

Lucija Tešija

**Nove terapijske mogućnosti u liječenju
poremećaja iz spektra autizma**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, godina 2019.

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

Zahvaljujem se svojoj mentorici dr. sc. Lidiji Bach-Rojecky na susretljivosti, strpljenju i stručnom vodstvu, a ponajprije na njenom načinu rada, pristupu studentima i predavanjima zbog kojih sam se toliko zainteresirala za farmakologiju.

Zahvaljujem se svojoj obitelji koja je vjerovala u mene onda kada ja nisam i plaćala moje nepoložene ispite. S prvom plaćom se to vraća nazad! Hvala bakama koje su u kalendar upisivale ispitne rokove tako da taj dan drže fige. Izgleda da su ih dobro držale.

Hvala kolegama na nezaboravnim trenucima u Buzzu, Plavom stablu, Silentu i ostaloj okolini faksa kada je težina faksa padala u drugi plan. Hvala svim prijateljima koji su bili uz mene tijekom studiranja i učinili ovaj dio mog života zabavnim.

Hvala Ivanu što me trpio, poticao i učio s mnom.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. DEFINICIJA	1
1.2. KLINIČKA SLIKA	2
1.3. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA	3
1.3.1. UKLJUČENOST RAZLIČITIH REGIJA MOZGA	5
1.3.2. ULOGA IMUNOSNOG SUSTAVA	7
1.3.3. ULOGA NEUROTRANSMITORSKIH SUSTAVA	7
1.4. DIJAGNOZA	9
1.5. POSEBNE SPOSOBNOSTI OSOBA S AUTIZMOM	13
1.6. SPECIFIČNOSTI I POTREBE AUTISTIČNE OSOBE	14
2. OBRAZLOŽENJE TEME	16
3. MATERIJALI I METODE	17
4. REZULTATI I RASPRAVA	18
4.1. LIJEKOVI U ISTRAŽIVANJU I RAZVOJU	18
4.1.1. AKAMPROSAT	18
4.1.2. MEMANTIN	19
4.1.3. DEKSTROMETORFAN HIDROBROMID/KINIDIN SULFAT	19
4.1.4. RILUZOL	19
4.1.5. DIVALPROEKS NATRIJ (VALPROAT SEMINATRIJ)	20
4.1.6. ARBAKLOFEN	20
4.1.7. BUMETANID	21
4.1.8. L1-79	22
4.1.9. METILFENIDAT I ATOMOKSETIN	22
4.1.10. DONEPEZIL	23
4.1.11. DMXBA	23
4.1.12. BUSPIRON	24
4.1.13. OKSITOCIN I OPN-300	25
4.1.14. VAZOPRESIN	25
4.1.15. BALOVAPTAN	26
4.1.16. FOLNA KISELINA	26
4.1.17. VITAMIN D3	26
4.1.18. MEKASERMIN	27
4.1.19. RAPALOZI (SIROLIMUS I EVEROLIMUS)	28
4.1.20. TERAPIJA MATIČNIM STANICAMA	28
4.2. NEFARMAKOLOŠKA TERAPIJA	30
4.2.1. NUTRITIVNI SUPLEMENTI I DIJETNE INTERVENCIJE	30
4.2.2. OMEGA - 3 - MASNE KISELINE	30
4.2.3. TJELOVJEŽBA	31
4.2.4. TERAPIJA GLAZBOM	32
4.2.5. KOGNITIVNO - BIHEVIORALNA TERAPIJA	32
4.2.6. SOCIJALNO - BIHEVIORALNA TERAPIJA	33
5. ZAKLJUČCI	34
6. LITERATURA	36
7. SAŽETAK/SUMMARY	44
8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD	

1. UVOD

1.1. DEFINICIJA

Poremećaji iz spektra autizma su cjeloživotni poremećaji koji počinju u djetinjstvu, većinom u prve tri godine. Naziv autizam potječe od grčke riječi *autos* što znači sam. Prvi ga je opisao Leo Kanner 1943. godine (Park i sur., 2016). To su neurorazvojni poremećaji, koji se u literaturi nazivaju pervazivnim (širećim) razvojnim poremećajima (engl. pervasive developmental disorders, PDD) (Tablica 1). S obzirom na veliku kliničku raznolikost ovih stanja, mnogi nazivaju PDD “autističnim spektrom ponašanja” ili „poremećajima iz autističnog spektra“ ili „poremećajima iz spektra autizma“. Poremećaji iz autističnog spektra su otprilike 4 do 5 puta češće dijagnosticirani kod dječaka nego kod djevojčica (Sharma i sur., 2018). Premda su se ranije smatrali rijetkim poremećajima, novije procjene prevalencije poremećaja iz spektra autizma govore o prevalenciji od otprilike 1% u općoj populaciji (Cepanec i sur., 2015).

Tablica 1. Spektar pervazivnih razvojnih poremećaja (www.msđ.hr; DSM-V, 2013)

PODVRSTA	OBILJEŽJA
Aspergerov sindrom	Razvoj jezika ne kasni; društveno izdvojeni; ponavljani obrasci ponašanja, zanimanja i aktivnosti; atipični senzorni odgovori (npr. preosjetljivost na svijetlo i mirise); pragmatični nedostaci (npr. teško razumijevanje ironije ili šale)
Autizam (autistični poremećaj)	Početak prije 3. godine; problemi u društvenoj interakciji i komunikaciji; ponavljajuće stereotipno ponašanje; u većini slučajeva dolazi do mentalne retardacije
Dezintegracijski poremećaj u djetinjstvu	Nakon 2 godine normalnog rasta dolazi do razvojne regresije u barem dvoje od slijedećeg: društvenost, govor, nadzor nad crijevima i mokrenjem, motoričkim umijećem – to može postati izraženije nego što je tipično za autizam
Pervazivni (šireći) razvojni poremećaj bez drugih posebnosti	Ne zadovoljava kriterije niti za jednu od podvrsta, ali pokazuje poteškoće u ponašanju i društvenom međudjelovanju; manje izražen od autizma
Rettov sindrom	Nakon početnog normalnog 6-mjesečnog razvoja dolazi do usporenja rasta glave, teške duševne zaostalosti, slabo koordiniranog hoda ili pokreta trupa, konvulzija i autističnih osobina; pogađa isključivo djevojčice (uzrokovan mutacijom gena MECP2 na Xq28)

Prema 4. izdanju Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje (engl. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV, 1994) u autistični spektar ponašanja spadaju autistični poremećaj, Aspergerov sindrom, dezintegracijski poremećaj u djetinjstvu, pervazivni poremećaj bez drugih posebnosti i Rettov sindrom, no u 5. izdanju DSM-V (2013) je sve stavljeno pod okrilje Poremećaja iz autističnog spektra (PAS) (engl. Autism Spectrum Disorder, ASD). U Međunarodnoj klasifikaciji bolesti i srodnih zdravstvenih problema, 10. revizija (skraćeno: MKB-10), pervazivni razvojni poremećaji ili poremećaji iz autističnog spektra su stavljani pod šifru F84. Rettov sindrom je izbačen iz ove klasifikacije jer mu je otkriven uzrok. Dodana je nova dijagnoza Poremećaj socijalne komunikacije za djecu koja ne odgovaraju kriterijima za PAS jer ne pokazuju repetitivna ponašanja, ali i dalje pate od deficita verbalne i neverbalne komunikacije koja im negativno utječe na društvene veze prije 3. godine (Sharma i sur., 2018).

1.2. KLINIČKA SLIKA

Poremećaji iz autističnog spektra su karakterizirani simptomima koji se mogu grupirati u dvije kategorije: osnovni i pridruženi. Osnovni simptomi su poremećaj društvene interakcije i komunikacije te ponavljajuća ponašanja i ograničen opseg interesa (DSM-V, 2013). Ti simptomi značajno utječu na svakodnevno funkcioniranje.

Klinička obilježja su prisutna u 2 područja (DSM-V, 2013):

1. Poremećaji u socijalnoj interakciji i komunikaciji

Poremećaji na socijalnom području se ispoljavaju na različite načine: nemogućnost za vođenje obostranog razgovora i ostvarivanja socijalnog kontakta, smanjena želja za dijeljenjem interesa i emocija, nerazumijevanje načina na koji funkcioniraju odnosi, nedostatak interesa za druženje s vršnjacima. Poremećaji u komunikaciji se protežu od loše svladane verbalne i neverbalne komunikacije do deficita u razumijevanju i uporabi gestikulacije te potpunom odsutstvu facijalne ekspresije i neverbalne komunikacije.

2. Ograničavajuća i ponavljajuća ponašanja i interesi

Za oboljele od PAS karakteristični su stereotipni i ponavljajući pokreti, korištenje predmeta ili govor (npr. eholalija, poravnjavanje igračaka) te nefleksibilno navikavanje na rutinu ili ritualne uzorke (npr. ekstremni stres pri maloj promjeni, potreba da jede istu hranu svaki dan).

Osim toga, oboljeli vrlo često imaju jake, specifične interese abnormalnog intenziteta (npr. privrežnost neobičnim objektima). Javlja se i hiper- ili hipo-reaktivnost na osjetila (npr. prividna ravnodušnost na bol/temperaturu, izrazit odgovor na specifične zvukove ili teksture).

Pridruženi simptomi uključuju anksioznost, epileptične napadaje, poremećaj govora i jezika, nemogućnost koncentracije, abnormalnosti spavanja i hranjenja, gastrointestinalne smetnje, abnormalnosti raspoloženja ili afekta i autoagresiju. Otprilike 75% djece s PAS funkcionira na zaostaloj razini te postoji popratna dijagnoza mentalne retardacije (DSM-V, 2013).

1.3. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

Na Poremećaje iz autističnog spektra utječe velik broj genetičkih i negenetičkih faktora rizika i njihovih interakcija te se smatraju multifaktorijalnim poremećajima. Razumijevanje interakcije između više rizičnih faktora u patogenezi u konačnici može dovesti do bolje terapijske strategije.

Temeljem epidemioloških studija čini se da su PAS značajno uvjetovani genetičkim čimbenicima, pri čemu je više gena, odnosno genskih lokusa uključeno u petogenezu (Tablica 2). Procjenjuje se da je nasljednost čak viša od 90%. Roditelji jednog djeteta s PAS su u 50 do 100 puta većoj opasnosti da će i sljedeće dijete imati PAS. Stopa podudarnosti autizma je najveća u jednojajčanih blizanaca. Dok poremećaji, poput Rettovog sindroma i *tuberous sclerosis* mogu biti povezani s deficitom jednog gena, drugi iz istog spektra uključuju veće aberacije kromosoma, npr. proksimalne duplikacije kromosoma 15q (Park i sur., 2016). Intenzivna genetička istraživanja su ukazala na velik broj gena od interesa, uključujući one povezane s receptorima za neurotransmitore (GABA), različite ionske kanale i druge sinaptičke proteine koji sudjeluju u pravilnom funkcioniranju sinapsi te gene koji su uključeni u kontrolu razvoja i strukture SŽS-a (HOX geni). Tako su različite genetičke studije pokazale određene defekte gena koji sudjeluju: u mTOR signalnom putu, MEK/ERK signalnom putu, održavanju funkcionalnosti sinapsi, post-translacijskoj regulaciji, DNA-metilaciji i remodeliranju kromatina, signalizaciji preko transkripcijskih faktora (Banerjee i sur., 2014; Matsuzaki i sur., 2012). Metabolički poremećaji, uključujući fenilketonuriju, sindrom nedostatka kreatina, nedostatak adenilosukcinat liaze te metabolički poremećaj purina, ulaze u moguće uzroke za manje od 5% osoba s PAS (Park i sur., 2016).

Razni okolišni elementi doprinose PAS-u (Tablica 2), uključujući prenatalne, perinatalne i postnatalne faktore.

