antipsychotics for posttraumatic stress disorder in the Department of Veterans Affairs: time trends and sociodemographic, comorbidity, and regional correlates. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014; 23: 77-86
83. Presečki P, Mihanović M, Silić A, Lončar Vuina A, Caratan S. Venlafaxine-quetiapine combination in the treatment of complicated clinical picture of enduring personality changes following PTSD in comorbidity with psychotic depression. *Psychiatria Danubina.* 2010; 22(2): 360–362.
84. Sattar SP, Ucci B, Grant K, Bhatia SC, Petty F. Quetiapine therapy for posttraumatic stress disorder. *Ann Pharmacother.* 2002; 36: 1875-8.