Prenatalni faktori povezani s PAS uključuju izloženost teratogenima kao što su talidomid, zatim određene virusne infekcija (kongenitalni rubeola sindrom) i majčina terapija antikonvulzivima kao što je valproična kiselina (Park i sur., 2016). Roditeljska dob može biti faktor rizika jer su istraživanja pokazala da što je roditelj stariji prilikom začeća djeteta to je veći rizik razvoja PAS-a. Izloženost fetusa insekticidima može dovesti do niže porođajne težine, usporenog psihomotornog razvoja i višeg rizika za razvoja PAS-a. Nedavno epidemiološko istraživanje je dokazalo da izloženost trudnica, pogotovo tijekom prvog i drugog trimestra, virusnim i bakterijskim infekcijama potiče aktivaciju imunskog sustava majke (MIA) i povećava rizik neuropsihijatrijskih bolesti uključujući PAS kod djece (za čak 13%) u usporedbi s djecom neizloženih trudnica (Sharma i sur., 2018).

Niska porođajna težina, abnormalno kratko gestacijsko doba i porođajna asfiksija su perinatalni faktori.

Postnatalni faktori povezani s PAS uključuju autoimune bolesti, virusne infekcije, hipoksiju, trovanje živom itd (Park i sur., 2016).

Tablica 2. Geni i okolišni faktori koji pridonose razvoju PAS (Park i sur., 2016).

Geni povezani s PAS	Lokacija	Naziv gena
<i>ADNP</i>	20q13.13	Activity-dependent neuroprotector homeobox
<i>ANK2</i>	4q25-q26	Anykrin 2, neuronal
<i>ARID1B</i>	6q25.3	AT rich interactive domain 1B (SWI1-like)
<i>ASH1L</i>	1q22	Ash1 (absent, small or homeotic)-like (Drosophila)
<i>ASXL3</i>	18q11	Additional sex combs like 3 (Drosophila)
<i>CHD8</i>	14q11.2	Chromodomain helicase DNA binding protein 8
<i>DYRK1A</i>	21q22.13	Dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 1A
<i>GRIN2B</i>	12p13.1	Glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2B
<i>POGZ</i>	1q21.1	Pogo transposable element with ZNF domain
<i>PTEN</i>	10q23	Phosphatase and tensin homolog (mutated in multiple advanced cancers 1)
<i>SCN2A</i>	2q24.3	Sodium channel, voltage-gated, type II, alpha subunit
<i>SETD5</i>	3p25.3	SET domain containing 5
<i>SHANK3</i>	22q13.3	SH3 and multiple anykrin repeat domains 3
<i>SUV420H1</i>	11q13.2	Suppressor of variegation 4-20 homolog 1 (Drosophila)

<i>SYNGAP1</i>	6p21.3	Synaptic Ras GTPase activating protein 1
<i>TBR1</i>	2q24.2	T-box, brain 1
Okolišni faktori		Rizični faktori
Prenatalna virusna infekcija		Influenca, rubeola, citomegalovirus...
Deficijencija cinka		
Abnormalna sinteza melatonina		
Majčinski dijabetes		
Prenatalni i perinatalni stres		Stres hormoni, psihološki stres...
Toksini		Valproična kiselina, talidomid, organofosfati...
Starija roditeljska dob		

1.3.1. UKLJUČENOST RAZLIČITIH REGIJA MOZGA

Frontalni i temporalni režanj su primjetno oštećene regije mozga kod oboljelih od PAS. Osobito je važna uloga amigdale koja je u brojnim neuropatološkim i *neuroimaging* studijama povezana s PAS.

Amigdala se nalazi u medijalnom temporalnom režnju ispred hipokampusa te se povezuje sa socijalnim i agresivnim ponašanjem u oboljelih od PAS. Amigdala ima dvije specifične funkcije uključujući kontakt očima i procesuiranje lica. Simptomi kod osoba s lezijom amigdale su slični onima osoba oboljelih od PAS. Amigdala se sastoji od 13 jezgri koje su histološki podijeljene u 3 podgrupe: bazolateralna, centromedijalna i superficijalna. Obdukcijom su ustanovljene patološke promjene u amigdali kod oboljelih od PAS - neuroni male veličine i povećana gustoća stanica u kortikalnoj, medijalnoj i centralnoj jezgri amigdale. Izveden je pokus na štakorima i otkrivena fiziološka aktivacija bazolateralne jezgre amigdale nastala blokiranjem GABA inhibicije ili pojačanjem glutamata ili kortikotropin-otpustajućeg faktora što je uzrokovalo smanjenje socijalnog ponašanja. Suprotno tome, lezija amigdale ili blokiranje podražljivosti s anatagonistom glutamata je povećalo socijalnu interakciju.

U istraživanjima koja su koristila magnetsku rezonancu se procjenjivao volumen amigdale i povezanih struktura kod oboljelih od PAS te njihovih kontrolnih skupina koje su se slagale u dobi, spolu i IQ. Kod oboljelih od PAS primjećeno je povećanje bilateralne amigdale kao i smanjenje u volumenu hipokampalnog i parahipokampalnog girusa. Lateralni ventrikli i intrakranijalni volumen je bio značajno povećan kod osoba oboljelih od PAS iako je ukupni volumen temporalnog režnja sličan u PAS i kontrolnoj skupini. Pokazano je da osobe oboljele od PAS imaju smanjen volumen sive tvari u desnom paracingularnom sulkusu, lijevom

okscipito-temporalnom korteksu i lijevom nižem frontalnom sulkusu. Suprotno tome, volumen sive tvari u bilateralnom malom mozgu je povećan.

Istraživanje koja je koristilo tehnečij-99m (Tc-99m) jednofotonsku emisijsku kompjutoriziranu tomografiju (SPECT) je otkrilo da je regionalni cerebralni protok krvi (rCBF) smanjen u bilateralnom otoku (insula), višem temporalnom girusu te lijevom prefrontalnom korteksu kod osoba oboljelih od PAS usporedbom s kontrolnom skupinom s mentalnom retardacijom koja se slagala u dobi i spolu. Također, autori su otkrili da rCBF u desnom hipokampusu i amigdali korelira s procjenom ponašanja.

Pomoću protonске magnetske rezonantne spektroskopije (MRS) u desnom hipokampusu i amigdali i lijevoj moždanoj hemisferi kod osoba oboljelih od PAS pokazane su niske razine N-acetil aspartata (NA). Ovo istraživanje pretpostavlja da niske razine NAA mogu biti povezane s neuronskom hipofunkcijom ili nezrelim neuronima. Ova istraživanja potvrđuju činjenicu da bi amigdala mogla biti ključna struktura u razvoju poremećaja iz autističnog spektra (Park i sur., 2016).

Osobe s deficitarnom funkcijom frontalnog režnja pokazuju visoki stupanj kognitivne, jezične, socijalne i emocionalne disfunkcije, što je prisutno i u autizmu. Prefrontalni korteks je općenito podijeljen u medijalni (mPFC) i lateralni (lPFC). Dok se smatra da je lPFC zadužen za potporu kognitivnih kontrolnih procesa, mPFC tvori konekcije s moždanim regijama uključenim u procesuiranje emocija (amigdala), memorije (hipokampus) te s regijama visokog stupnja osjetljivosti (unutar temporalnog korteksa). Uključenost mPFC u socijalnu kogniciju i interakcije, implicira da je mPFC ključan u razumijevanju sebe i drugih. Istraživanjem procesuiranja memorije kroz interakciju bazolateralne amigdale i prefrontalnog korteksa, otkriveno je da poremećenom komunikacijom između bazolateralne amigdale i PFC dolazi do deficita u memoriji. Ove informacije potvrđuju ulogu PFC u poremećajima iz autističnog spektra (Park i sur., 2016).

Osim amigdale, *nucleus accumbens* (NAc) se smatra jednom od ključnih regija u formiranju socijalnog odgovora kod oboljelih od PAS zato što sudjeluje u stvaranju osjećaja nagrade, ugone i zadovoljstva. Iščekivanje nagrade ojačava NAc kao i ostale limbičke strukture, a osjećaj zadovoljstva aktivira NAc kao i kaudatnu jezgru, putamen, amigdalnu i dio prefrontalnog korteksa (Park i sur., 2016).

1.3.2. ULOGA IMUNOSNOG SUSTAVA

Interakcija imunskog sustava i živčanog sustava je izrazito važna. Frekvencija imunoloških anomalija je povećana u oboljelih od poremećaja iz autističnog spektra. U autizmu, promijenjeni imunološki procesi utječu na različite neurorazvojne procese (npr. neurogenezu, proliferaciju, apoptozu, sinaptogenezu i sinaptičko čišćenje). Osim toga, postoji konstantna aktivna neuroinflamacija, povećane koncentracije proinflammatoryh citokina u serumu i cerebrospinalnoj tekućini te promijenjene funkcije stanica imunskog sustava. U nekim slučajevima su patološka IgG protutijela majke uključena u negativan utjecaj na mozak fetusa (Lai i sur., 2013).

1.3.3. ULOGA NEUROTRANSMITORSKIH SUSTAVA

Serotoninski (5-hidroksitriptamin, 5-HT) sustav sudjeluje u regulaciji nekoliko neuralnih procesa uključujući neurogenezu, migraciju stanica i njihovo preživljavanje, sinaptogenezu i sinaptičku plastičnost. U krvi 45% pacijenata oboljelih od PAS je nađena visoka razina 5-HT-a. Preklinička istraživanja na PAS-sličnim životinjskim modelima su pokazala da hiperserotonemija značajno smanjuje motivaciju za socijalne interakcije. Osim toga, otkriveno je da se 5-HT uglavnom akumulira u trombocitima koristeći specifični 5-HT transporter. U skladu s ovim otkrićem, genetička istraživanja su pokazala da je 17q11.2 regija kromosoma, koja sadrži polimorfizme *SLC6A4* gena za 5-HT transporter, povezana s PAS jer je konverzija Gly56 u Ala56 u transportnom proteinu, kao posljedica navedenog polimorfizma, rezultirala autističnim fenotipskim obilježjima. Primijećena je hiperserotonemija koja je vodila povećanju osjetljivosti moždanih 5-HT(1A) i 5-HT(2A) receptora, propadanju socijalnih ponašanja i stereotipnom ponašanju (Eissa i sur., 2018).

Dopamin (DA) ima važnu ulogu u funkcioniranju mozga. U nedavnom prekliničkom istraživanju je pokazano da miševi s povećanom dopaminergičkom neurotransmisijom u dorzalnom striatumu, uz prateće smanjenje ekspresije dopaminskog transportera (DAT) u neuronima substantije nigre, pokazuju značajne deficite u socijalnim interakcijama i stereotipna ponašanja. Primjenom D1R antagonista, ove bihevioralne promjene su bile blokirane. Dakle, D1R agonisti su uzrokovali tipična autistična ponašanja u *wild-type* kontrolnim miševima i u genetički modificiranim (knock-out) miševima. Genetička

istraživanja su pokazala da su mutacije gena za dopaminski transporter (DAT), DA receptore i enzime biosinteze DA povezane s PAS. Poremećaj iz spektra autizma je povezan s mutacijom u genu za DA transporter *SLC6A3* koji kodira za protein koji doprinosi regulaciji dopaminske razine u mozgu. Zapravo je DAT ključan u regulaciji DA homeostaze budući da njegova disfunkcija dovodi do promjene homeostaze koja je povezana s PAS i ostalim neuropsihijatrijskim stanjima. Dopaminergička vlakna, koja izlaze iz ventralnog tegmentalnog područja, dolaze do prefrontalnog korteksa i regija limbičkog sustava kao što je *nucleus accumbens* te tamo formiraju mezokortikolimbicki put. Ovaj DA put je uključen u više funkcije mozga kao što su emocionalno socijalno ponašanje, nagrada, motivacija i kognicija. Dopaminski sustav je povezan s kompleksnijim vještinama kao što su analiziranje, planiranje i prioritiziranje. Djeci kojoj je dijagnosticiran PAS pokazuju deficite u izvršavanju zadataka povezanih s izvršnim funkcioniranjem, uključujući odgovor/izbor, planiranje/radna memorija i fleksibilnost). Osim toga, dopaminski sustav je povezan s društvenim ponašanjem, pozornošću, percepcijom, aktivacijom motorike dok su razvojne abnormalnosti u ovim područjima povezane i s PAS (Eissa i sur., 2018).

GABA (γ -aminomaslačna kiselina) je inhibitorni, dok je glutamat ekscitatorni neurotransmiter. Mutacije u sinaptičkim proteinima dovode do deficita neurotransmisije u ekscitatornim i inhibitornim sinapsama, što se smatra jednim od ključnih neurokemijskih mehanizama povezanih s PAS. Jednu od ključnih uloga ima lokus 15q11-13 na kojem se događa mutacija ili indirektna mutacija epigenetičkih brojnih gena koji kodiraju za podjedinice GABA receptora, najviše GABR β 3, GABR α 5 i GABR χ 3. Postoji puno signalnih proteina i proteina koji omogućuju unutarstaničnu signalizaciju (engl. scaffold protein) koji su uključeni u normalan razvoj i funkciju GABA sinapse. Zato mutacije u genima koji kodiraju za te proteine posljedično rezultiraju GABA disfunkcijom te od tuda dolazi deficit inhibitorne signalizacije. U mozgu oboljelih od PAS je manja gustoća GABA-povezanih proteina, a osim promjena u genima za GABA-A receptore, dolazi i do promjena genske ekspresije i za GABA biosintetske enzime (GAD 65 i GAD 67) u malom mozgu i parijetalnom korteksu.

Suprotno tome, nađene su povišene razine ekspresije glutamatnih AMPA receptora i glutamatnih transportnih proteina u oboljelih od PAS, s većim abnormalnostima nađenim u malom mozgu.

Promjena ekspresije gena povezanih s GABA i/ili glutamatom mogu biti povezana s nekoliko PAS fenotipskih obilježja kao što su kognitivni deficit i/ili hiperaktivnost. Također,

abnormalnosti u ekscitatorno/inhibitornoj ravnoteži su povezane s epileptičkim napadajima koji su vrlo česti pridruženi simptomi u oboljelih od poremećaja iz autističnog spektra (Eissa i sur., 2018).

Acetilkolinski neurotransmitorski sustav u mozgu igra važnu ulogu u reguliranju PAS-povezanih bihevioralnih simptoma uključujući pažnju, kognitivnu fleksibilnost, socijalnu interakciju i stereotipna ponašanja. Anatomski postoji nepravilnost u broju i strukturi neurona u bazalnoj kolinergičkoj jezgri velikog mozga oboljelih od PAS. Pronađeno je i smanjenje u količini kolina, prekursora acetilkolina, te nikotinskog receptora (nAChR) kod oboljelih od PAS. Većina abnormalnosti je uočena u redukciji određenih podjedinica nAChR i muskarinskih receptora (tip M1). Pronađene su ili duplikacije *CHRNA7* gena koji kodira za $\alpha 7$ nAChR podjedinicu ili delecija *CHRN2* gena, koji kodira za $\beta 2$ podjedinicu nAChR receptora (Eissa i sur., 2018).

Posljedično, socijalni deficiti i ponavljajuća ponašanja su glavna fenotipska obilježja PAS povezana s oštećenjem kolinergičkog sustava. Također, sa smanjenjem funkcije kolinergičkog sustava povezuju se i smanjena pažnja, kognitivna fleksibilnost i socijalna komunikacija (Deutsch i sur., 2010).

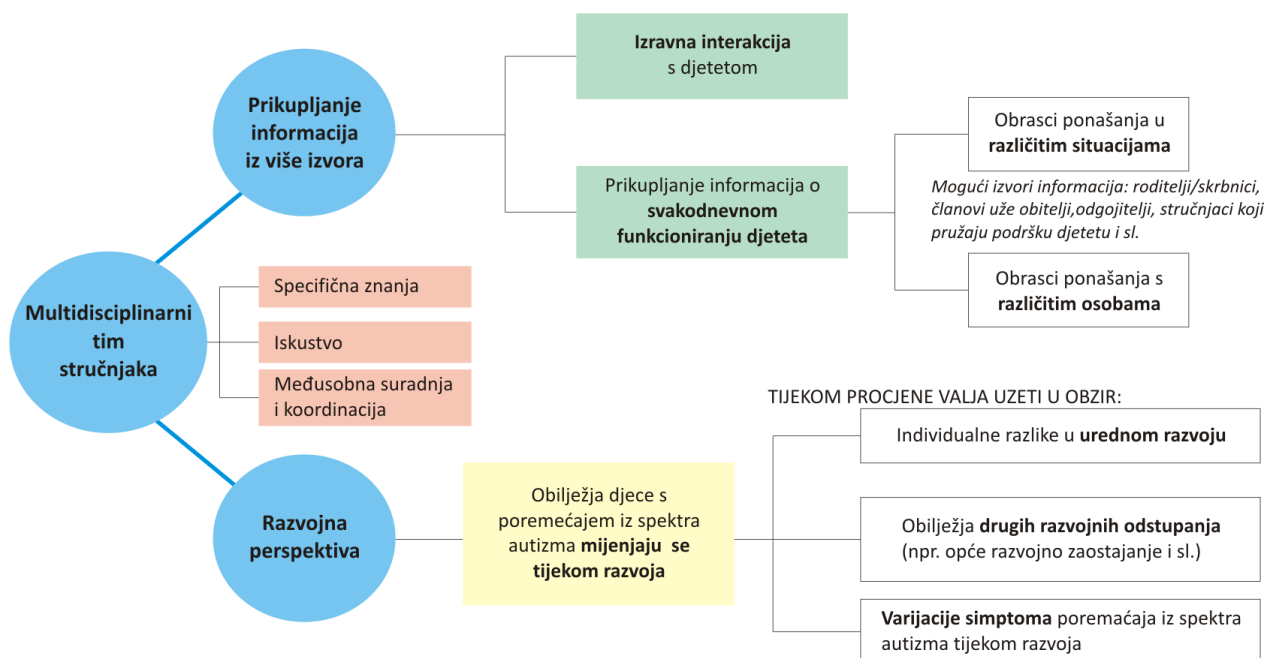
Histaminski sustav igra ulogu u kogniciji i snu te se povezuje s neuropsihijatrijskim poremećajima kao što je shizofrenija koji su česti komorbiditeti s PAS. Pronađena je alteracija genske ekspresije za histamin-N-metiltransferazu, enzima uključenog u metabolizam histamina, kao i promjene gena koji kodiraju za različite histaminske receptore, H1-, H2- i H3R. Budući da se središnji H3R ponašaju kao autoreceptori koji reguliraju biosintezu i otpuštanje histamina i nekoliko drugih neurotransmitora, selektivni H3R antagonisti bi mogli imati terapijski učinak na kognitivne simptome u PAS. H3R antagonisti pokazuju i antioksidativni učinak koji bi mogao dodatno istaknuti njihovu potencijalnu kliničku uporabu jer je oksidativni stres također važan u patofiziologiji PAS (Eissa i sur., 2018).

1.4. DIJAGNOZA

Poremećaji iz autističnog spektra se najčešće dijagnosticiraju u prve tri godine života. Dijagnoza se postavlja uz pomoć dijagnostičkih kriterija prema aktualnim smjernicama. Postavljanje što ranije dijagnoze je izrazito bitno kako bi se što prije interveniralo. Poremećaji iz autističnog spektra će biti dijagnosticirani ukoliko pacijent pokaže najmanje 3 simptoma iz

područja socijalne komunikacije i najmanje 2 simptoma iz područja restriktivnih interesa/ponavljajućeg ponašanja uključujući dodatno osjetilnu hiper- ili hipo-reaktivnost ili neobičan interes u osjetilnom odnosu prema okolišu (DSM-V, 2013).

U postupku procjene trebao bi, kad god je to moguće, sudjelovati multidisciplinarni tim stručnjaka. Stručnjaci bi trebali imati iskustvo u dijagnostici poremećaja iz spektra autizma u djece rane i predškolske dobi, te specifična znanja o razvojnim profilima djece, diferencijalnoj dijagnostici, načinu pristupanja djeci s razvojnim teškoćama, prilagodbi medicinskih dijagnostičkih postupaka, komunikaciji s obiteljima i sl. Bilo bi poželjno i da jedan od stručnjaka ima ulogu koordinatora. Tijekom procjene je potrebno stalno imati na umu razvojnu perspektivu. Poremećaj iz spektra autizma razvojni je poremećaj koji se u različitoj dobi očituje različitim obilježjima koja se mijenjaju u razvojnom putu svakog djeteta. Posebno je važno naglasiti poznavanja obilježja urednog razvoja, kao i razlikovanje razvojnog profila djece s poremećajem iz spektra autizma od razvojnih profila djece koja imaju neki drugi razvojni poremećaj. U postupku procjene važno je uključiti što više informacija o djetetu iz više izvora, posebice informacije o tome kako dijete funkcionira u različitim situacijama i s različitim osobama (Slika 1) (www.unicef.hr).



Slika 1. Osnova načela u provedbi medicinske dijagnostike poremećaja iz spektra autizma (Ozonoff i sur., 2005).

Uočavanje i isključivanje drugih medicinskih stanja kao što su ADHD, epileptični napadaj, depresija, anksioznost i gastrointestinalne bolesti su neophodni prije postavljanja dijagnoze. Diferencijalna dijagnoza uključuje dječju shizofreniju, poremećaj učenja i gluhoću. Zbog kompleksnosti i preklapanja simptoma PAS s drugim psihijatrijskim poremećajima, važno je koristiti prikladne validirane instrumente i ljestvice. Opći i ozbiljan problem u postupku dijagnostike PAS je velika subjektivnost u interpretaciji dijagnostičkih kriterija te dobivenih rezultata. Instrumenti za procjenu uključuju intervju s roditeljem/skrbnikom, intervju s pacijentom, direktno promatranje pacijenta i detaljnu kliničku procjenu koja prati pregled obiteljske povijesti bolesti. Među skalama koje se koriste za dijagnozu PAS su sljedeće:

A) *The Developmental, Dimensional, and Diagnostic Interview (3di)* - intervju s roditeljima/skrbnicima koji se sastoji od 740 stavaka/pitanja. 183 se odnose na demografsku pozadinu, 266 procjenjuje simptome PAS, a 291 se odnosi na potencijalne komorbiditete. Odgovori se označavaju od 0 (nema dokaza za određeno promijenjeno ponašanje) do 3 (očiti dokaz takvom ponašanju). Može se primjenjivati na sve životne dobi te traje 1,5 do 2 sata.

B) Ljestvica za procjenu dječjeg autizma (engl. *Childhood Autism Rating Scale, CARS*) je popularna ljestvica koja pomaže u dijagnozi PAS kod djece. Pomaže razlikovati djecu s autizmom od djece s ostalim razvojnim poremećajima kao što je mentalna retardacija. Primjenjiva je za djecu stariju od 2 godine i dobivena je izravnim promatranjem djeteta. Sastoji se od 14 područja koja procjenjuju ponašanje, a svako područje se boduje s ocjenom od 1 do 4 pri čemu veća ocjena označava teže stanje, odnosno veći stupanj oštećenja/nefunkcionalnosti. Ukupan zbroj bodova je od 15 do 60, pri čemu više od 30 bodova označava blagi do srednje jaki stupanj autizam, dok ukupan zbroj veći od 37 označava jaki autizam.

C) *The Autism Spectrum Disorder–Observation for Children (ASD-OC)* se koristi za promatranje i ocjenjivanje osnovnih simptoma autizma. Ponašanja djece s autizmom se uspoređuje s djecom iste dobi i ocjenjuje s 0 (bez oštećenja), 1 (srednje oštećenje) ili 2 (teško oštećenje).

D) Dijagnostički intervju za autizam-dopunjen (engl. *The Autism Diagnostic Interview-Revised, ADI-R*) je intervju s roditeljima/skrbnicima ili oboljelima od PAS. Sastoji se od 93 stavke koje provjerava prošlo i sadašnje funkcioniranje djeteta kroz tri domene: komunikacija,

socijalna interakcija i igra. Ocjenjuje se s 0 (nema dokaza) do 3 (izrazito teško oštećenje ponašanja). Primjenjiv je za djecu stariju od 2 godine. Traje 2 do 3 sata. Koristi se zajedno s ADOS-om.

E) Dijagnostički intervju za socijalne i komunikacijske poremećaje (engl. *The Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders*, DISCO) je intervju za roditelje/skrbnike namjenjen osobama bilo koje životne dobi. Traje 2 do 3 sata.

G) *The Autism Spectrum Disorder–Diagnosis Scale for Intellectually Disabled Adults* (ASD-DA) se koristi za razlikovanje odraslih s intelektualnim poteškoćama i autizmom od onih samo s intelektualnim poteškoćama te se može ispuniti u 10 minuta (Sharma i sur., 2018).

H) Dijagnostički opservacijska skala za autizam, drugo izdanje (engl. *The Autism Diagnostic Observation Schedule-2*, ADOS-2) predstavlja instrument za procjenu komunikacije, socijalne interakcije i igre kroz promatranje i interakciju s djetetom. Sastoji se od 4 modula čija primjena ovisi o djetetovoj razini komunikacije. Jedan je od danas najpouzdanijih i najčešće primjenjivanih dijagnostičkih instrumenata za PAS. Traje od oko 30 do 45 minuta te se često koristi u kombinaciji s ADI-R (Bujas-Petković, 2010).

Suvremena istraživanja upućuju na činjenicu da “zlatni standard” u dijagnostici autizma uključuje kombinaciju mjernih instrumenata ADI-R (engl. *Autism Diagnostic Interview Revised*) (standardizirani strukturirani intervju s roditeljem ili skrbnikom) i ADOS-2 (engl. *Autism Diagnostic Observation Schedule-2*) (standardizirani obrazac promatranja ponašanja) te da prikupljanje podataka od roditelja i praćenje i procjenjivanje ponašanja djeteta povećava dosljednost u kriterijima za postavljanje dijagnoze. U ranoj dijagnostici važno je imati na umu da je osjetljivost instrumenta ADI-R slabija nego osjetljivost ADOS-2, posebno kod procjene djece u dobi od dvije i tri godine te je uputno da se dijagnoza donosi na temelju strukturiranog promatranja ponašanja djeteta, a ne (samo) intervjua s roditeljima ili skrbnicima (Cepanec i sur., 2013). Obvezni dio procjene trebaju biti i alati za procjenu kognitivnih, komunikacijskih i jezično-govornih sposobnosti te adaptivnih vještina (Tablica 3).

Tablica 3. Područja procjene i preporučeni alati u postupku dijagnostike poremećaja iz spektra autizma (preuzeto s www.unicef.hr)

PODRUČJE PROCJENE	PREPORUČENI MJERNI ALATI ZA DJECU RANE I PREDŠKOLSKE DOBI	DOB
Kognitivne sposobnosti	<i>The Bayley Scales of Infant Development</i>	0 - 3 godine
	<i>Mullen Scales of Early Learning</i>	0 - 5; 8 godina
	<i>Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI-III; WPPSI-IV)</i>	2; 6 - 7; 3 godine
	Razvojni test Čuturić (RTČ)	0 - 8 godina
Socijalno komunikacijske sposobnosti	Pragmatički profil svakodnevnih komunikacijskih vještina	do 10 godina
	Komunikacijske razvojne ljestvice - Koralje	8 - 30 mjeseci
Jezične i govorne sposobnosti (rječnik, morfologija, sintaksa, semantika, pripovijedanje, govor)	Reynell razvojne ljestvice govora (RLJG) ili <i>Reynell Developmental Language Scales-IV (RDLS-IV)</i>	2,5 - 7 godina
	Peabody slikovni test rječnika (PPVT-III-HR)	2,5 - 90+ godina
	Komunikacijske razvojne ljestvice - Koralje	8 - 30 mjeseci
Adaptivno i opće funkcioniranje	<i>Vineland Adaptive Behavior Scales, second edition</i>	0 - 90 godina

1.5. POSEBNE SPOSOBNOSTI OSOBA S AUTIZMOM

Poznat je slučaj djevojčice Ilene s autizmom koja je imala savršen sluh, a talent je pokazala već s 19 mjeseci, kada je mogla ponavljati dugačke melodije poslije samo jednokratnog slušanja. S tri godine ih je reproducirala svirajući na glasoviru koji nikada nije učila. Riječ je o djevojčici s autizmom i posebnom sposobnošću (talentom) za usko područje (glazba), što je u literaturi poznato kao autistic-savant ili idiot-savant. *Savant* je riječ francuskog podrijetla, a označava učenu osobu. Iznimne sposobnosti su vrlo rijetke i kod zdravih i kod osoba s intelektualnim poteškoćama i autizmom, ali su puno češće kod ovih drugih, osobito onih s autizmom. Darovitost se odnosi na različita područja: pamćenje, matematika, umjetnost,

glazba, izračunavanje kalendara, mehaničke sposobnosti i drugo. Ipak, s razvojem drugih sposobnosti i socijalizacijom, darovitost često gubi intenzitet (Bujas-Petković i sur., 2010).

1.6. SPECIFIČNOSTI I POTREBE AUTISTIČNE OSOBE

Djeca s autizmom zahtjevaju dodatnu brigu. Jedan od najsveobuhvatnijih programa koji obuhvaća dijagnostičke postupke, procjenu sposobnosti i potreba te podršku za djecu i odrasle s autizmom je TEACCH (engl. Treatment and Education of Autistic and Related Communications Handicapped Children). Temelji se na prilagodbi okoline tako da se maksimalno poštuju osnovna obilježja autizma. Principi programa su individualizacija (program usmjeren prema osobi) i funkcionalost podučavanja (neposredno povezivanje ponašanja sa situacijama i kontekstom u kojem se ono treba pojavljivati). Osobitost takvog pristupa je vizualizacija svih uputa, odnosno vrlo strukturiran raspored aktivnosti, prostora i sredstva.

Nasuprot najviše raširenom podučavanju autistične djece koji se temelji na individualnim instrukcijama, „*Daily Life*” terapija je sasvim orijentirana prema grupi. “Dnevna životna terapija” temelji se na metodama dr. Kiyoo Kitahare iz Japana, a uključuje tjelesno vježbanje kako bi se smanjila hiperaktivnost i samoozlijeđivanje, učenje svakodnevne rutine imitirajući druge te se uči u strogo strukturiranim grupnim rutinama.

Prilikom uključivanja autističnog djeteta u sustav obrazovanja mora se voditi briga o puno stvari koje bi mu omogućile što bolje funkcioniranje, kao npr. tome da učitelj nudi rutinu i jasna pravila u kojima će se učenik s autizmom bolje snalaziti. Osim toga, učenik treba sjediti što bliže učitelju te što dalje od podražaja koji ga ometaju. Učenik s autizmom tijekom nastave može izražavati određene neželjene oblike ponašanja kao što su napadi ljutnje, prekidanje i ometanje drugih. Takva ponašanja mogu se prevenirati, ublažiti i korigirati odgovarajućim odgojnim postupcima. Vrlo je važna suradnja profesionalaca i roditelja kako bi se život oboljelom pojedincu olakšao (Bujas-Petković i sur., 2010).

Doba adolescencije je period dostizanja određene zrelosti i samostalnosti s preuzimanjem odgovornosti. Većina autistične djece zadržava karakteristike autizma u adolescentnoj dobi, no one mogu postati jače izražene zbog dodatne stimulacije hormonima. Osim toga, adolescencija može biti produžena i znatno se protezati u kasne dvadesete. U odrasloj dobi većina osoba postaje smirenija i stabilnija, iako njihove autistične osobine ostaju. Stabilna

okolina i nastavak educiranja omogućuju napredovanje odraslih osoba, iako one i dalje nailaze na poteškoće u socijalnoj komunikaciji, uspostavljanju odnosa te pate od repetitivnih i restriktivnih ponašanja (www.plivazdravlje.hr).

Kada dijete odraste i/ili se roditelji više ne mogu za njega brinuti te se nije sposobno brinuti sam o sebi, potrebno ga je smjestiti u dom/instituciju koja će mu omogućiti što normalnije i samostalnije funkcioniranje, učenje vještina, integraciju u društvo. Starenje roditelja, tjelesna i psihička iscrpljenost zbog stalne brige o autističnom djetetu, ali i potreba odrasle autistične osobe za sadržajima izvan obitelji zahtijevaju brigu i angažiranje društva. Primjereno zakonodavstvo, informiranje javnosti, humanitarne akcije pridonijet će pozitivnom rješavanju teškoća i djelomično olakšati ionako težak posao roditelja, ali i omogućiti humaniji i bolji život autističnim osobama (Bujas-Petković i sur., 2010).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Smatra se da su poremećaji iz autističnog spektra najčešći razvojni poremećaji koji se pojavljuju u prvim godinama života i traju cijeli život. Prevalencija PAS se povećava u zadnja dva desetljeća, kako zbog uspješnijih načina dijagnoze, tako i zbog napretka medicine te dostupnije zdravstvene zaštite. Iako je prošlo već sedamdeset godina od prvog opisa autizma od Lea Kanner, osnovne karakteristike bolesti kako su tada opisane nisu se mnogo mijenjale. U zadnjem desetljeću, ponajprije zbog brzog razvoja neuroznanosti, neuropsihologije, genetike, spoznaje na ovom području se šire. Pristup poremećajima autističnog spektra mora biti multidisciplinaran, kako u smislu temeljnih istraživanja patogeneze, tako i u postavljanju dijagnoze i provođenju terapije.

S obzirom na kompleksnu i još uvijek nedovoljno jasnu patogenezu te brojne promjene na razini funkcioniranja mozga, pri čemu je genska komponenta od velike važnosti, liječenje poremećaja iz autističnog spektra je veliki izazov. Do danas ne postoji specifična farmakološka terapija koja bi djelovala na tijek bolesti, a ne postoje niti zadovoljavajuće terapijske opcije za simptomatsko djelovanje. Stoga je cilj ovog diplomskog dati pregled farmakoloških svojstava lijekova za simptomatsku terapiju poremećaja iz spektra autizma koji se nalaze u fazama kliničkih ispitivanja.

3. MATERIJALI I METODE

Za potrebe istraživanja problematike ovog diplomskog rada pregledavana je znanstvena i stručna literatura na temu autizma, kao i relevantne mrežne stranice (stranice Agencije za lijekove i medicinske proizvode Hrvatske, Svjetske zdravstvene organizacije i Unicefa).

Pregledavanje bibliografskih baza Pubmed i Scopus, te Medscape i Cochrane rađeno je prema ključnim riječima: *autism, autism spectrum disorder, etiology autism, genetics, epigenetics, diagnosis, therapy, acamprosate, pharmacology treatment, memantine, dextrometorphan hydrobromide/quinidine sulfate, riluzole, divalproex sodium, arbaclofen, bumetanide, L1-79, atomoxetine, methylphenidate, DMXB-A, donepezil, buspirone, oxytocin and OPN-300, vasopressin, balovaptan, autologous umbilical cord blood infusion, folic acid, vitamin D3, mecasermin, non-pharmacological treatment, folic acid, vitamin D, cognitive-behavioral therapy...*

Iz navedenog su iznijeti relevantni podaci vezani za epidemiologiju, patofiziologiju, dijagnostiku i liječenje poremećaja iz spektra autizma.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. LIJEKOVI U ISTRAŽIVANJU I RAZVOJU

LIJEKOVI S DJELOVANJEM NA GLUTAMATNI I GABA SUSTAV

Glutamat je glavni središnji ekscitatorni neurotransmitor, a u oboljelih od PAS nađena je povećana aktivnost glutamatnog sustava. Suprotni rezultati pokazani su za GABA - glavni središnji inhibitorni sustav, posebice disfunkcija GABA-A receptora (Erickson i sur., 2011). S obzirom na te neurokemijske nalaze, logičan cilj farmakoterapije je smanjiti aktivnost glutamatnog sustava te, s druge strane, pojačati djelovanje GABA-e.

4.1.1. AKAMPROSAT

Akamprosat je lijek odobren za primjenu kod kroničnog alkoholizma, odnosno za održavanje apstinencije od alkohola. Djeluje tako da se veže na NMDA (N-metil-D-aspartat) glutamatni receptor te povećava njegovu aktivnost kod niskih razina glutamata, a smanjuje aktivnost kod visokih razina glutamata. Na taj način ponaša se kao funkcionalni agonist/antagonist. Osim toga, djeluje kao antagonist metabotropnih glutamatnih receptora tipa 5 (mGluR5) te je agonist GABA-A receptora (Erickson i sur., 2011).

Studije na malom broju ispitanika (3 ili 6) pokazale su da akamprosat u dozi 333-1.998 mg/dnevno kroz 16-28 tjedana dovodi do poboljšanja socijalnog ponašanja i komunikacije (povećanje broja kontakata očima i verbalne komunikacije), a učinak je bio odgođen. Od neželjenih učinaka najčešće su bile blage gastrointestinalne, poput mučnine i smanjeni apetit (Erickson i sur., 2011).

Derivat amiloidnog- β prekursornog proteina (APP), sekretorni APP (sAPP α), ima neuroproliferativni učinak i povišen je u plazmi osoba oboljelih od PAS te je potencijalni biomarker za PAS. Jedno je ispitivanje pokazalo da primjena akamprosata smanjuje koncentraciju sAPP (Erickson i sur., 2014).

4.1.2. MEMANTIN

Memantin je nekompetitivni antagonist glutamatnih N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora, odobren za liječenje umjerene do teške Alzheimerove bolesti (www.mediate.com).

U placebo kontroliranom, randomiziranom istraživanju provedenom na 121 djece u dobi 6-12 godina, nije bilo klinički značajnog poboljšanja kod skupine koja je dobivala memantin (Aman i sur., 2017).

U drugom placebo kontroliranom, randomiziranom istraživanju provedenom na 60 djece u dobi <14 godina, utvrđeno je smanjenje simptoma PAS uslijed primjene memantina. Djeca su podvrgnuta primjenjenoj analizi ponašanja (engl. applied behavior analysis, BHA) te im je memantin primijenjivan kao pomoćna terapija (Karahmadi i sur., 2018).

4.1.3. DEKSTROMETORFAN HIDROBROMID/KINIDIN SULFAT

Dekstrometorfan je nekompetitivni antagonist NMDA receptora, agonist sigma-1 receptora i inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina. Kinidin je inhibitor citokroma P450 2D6 zbog čega inhibira metabolizam dektrometorfana i produljuje njegovo vrijeme poluživota. Dekstrometorfan/kinidin (DM/Q) su na tržištu registrirani pod zaštićenim imenom Nuedexta®, kojeg je Američka agencija za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration, FDA) odobrila za simptomatsko liječenje pseudobulbarnog afekta u odraslih, dok je sam dektrometorfan u Hrvatskoj odobren za ublažavanje suhog, nadražujućeg kašlja.

Provedeno je istraživanje na 14 pacijenata oboljelih od PAS u dobi 18-60 godina u kojem je jedna skupina dobivala placebo, a druga DM/Q kroz 8 tjedana. Zatim je slijedilo razdoblje bez lijeka (*wash-out*) tijekom 4 tjedna te su nakon toga skupine zamijenile terapiju. Ispitivanje je pokazalo da primjena DM/Q značajno smanjuje iritabilnost i agresiju (Chez i sur., 2018).

4.1.4. RILUZOL

Agresija, samoozlijeđivanje i iritabilnost su često simptomi čija je kontrola jedan od glavnih terapijskih ciljeva kod oboljelih od poremećaja iz autističnog spektra. Nekoliko placebo kontroliranih istraživanja je pokazalo značajno smanjenje iritabilnosti tijekom liječenja antipsihoticima risperidonom i aripiprazolom, što je rezultiralo njihovim odobrenjem za

kratkotrajno korištenje kod iritabilnosti u mladim oboljelih od PAS. Međutim, velika većina oboljelih i dalje pate od refraktornih simptoma iritabilnosti, što vrlo često rezultira korištenjem kombinacije farmakoterapije i *off-label* lijekova.

Riluzol je od velikog interesa u liječenju PAS jer djeluje kao modulator glutamatnog sustava. Riluzol inhibira sintezu glutamata, smanjuje njegovo lučenje iz presinaptičkog neurona zbog blokade presinaptičkih natrijevih ionskih kanala te pojačava ponovni povrat glutamata. Pokazuje određeni antagonistički učinak na NMDA i kainatne receptore. Riluzol također potencira djelovanje GABA-e modulirajući aktivnost GABA-A receptora. Trenutno je u Hrvatskoj indiciran za produljenje života ili vremena do uvođenja mehaničke ventilacije u bolesnika s amiotrofičnom lateralnom sklerozom (www.mediatelly.com).

Provedena istraživanja na malom broju oboljelih od PAS dala su kontradiktorne rezultate (Wink i sur. 2011, Wink i sur. 2018), zbog čega su potrebna daljnja istraživanja na većem broju oboljelih i standardiziranim dizajnom studija.

4.1.5. DIVALPROEKS NATRIJ (VALPROAT SEMINATRIJ)

Mehanizam djelovanja divalproeksa (valproata) nije u potpunosti jasan. On pojačava GABA inhibitorni učinak u SŽS-u te je inhibitor histon deacetilaze. Odobren je za liječenje maničnih epizoda kod bipolarnog poremećaja, u prevencije kronične migrene i epileptičnih napadaja (www.webmd.com).

Provedena je randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija na 57 ispitanika dobi 5-17 godina, u trajanju od 12 tjedana. 62,5% ispitanika je pozitivno odgovorilo na terapiju divalproeksom (smanjenje iritabilnosti i ukupno poboljšanje kliničke slike) (Hollander i sur., 2010).

4.1.6. ARBAKLOFEN

Zbog neravnoteže između pretjerane aktivnosti glutamatnih, a smanjene aktivnosti GABA sinapsi, kod oboljelih od PAS često dolazi do epileptičnih napadaja. To uključuje i sindrom fragilnog X kromosoma (engl. Fragile X syndrome, FXS) koji je najčešći genski uvjetovani sindrom unutar PAS spektra. Za arbaklofen se pretpostavlja da modulira narušenu ravnotežu između ekscitacije i inhibicije u SŽS-u te je ispitivan njegov učinak u FXS. Arbaklofen je lijevi izomer baklofena koji djeluje kao agonist GABA-B receptora (Veenstra-VanderWeele J.

i sur., 2016). Baklofen je odobren za liječenje spastičnosti skeletne muskulature (www.mediately.com).

U fazi 2 kliničkih ispitivanja na 63 djece i odraslih s FXS-om, primjena arbaklofena je dovela do poboljšanja simptoma (smanjenje iritabilnosti, letargije, socijalnog povlačenja i socijalnog odgovora), uz prolazne nuspojave agitaciju i iritabilnost. Provedeno je i randomizirano, placebo kontrolirano, istraživanje faze 2 na 150 ispitanika, u dobi 5-21 godine koji boluju od PAS. S obzirom na skromne i nejasne rezultate, koji su moguće posljedica različitih načina procjene učinkovitosti, potrebna su daljnja istraživanja ovog lijeka (Veenstra-VanderWeele i sur., 2016).

4.1.7. BUMETANID

U nekim bolestima, uključujući autizam, dolazi do promjene GABA djelovanja zbog previsoke razine intracelularnog klorida. Postoje dva kloridna transportera: na bumetanid-osjetljiv kloridni importer (NKCC1) i kloridni eksporter (KCC2). Takva opažanja vode ka pretpostavci da zbog visokih razina klorida i ekscitatorne, umjesto inhibitorne aktivnosti GABA-e dolazi do promjena na razini amigdale prilikom očnog kontakta kod osoba oboljelih od PAS. Bumetanid je antagonist NKCC1 kloridnog transportera koji obnavlja GABA inhibiciju i na taj način normalizira aktivnost amigdale tijekom prisiljenog kontakta očima. Trenutno se koristi kao diuretik kod edema povezanog s kongestivnim zatajenjem srca, renalne disfunkcije, uključujući i nefrotički sindrom i cirozu jetre kod odraslih (www.webmd.com).

Jedno je istraživanje je pokazalo da nakon 10-mjesečnog tretmana bumetanidom kod adolescenata s PAS dolazi do poboljšanja u procesuiranju emocionalne ekspresije lica, kao i do smanjenja aktivnosti amigdale uslijed prisilnog usmjeravanja pogleda u oči. Postoji mogućnost kombinacije bumetanida s oksitocinom za kojeg je dokazano da snižuje koncentraciju unutarstaničnih kloridnih iona (Hadjikhani i sur., 2018).

LIJEKOVI S DJELOVANJEM NA KATEHOLAMINSKI SUSTAV

4.1.8. L1-79

Kateholaminska neurotransmisija je važna kod socijalnih, komunikacijskih i emocionalnih funkcija kao što su raspoloženje, anksioznost i zadovoljstvo te pažnja, kontrola i odgovor na podražaje. Mnoge od ovih funkcija se preklapaju s devijantnim ponašanjem u PAS-u.

L1-79 je inhibitor tirozin hidroksilaze koji smanjuje biosintezu kateholamina inhibicijom pretvorbe tirozina u dihidroksi-fenilalanin (DOPA). Trenutno ga razvija Yamo Pharmaceuticals. Placebo kontrolirano ispitivanje faze 2 je provedeno na 31 muškoj osobi dobi između 13 i 21 godina s dijagnozom PAS. L1-79 u dozama od 100 mg i 200 mg tijekom 28 dana, doveo je do poboljšanja socijalnih funkcija i ponavljajućeg restriktivnog ponašanja oboljelih (Rothman i sur., 2019).

4.1.9. METILFENIDAT I ATOMOKSETIN

Djeca s poremećajem iz autističnog spektra često imaju probleme s usmjeravanjem pozornosti, impulzivnim ponašanjem i mirnim sjedenjem. Jedan od animalnih modela za PAS uključuje prenatalno izlaganje fetusa glodavaca valproičnoj kiselini (VPA). Valproična kiselina je inhibitor histon deacetilaze te dovodi do smanjene funkcije prefrontalnog dopaminergičkog sustava kod muških miševa, ali ne i kod ženskih. To upućuje da je smanjena prefrontalna dopaminergička aktivnost povezana s abnormalnostima u ponašanju. U jednom istraživanju, provjereno je da li metilfenidat i atomoksetin, inače odobreni za poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću mogu smanjiti abnormalnosti u ponašanju kod VPA-tretiranih miševa kao što su deficit socijalne interakcije i oštećenje memorije prepoznavanja. Dok akutna primjena metilfenidata i atomoksetina nije poboljšala navedene deficite kod životinja, njihova primjena u trajanju 2 tjedna pokazala se učinkovitom (Hara i sur., 2016).

Jedna analiza rezultata dvije studije na petogodišnjacima s autizmom ispitivala je učinke različitih doza metilfenidata primijenjivanog tijekom jednoga tjedna, nakon čega su skrbnici (uključujući roditelje, učitelje i kliničare) ocjenjivali simptome autizma. Pokazano je da metilfenidat može olakšati probleme s društvenom interakcijom i smanjiti posljedice hiperaktivnosti kao što je nedostatak pozornosti. No, studije su trajale svega oko četiri tjedna tako da se ne zna ima li dugotrajnijih korisnih učinaka ili rizika primjene metilfenidata (Sturman i sur., 2017).

Istraživanje s dugodjelujućim tekućim metilfenidatom na 27 djece sa simptomima ADHD-a i PAS dijagnozom tijekom 6 tjedana pokazalo je da su niske do umjerene doze metilfenidata učinkovite u smanjenju simptoma i da se dobro podnose (Soo-Jeong i sur., 2017).

LIJEKOVI S DJELOVANJEM NA KOLINERGIČKI SUSTAV

4.1.10. DONEPEZIL

U mnogim je istraživanjima primjećena disregulacija kolinergičkog sustava u mozgu bolesnika s PAS. Nađene su genske mutacije u *CHRNA7* (koji kodira za $\alpha 7$ -podjedinicu nikotinskog receptora) i *CHRM3* (koji kodira za M3 muskarinski receptor) kod oboljelih. Također je pokazano smanjenje ekspresije M1 muskarinskih receptora i još nekoliko podjedinica nikotinskih receptora ($\alpha 3$, $\alpha 4$, $\beta 2$), a povećanje ekspresije $\alpha 7$ podjedinica nikotinskih receptora. Sva ova istraživanja upućuju na to da u mozgu bolesnika s PAS dolazi do značajne disregulacije kolinergičkog sustava. Stoga su u kliničkim ispitivanjima korišteni inhibitori središnje acetilkolinesteraze (AChEI) kao što su donepezil, rivastigmin i galantamin (lijekovi odobreni kod kognitivnih oštećenja u bolesnika s Alzheimerovom demencijom). Ovi lijekovi su pokazali različit stupanj učinkovitosti vezano za poboljšanje jezičnih vještina, komunikacije i smanjenje hiperaktivnosti.

Kolinergička hipoteza provjerena je i na animalnom modelu gdje su simptomi iz PAS spektra uzrokovani prenatalnom primjenom VPA, inhibitora histon deacetilaze s posljedičnom povećanom aktivnosti acetilkolinesteraze (AChE) u prefrontalnom korteksu kod mladih miševa i štakora. Subkronična primjena donepezila poboljšala je socijalnu interakciju i prevenirala ponavljanja ponašanja i hiperaktivnost u navedenom animalnom modelu (Ji-Woon i sur., 2014).

4.1.11. DMXBA

Nikotinski acetilkolinski receptori (nAChR) su potencijalni biomarkeri kao i mete za lijekove koji bi trebali djelovati na osnovne simptome PAS. nACh receptori su ionotropni receptori propusni za monovalentne (Na^+ i K^+) i dvovalentne (Ca^{2+}) katione. Formirani su od različitih podjedinica, od kojih su poznate izoforme $\alpha 2$ do $\alpha 10$ i $\beta 2$ do $\beta 4$. U neuronima, nAChR reguliraju otpuštanje različitih neurotransmitora uključujući acetilolin, dopamin, GABA-u, glutamat i serotonin te posreduju brzu sinaptičku transmisiju. Kolinergični neurotransmitorski

sustav regulira različite funkcije i stanja/raspoloženja, kao što su nagrada, anksioznost, osjećaji, kretanje, pozornost, raspoloženje, učenje, pamćenje i izvršne funkcije.

Neka istraživanja pokazuju značajne promjene u $\alpha 4\beta 2$ nAChR i $\alpha 7$ nAChR. U malom mozgu dolazi do prilagodbe na niže $\alpha 4\beta 2$ nAChR dok je $\alpha 7$ nAChR pojačan oskrom eksprimiran. Eksperimentalni lijekovi (npr. DMXBA (GTS-21 ili 3-(2,4-dimetoksilbezilidin)-anabazin) koji djeluju kao agonisti $\alpha 7$ nAChR te uzrokuju smanjenje oslobađanja citokina iz monocita i makrofaga, potencijalno bi mogli smanjiti neuroupalu i na taj način utjecati na poboljšanje stanja oboljelih od PAS (Anand i sur., 2011).

LIJEK S DJELOVANJEM NA SEROTONIN

4.1.12. BUSPIRON

Očuvana funkcija serotoninskog sustava je važna za postnatalni razvoj mozga pa su se istraživanja usmjerila i na moguću promijenjenu funkciju tog sustava kod bolesnika s PAS. Smanjena mogućnost sinteze serotonina kod djece s PAS-om (pokazano pomoću oslikavanja mozga pozitronskom emisijskom tomografijom) ukazala je na potrebu farmakološke modulacije tog sustava. Agonisti 5HT_{1A} receptora, kao što je buspiron, su pokazali poboljšanje socijalnih funkcija na animalnim modelima PAS. U istraživanju je sudjelovalo 166 djece u dobi 2 do 6 godina kojima je primijenjivan buspiron dva puta dnevno tijekom 24 tjedna. Rezultati su pokazali značajno poboljšanje simptoma kod djece s PAS na terapiji buspironom (2,5 mg), a kao prediktor djelovanja buspirona mjerene su vrijednosti triptofana u mozgu PET skenom (pozitivna korelacija između povećanog metabolizma triptofana i djelovanja buspirona). Terapija buspironom 2,5 mg kod male djece s PAS može biti korisna pomoćna terapija u liječenju restriktivnih i ponavljajućih ponašanja (Chugani i sur., 2016).

LIJEKOVI S DJELOVANJEM NA OKSITOCINSKI I VAZOPRESINSKI SUSTAV

Oksitocin (OT) i vazopresin (V) su slični peptidni hormoni koji se sastoje od 9 aminokiselina te se razlikuju u samo dvije aminokiseline. Sintetiziraju se u hipotalamusu i pohranjuju se u neurohipofizi. Oksitocinski i vazopresinski receptori su visoko eksprimirani u amigdali,

hipokampusu i *nucleus acumbensu* te sudjeluju u regulaciji socijalnog i emocionalnog ponašanja (Sharma i sur., 2018).

4.1.13. OKSITOCIN I OPN-300

Nekoliko istraživanja otkrilo je niske razine oksitocina (OT) u plazmi te visoke razine njegovih prekursora kod oboljelih od PAS kao i povezanost između PAS i genetičkih varijacija u OT receptorima. Ova saznanja dovode do hipoteze o deficitu oksitocina kao jednom od uzroka socijalnih oštećenja kod PAS te nude obećavajuće terapijske potencijale oksitocina u liječenju socijalnih problema i komunikacije kod PAS. Oksitocin, osim ako uterotonik, odobren je za poticanje izlučivanja mlijeka kod dojilja, za prevenciju i liječenje začepljenja mlječnih kanala te za prevenciju mastitisa (www.mediatelly.com).

Nekoliko randomiziranih kliničkih ispitivanja je procjenjivalo učinak oksitocina, nakon akutne i ponavljane primjene u PAS koristeći različite režime doziranja i bihevioralne te kognitivne testove. Rezultati istraživanja su kontradiktorni, no ipak se čini da ponavljana primjena OT tijekom nekoliko tjedana pozitivno utječe na socijalno ponašanje i komunikaciju oboljelih (Sharma i sur., 2018).

Budući da se oksitocin kao mali peptidni hormon mora primjenjivati ili intravenski ili intranazalno, razvijaju se novi načini primjene oksitocina, kao što je formulacija OPN-300, odnosno *exhalation delivery system*, za koji već postoje pozitivni rezultati u kliničkim istraživanjima (www.optinose.com).

4.1.14. VAZOPRESIN

Vazopresin i njegovi analozi odobreni su za liječenje središnjeg dijabetesa insipidusa, primarne noćne enureze u bolesnika starijih od 5. godine s normalnom sposobnošću koncentriranja urina te simptomatsko liječenje odraslih osoba s nikturijom povezanom s noćnom poliurijom (www.mediatelly.com). U kliničkom ispitivanju na 30 djece u dobi od 6 do 12 godina ispitan je učinak primjene nazalnog spreja s arginin vazopresinom (AVP) tijekom 4 tjedna. Pokazalo se da je intranazalna terapija AVP poboljšala socijalne funkcije te je smanjila simptome anksioznosti i ponavljana ponašanja (Parker i sur., 2019).

4.1.15. BALOVAPTAN

Balovaptan je molekula u kliničkom ispitivanju kojeg trenutno provodi Roche. Djeluje kao antagonist vazopresinskog receptora (V1a) te se primjenjuje oralno. Postoje dokazi koji govore da je V1a receptor važan u posredovanju i moduliranju ključnih socijalnih ponašanja. Roche je proveo kliničko ispitivanje u kojem je sudjelovalo 223 ispitanika kojima su davali doze od različite doze balovaptana. Pokazano je da više doze balovaptana poboljšavaju komunikacijske i socijalne vještine u usporedbi s placeboom (Bolognani i sur., 2019.).

LIJEKOVI RAZLIČITIH MEHANIZAMA DJELOVANJA

4.1.16. FOLNA KISELINA

Folat se primarno transportira kroz epitel žilnog pleksusa vezan za α receptor folata (FR α) koristeći energetska ovisnu endocitozu. Disfunkcija FR α je povezivana sa stvaranjem autoprotutijela (FRAA) i s mitohondrijskom bolesti. Dva tipa FRAA, blokirajuća i vezujuća, narušavaju transport folata. Blokirajuće FRAA izravno interferira s vezanjem folata na FR α dok se vezujuća FRAA vežu za FR α i potiču protutijelima izazvanu imunsku reakciju. Provedeno je istraživanje kako bi se otkrilo poboljšava li visoka doza folne kiseline verbalnu komunikaciju kod djece s ne-sindromskim PAS i problemima s govorom. Djeca su randomizirana kako bi tijekom 12 tjedana dobivali visoke doze folne kiseline (2 mg/kg na dan, maksimalno 50 mg/dan) ili placebo. Primjećeno je značajno poboljšanje verbalne komunikacije u pacijenata koji su dobivali folnu kiselinu za razliku od onih koji su dobivali placebo. U djece koja su bila FRAA pozitivna, a dobivala su folnu kiselinu, primjećeno je poboljšanje u verbalnoj komunikaciji što bi značilo da je terapija folnom kiselinom učinkovitija kod FRAA pozitivnih PAS pacijenata (Frye i sur., 2018).

4.1.17. VITAMIN D3

Pretpostavlja se da vitamin D ima značajnu ulogu u etiologiji PAS jer je važan u razvoju mozga. Niže koncentracije vitamina mogu dovesti do povećanja veličine mozga, izmijenjenog oblika mozga i povećanih moždanih komora, što je pokazano i kod oboljelih od PAS. Vitamin D potiče aktivnost gena za popravljavanje DNA, a njegov deficit tijekom razvoja može inhibirati popravak de novo DNA mutacija tijekom rane fetalne faze razvoja. To se slaže s

genetskim istraživanjima koje govore o povećanoj prevalenciji rijetkih mutacija i varirajućih broja kopija gena u autizmu. Osim toga, oksitocin i serotonin su povezani s bihevioralnim manifestacijama u PAS, a vitamin D ulazi u interakciju s njihovim metabolitima. Također, vitamin D je uključen u regulaciju imunosne disfunkcije u autoimunim bolestima, a moguće i kod PAS.

Istraživanje provedeno na 215 djece s autizmom kojima je primijenjivan vitamin D tijekom 3 mjeseca pokazale su povećanje serumske koncentracije 25(OH) D, koje su prije suplementacije bile značajno niže kod djece oboljele od PAS nego kod kontrolne skupine. Nakon suplementacije vitaminom D3, rezultati dobiveni primjenom dva alata za procjenu simptoma značajno su se popravili, a primjećeno je da su postignuti pozitivni učinci izraženiji kod mlađe djece (Feng i sur., 2017).

4.1.18. MEKASERMIN

Inzulinu-sličan faktor rasta 1 ili IGF-1 (engl. Insulin-Like Growth Factor 1) ima važnu ulogu u razvoju i sazrijevanju središnjeg živčanog sustava. U nekoliko istraživanja dobiveni su kontradiktorni rezultati – u jednom je dokazana manja razina IGF-1 kod djece s autizmom nego kod kontrolne skupine koja se slagala u dobi, a u drugom značajno viša razina IGF-1 kod djece s autizmom. Iz ovih istraživanja se da zaključiti da točna uloga IGF-1 u PAS još čeka razjašnjenje. Trenutno se provode klinička ispitivanja faze II s mekaserminom, rekombinantnim IGF-1 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01970345). Mekasermin je odobren za dugotrajno liječenje zatajenja rasta kod djece i adolescenata od 2 do 18 godina s teškom primarnom deficijencijom IGF-1 (www.mediatelly.com). Ispitivanje koje je u tijeku se provodi kako bi se ustanovila potencijalna učinkovitost rekombinantnog IGF-1 kod bolesnika s PAS-om, pozitivni potencijalni lijek za osnovne simptome PAS

Obećavajući su rezultati ispitivanja IGF-1 na oboljelima od Phelan-McDermid sindroma (PMS), ali i drugih neurorazvojnih poremećaja. PMS nastaje zbog delecije i mutacije *SHANK3* za kojeg se pokazalo da je gen rizika u PAS. U usporedbi s placebo kontrolnom skupinom, skupina koja je primala IGF-1 je pokazala značajno poboljšanje socijalnih oštećenja i ponavljajućih obrazaca ponašanja (Kolevzon i sur., 2014).

4.1.19. RAPALOZI (SIROLIMUS I EVEROLIMUS)

Tuberozna skleroza (TS) je genetska bolest koja vodi do mentalne retardacije u 50% bolesnika, te do problema s učenjem i ponašanjem, autizma i epilepsije kod više od 90% bolesnika. U TS-u se javlja nemogućnost inhibicije proteina mTOR zbog disfunkcije tuberin/hamartin proteinskog kompleksa. Put mTOR je signalni put važan u regulaciji sinteze proteina, proliferacije i metabolizma stanica te za stanični rast. Zbog poremećaja u mTOR putu, dolazi do razvoja poremećaja iz spektra autizma (Sundberg i Sahin, 2015)..

Rapalozi su analozi ripamicina te je njihov mehanizam djelovanja inhibicija mTOR puta. Tu spadaju sirolimus i everolimus te je provedeno nekoliko istraživanja kako bi se ispitalo njihov utjecaj na simptome PAS. Sirolimus je odobren za profilaksu odbacivanja organa u odraslih bolesnika s niskim do umjerenim imunološkim rizikom odbacivanja nakon presađivanja bubrega te liječenje bolesnika koji boluju od sporadične limfangiolejomiozatoze s umjerenom bolešću pluća ili slabljenjem plućne funkcije. Everolimus je odobren za liječenje karcinoma bubrežnih stanica, uznapredovalog raka dojke pozitivnog na hormonske receptore, neuroendokrine tumore s primarnim sijelom u gušterači ili u probavnom sustavu ili plućima (www.mediately.com).

Rezultati istraživanja su kontradiktorni. Istraživanje na 6 djece s PAS pokazalo je da everolimus tijekom 17 mjeseci utječe na smanjenje epileptičnih napadaj, a postignuti su i pozitivni rezultati u socijalnom kontaktu, govorenju, ponavljajućim ponašanjima, nepažnji, hiperaktivnosti i depresiji (Kilincaslan i sur., 2017). Drugo istraživanje, provedeno na 60 djece u dobi od 4 do 17 godina, nije pokazalo nikakav značajan učinak everolimusa na kognitivne deficite, autizam i neuropsihološke deficite (Overwater i sur., 2019).

4.1.20. TERAPIJA MATIČNIM STANICAMA

Primjena matičnih stanica kao terapijski pristup kod PAS-a privukao je posebnu pozornost i bazičnih istraživača i kliničara. Na animalnim modelima autizma pokazano je da transplantacija mezenhimalnih matičnih stanica dugoročno značajno popravljaju tipične simptome slične poremećajima iz spektra autizma, a na staničnoj razini podržava procese neurogeneze te smanjuje upalu. Takva i slična istraživanja potaknule su kliničke studije (Tablica 4).

Tablica 4. Klinička istraživanja primjene matičnih stanica (Dawson i sur., 2017; Siniscalco i sur., 2018)

Tip studije	Broj i tip stanica/porijeklo	Trajanje	Primarni ishodi
Autologna; otvorena studija	$8,19 \times 10^7$ mmononuklearne stanice koštane srži	26 mjeseci	Poboljšanje kognitivnih i socijalnih funkcija; povećanje perfuzije regija mozga
Alogena, nerandomizirana, otvorena; studija faze I/II	2×10^6 /kg mononuklearne stanice/kralješnička moždina; i 1×10^6 /kg mezenhimalne matične stanice/pupčana vrpca	24 tjedana	Smanjenje stereotipnog ponašanja i letargije/socijalnog povlačenja
Alogena, otvorena	30×10^6 /matične stanice /fetalne	12 mjeseci	Poboljšanje kognitivnih sposobnosti, ponašanja i socijalizacije; popravljane funkcije imunskog sustava
Autologna, randomizirana slijepa placebo kontrolirana	Pupčana vrpca	24 tjedna	Bez pozitivnih učinaka
Autologna, otvorena, faza I	Pupčana vrpca	12 mjeseci	Poboljšanje socijalizacije, komunikacije i sposobnosti prilagođavanja

Usprkos obećavajućim rezultatima pretkliničkih i do sada provedenih pet kliničkih studija, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se odgovorilo na trenutno otvorena pitanja vezana za učinkovitost, sigurnost, mehanizme i trajanje djelovanja, kao i na brojna etička pitanja.

4.2. NEFARMAKOLOŠKA TERAPIJA

Nefarmakološka terapija i edukacija imaju veliki značaj u liječenju poremećaja iz spektra autizma. U nefarmakološku terapiju spadaju: dodaci prehrani poput omega-3 masnih kiselina, i biljni pripravci, nutritivni suplementi, posebne dijetete, tjelesna aktivnost, terapija glazbom, kognitivno-bihevioralna terapija te socijalno-bihevioralna terapija.

4.2.1. NUTRITIVNI SUPLEMENTI I DIJETNE INTERVENCIJE

PAS pacijenti su u povećanom riziku od malnutricije zbog poremećaja prehrane, niskog energetskeg unosa, gastrointestinalne disfunkcije, loše probave i malapsorpcije nutrijenata. Zato je potrebna provjera nutritivnog statusa. Istraživanja pokazuju da, djeca s PAS imaju nižu tjelesnu masu, kao i smanjen unos vitamina D, kalcija, kalija, željeza i vlakana putem prehrane (Sharma i sur., 2018).

Postoje neki pokušaji liječenja PAS korištenjem nutritivnih suplemenata, djelomično zbog njihovog deficita, a djelomično i zbog njihove uloge u biokemijskim procesima uključenima u patofiziologiju PAS simptoma. Ovi suplementi uključuju vitamine A, C, D, E, B6 i B12, folnu kiselinu i mineralne mikroelemente. Nedavni sustavni pregled kliničkih ispitivanja procjenjivanja učinka nutritivnih suplemenata nije pokazao pozitivne učinke njihove primjene na osnovne simptome PAS (Sathe i sur., 2017), međutim suplementacija bi mogla biti korisna u sprječavanju neželjenih posljedica malnutricije.

Praćeni su i učinci različitih dijetnih pristupa (npr. eliminacijska dijeta, keto dijeta, specifična ugljikohidratna dijeta i sl) na oboljele od PAS. Premda ne djeluju na osnovne simptome bolesti, ovakvi pristupi mogli bi olakšati druge skupine simptoma koje bolesnici s PAS imaju, primjerice simptome povezane s disfunkcijom gastrointestinalnog trakta (Sharma i sur., 2018).

4.2.2. OMEGA - 3 - MASNE KISELINE

Omega-3-masne kiseline su nedavno postale fokus u liječenju različitih neuropsihijatrijskih i somatskih poremećaja. Esencijalne omega-3 dugolančane polinezasićene masne kiseline uključujući eikozapentanoičnu kiselinu (EPA) i dokozaheksanoičnu kiselinu (DHA) imaju

značajnu ulogu u razvoju mozga, kao i u neurotransmisiji, oksidativnom stresu, upali i imunosti.

Terapijska korist primjene omega-3-masnih kiselina kod poboljšanih od PAS je još upitan. Premda je nekoliko *open-label* istraživanja pokazalo poboljšanje socijalnih, bihevioralnih i kognitivnih simptoma, sistemski pregled studija i meta-analiza nisu pokazali pozitivni učinak primjene omega-3 masnih kiselina koje u visokim dozama pogoršavaju simptome gastrointestinalne disfunkcije (Sharma i sur., 2018).

4.2.3. TJELOVJEŽBA

Tjelesna aktivnost je od velikog značaja za zdrav način života za djecu sa i bez poteškoća u razvoju. Ona može biti višestruko korisna za pojedinca s autizmom jer, sudjelujući u prilagođenoj aerobnoj aktivnosti, djeca s autizmom mogu poboljšati pažnju, odnos s okolinom, razinu prilagodbe, reducirati nemir i razviti prikladnu igru. Istraživanja pokazuju da prethodna aerobna aktivnost značajno smanjuje neprilagođene i stereotipne aktivnosti te poboljšava integracijske i komunikacijske vještine, pri čemu intenzivna aerobna aktivnost ima prednost ispred tjelesne aktivnosti srednjeg intenziteta: temeljem toga čini se da je intenzitet aktivnosti odlučujući u postizanju pozitivnih rezultata tjelesnog vježbanja kod odraslih osoba s razvojnim poteškoćama (Stanish i sur., 2017).

Osnovni problem u edukaciji djece s autizmom čini visoka razina neproduktivnih aktivnosti i stereotipnog ponašanja koja ometa njihovu sposobnost da na prikladan način iskažu svoju komunikaciju i ustraju u izvršenju zadatka.

Sveobuhvatni terapijski programi koji se danas primjenjuju, među kojima su najpoznatiji TEACCH strategija i "Daily life", u svojem programu veliku važnost daju strukturiranoj provedbi tjelesnog vježbanja. "Daily life" terapija uključuje upotrebu intenzivne tjelesne aktivnosti kao centralnu značajku edukacijskog plana. U programu tjelesne aktivnosti najviše je zastupljeno trčanje koje ima pozitivnu ulogu zbog prirodnog otpuštanja beta-endorfina, što bi trebalo pozitivno utjecati na sposobnost usmjerenja pažnje i učenja kod djece s autizmom (Blažević i sur., 2006).

4.2.4. TERAPIJA GLAZBOM

Terapija glazbom može biti iznimno učinkovita u PAS zbog utjecaja na mijenjanje strukturne i funkcionalne povezanosti korteksa. Oboljeli od PAS pokazuju očuvani i čak osjetljiviji osjećaj muzikalnosti s mogućnošću interpretacije i odgovora na emocije u glazbi, iako to ne mogu učiniti u govoru. Kratkoročno i dugoročno slušanje glazbe kao i stvaranje glazbe uzrokuje promjene u vezama između multisenzornih i motornih putova te, s kontinuiranom izloženošću glazbi, uzrokuju i stvaranje veza između udaljenih ali funkcionalno povezanih regija mozga uključenih u kognitivne, senzorni-motorne i emocionalne procese i integraciju informacija. Stoga se čini da bi glazba trebala biti sastavni dio terapijskog pristupa oboljelima od PAS (Sharma i sur., 2018).

4.2.5. KOGNITIVNO - BIHEVIORALNA TERAPIJA

Kognitivno - bihevioralna terapija (CBT) je psihoterapijska intervencija koja se pokazala korisnom za niz psihijatrijskih poremećaja kao što su anksioznost, depresija i opsesivno - kompulzivni poremećaj. CBT prikladna je i za bolesnike s PAS zbog učinka i na osnovnu bolest, ali i na komorbiditete (anksioznost i depresiju). Ovaj program uključuje psihoedukaciju, kao i socijalni trening za poboljšanje razvoja socijalnih vještina, upute za razvoj vještina brige o samom sebi i visokostrukturirana vizualna pomagala. CBT mora biti prilagođena oboljelima od PAS kako bi se izbjegla negativna interferencija prisutnih simptoma (npr. neprepoznavanje i nerazumijevanje njihovih i tuđih misli i osjećaja) sa samim terapijskim protokolima. Terapija se može provoditi individualno, može uključivati prisustvo člana obitelji i/ili se može odvijati u većim grupama. Dok je individualna terapija bolja zbog bolje fleksibilnosti i personalizacije specifičnim potrebama pacijenta, terapija u grupi omogućava bolju socijalnu interakciju (dijeljenje iskustva, promoviranja boljeg prihvaćanja sebe i bolji uvid u pozitivne i negativne strane PAS). Nedavni pregled 48 istraživanja je utvrdio da CBT značajno poboljšava komunikaciju, socijalne vještine, kogniciju i percepciju facijalnih emocija u djece i adolescenata, ali ne i u odraslih oboljelih od PAS (Sharma i sur., 2018).

4.2.6. SOCIJALNO - BIHEVIORALNA TERAPIJA

Socijalno - bihevioralna terapija (SBT) se u PAS fokusira na funkcionalnu samostalnost i podizanje kvalitete života tako da potiče razvoj sposobnosti regulacije emocija, socijalnih vještina i komunikacije. Opsežne bihevioralne intervencije su bazirane na metodi primijenjene analize ponašanja (engl. Applied Behavioral Analysis, ABA). To je eksperimentalni pristup koji evaluira utjecaj okolišnih događaja na ponašanje i upotrebljava strukturirane specifične metode učenja koje su fokusirane na jezik, kognitivne i senzomotorne vještine, socijalnu interakciju, svakodnevne vještine i specifične probleme u ponašanju. Takva opsežna metoda primijenjene analize ponašanja uključuje ranu intenzivnu bihevioralnu intervenciju (engl. early intensive behavioral intervention, EIBI) za djecu ispod 5 godina starosti. EIBI radi na principu rastavljanja kompleksnih vještina na više osnovnih podvještina pri čemu se one uče individualno. Takav način učenja je doveo do povećanja intelektualnog funkcioniranja za 50% djece s PAS.

Ostali ABA programi uključuju: Alternativni program za predškolarce i roditelje (engl. Learning Experiences: An Alternative Program for Preschoolers and Parents (LEAP)) koji se fokusira na uključivanje školske djece s PAS u razrede sa zdravim učenicima i naglašava individualno - baziran kurikulum.

Osim opsežnih programa, postoje i ciljne intervencije koje se fokusiraju na specifične kognitivne vještine i domene krojene individualno prema postojećem nivou funkcioniranja, vještina i potreba oboljelog. Takve intervencije uključuju jačanje smislene komunikacije, prepoznavanje emocija, socijalnih vještina i promoviranja samostalnosti te koriste različite metode i pristupe (Sharma i sur., 2018).

5. ZAKLJUČCI

Poremećaji iz spektra autizma se smatraju kompleksnim poremećajima na koje utječe velik broj različitih čimbenika - od genetike i okoliša do samih bioloških čimbenika vezanih za funkcioniranje mozga i imunskog sustava. To su razvojni poremećaji koji počinju u djetinjstvu, najčešće u prve tri godine života. Prevalencija ovog poremećaja je 1% u općoj populaciji te je 4 do 5 puta češće dijagnosticiran kod dječaka nego kod djevojčica. Simptomi mu se dijele na osnovne i pridružene. Osnovni simptomi su poremećaj društvene interakcije i komunikacije te ponavljajuća ponašanja i ograničen opseg interesa. Pridruženi simptomi uključuju anksioznost, epileptične napadaje, poremećaj govora i jezika, nemogućnost koncentracije, promjene raspoloženja, poremećaje spavanja i hranjenja, gastrointestinalne smetnje, napadaje bijesa i autoagresivno ponašanje.

Pogled na autizam se značajno mijenjao unazad 70 godina, od kada je prvi puta opisan. Značajan napredak postignut je u razumijevanje neurobiologije, prepoznavanju ranih znakova i simptoma, pravilnom postavljanju dijagnoze temeljem sistematične kliničke procjene i primjeni farmakoloških i nefarmakoloških intervencija utemeljenih na dokazima.

Za dijagnozu se koriste različite dijagnostičke ljestvice u čijem ispunjavanju i očitavanju sudjeluje tim stručnjaka te se, u nekim slučajevima, može uključiti i roditelje. Rana dijagnoza je izrazito bitna kako bi se što prije interveniralo. Dijagnostičke kriterije i ljestvice potrebno je kontinuirano usavršavati i evaluirati kako bi bile što preciznije i objektivnije.

U farmakološkoj terapiji se koriste antipsihotici, antidepresivi i psihostimulansi s vrlo skromnom učinkovitošću i djelovanjem na određeni skup simptoma, no, u posljednjih 10-tak godina povećava se i broj lijekova koji su u različitim fazama ispitivanja. Tu spadaju:

- a) lijekovi s djelovanjem na GABA i glutamatni sustav - akamprosata, memantina, deksmetorfan hidrobromid/kinidin sulfat, riluzol, divalproeks natrij, arbaklofen, bumetanid
- b) lijekovi s djelovanjem na kateholaminski sustav - L1-79, atomoksetin, metilfenidat
- c) lijekovi s djelovanjem na kolinergički sustav – donepezil, DMXBA
- d) lijek s djelovanjem na serotoninški sustav – buspiron
- e) lijekovi s djelovanjem na oksitocinski i vazopresinski sustav - oksitocin i OPN-300, vazopresin, balovaptan

f) lijekovi različitih mehanizama djelovanja - folna kiselina, vitamin D3, mekasermin, rapalozi, te

g) terapija matičnim stanicama.

Nefarmakološka terapija i edukacija su se pokazale iznimno korisnim u olakšavanju simptoma PAS te povećanju kvalitete života. U nefarmakološku terapiju spadaju nutritivne intervencije (dijete i suplementi), dodaci prehrani, prilagođena tjelesna aktivnost, terapija glazbom, kognitivno-bihevioralna te socijalno-bihevioralna terapija.

Uzevši u obzir kompleksnu kliničku sliku, visok stupanj nefunkcionalnosti, te smanjenu kvalitetu života oboljelih, u liječenje ove bolesti potrebno je uključiti multimodalni pristup te stručnjake različitih profila. Samo se takvim pristupom mogu dostići željeni terapijski ishodi, pri čemu je kombinacija prilagođenih farmakoloških i nefarmakoloških mjera temelj individualizirane terapije.

6. LITERATURA

Afinitor 10 mg tablete,

<https://mediately.co/hr/drugs/AarlmWGPIMQZ8UFiC1ldSZPMuNM/afinitor-10-mg-tablete>, pristupljeno 19.09.2019.

A Pilot Treatment Study of Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) in Autism Spectrum Disorder, 2013., <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01970345>, pristupljeno 25.08.2019.

Aman MG, Findling RL, Hardan AY, Hendren RL, Melmed RD, Kehinde-Nelson O, Hsu HA, Trugman JM, Palmer RH, Graham SM, Gage AT, Perhach JL, Katz E. Safety and Efficacy of Memantine in Children with Autism: Randomized, Placebo-Controlled Study and Open-Label Extension. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2017, 27 (5), 403–412

Anand R, Amici SA, Ponath G, Robson JI, Nasir M, McKay SB. Nicotinic Acetylcholine Receptor Alterations in Autism Spectrum Disorders – Biomarkers and Therapeutic Targets. *Autism – A Neurodevelopmental Journey from Genes to Behaviour*, 2011, 1, 123-146

Autizam, 2014., <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/pedijatrija/razvojni-poremecaji-i-poremecaji-ucenja/autizam>, pristupljeno 22.07.2019.

Autizam - kompleksan razvojni poremećaj, 2008.,

<https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/14202/Autizam-kompleksan-razvojni-poremecaj.html>, pristupljeno 22.07.2019.

Axura 10 mg filmom obložene tablete ,

<https://mediately.co/hr/drugs/AI5b9U6vEmISDHd6ll3rYhFovsf/axura-10-mg-filmom-oblozene-tablete#indications>, pristupljeno 19.09.2019.

Baklofen Sintetika Intratekalni 0,05 mg/ml otopina za injekciju,

<https://mediately.co/hr/drugs/OUFQKBseQKfPJF8d8BIw9Zqj5Fh/baklofen-sintetika-intratekalni-0-05-mg-ml-otopina-za-injekciju>, pristupljeno 19.09.2019.

Banerjee S, Riordan M, Bhat MA. Genetic aspects of autism spectrum disorders: insights from animal models. *Front Cell Neurosci.*, 2014, 8, 58

Bisoltussin 2 mg/ml sirup,

<https://mediately.co/hr/drugs/OfPx22j5rrH314ZKUgSIctv4Mze/bisoltussin-2-mg-ml-sirup>, pristupljeno 19.09.2019.

Blažević K, Škrinjar J, Cveko J, Ružić L. Posebnosti odabira tjelesne aktivnosti i posebnosti prehrane kod djece s autizmom. *Hrv. Športskomed. Vjesn.*, 2006, 21, 70-83

Bolognani F, del Valle Rubido M, Squassante L, Wandel C, Derks M, Murtagh L, Sevigny J, Khwaja O, Umbricht D, Fontoura P. A phase 2 clinical trial of a vasopressin V1a receptor antagonist shows improved adaptive behaviors in men with autism spectrum disorder. *Sci Transl Med.*, 2018, 11 (491), 1-14

Bujas Petković Z. Autizam i autizmu slična stanja (pervazivni razvojni poremećaji). *Paediatr Croat*, 2000, 44 (1), 217-222

Bujas Petković Z, Frey Škrinjar i suradnici. Poremećaji autističnog spektra: značajke i edukacijsko-rehabilitacijska podrška. Zagreb, Školska knjiga, 2010., str. 193-194, 154-157, 287-293, 246, 329-338

Bumetanide, <https://www.webmd.com/drugs/2/drug-14575/bumetanide-oral/details>, pristupljeno 19.09.2019.

Buspirone HCL, <https://www.webmd.com/drugs/2/drug-8876/buspirone-oral/details>, pristupljeno 19.09.2019.

Cepanec M, Šimleša S, Stošić J. Rana dijagnostika poremećaja iz autističnog spektra – teorija, istraživanja i praksa. *Klinička psihologija*, 2015, 8 (2), 203-224

Chez M, Kile S, Lepage C, Parise C, Benabides B, Hankins A. A Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Crossover, Pilot Study of the Effects of Dextromethorphan/Quinidine for

the Treatment of Neurobehavioral Symptoms in Adults with Autism. *J Autism Dev Disord.*, 2018, 1-7

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

Dawson G, Sun JM, Davlantis KS, Murias M, Franz L, Troy J, Simmons R, Sabatos-DeVito M, Durham R, Kurtzberg J. Autologous Cord Blood Infusions Are Safe and Feasible in Young Children with Autism Spectrum Disorder: Results of a Single-Center Phase I Open-Label Trial. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6 (5), 1332–1339

Deutsch SI, Urbano MR, Neumann SA, Burket JA, Katz E. Cholinergic abnormalities in autism: is there a rationale for selective nicotinic agonist interventions? *Clin Neuropharmacol.*, 2010, 33 (3), 114-120

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM–5), American Psychiatric Association, 2013, <https://www.autismspeaks.org/autism-diagnosis-criteria-dsm5>, pristupljeno 18.09.2019.

Donepezil Pliva 10 mg filmom obložene tablete,
<https://mediately.co/hr/drugs/ZFWa5w8OO7gwES4HLxfaibV2ghR/donepezil-pliva-10-mg-filmom-oblozene-tablete>, pristupljeno 19.09.2019.

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

Erickson CA, Early M, Stigler KA, Wink LK, Mullett JE, McDougale CJ. An open-label naturalistic pilot study of acamprosate in youth with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.*, 2011, 21 (6), 565–569

Erickson CA, Ray B, Maloney B, Wink LK, Bowers K, Schaefer TL, McDougle CJ, Sokol DK, Lahiri DK. Impact of acamprosate on plasma amyloid- β precursor protein in youth: a pilot analysis in fragile X syndrome-associated and idiopathic autism spectrum disorder suggests a pharmacodynamic protein marker. *J Psychiatr Res.*, 2014, 59, 220–228

Erickson CA, Veenstra-Vanderweele JM, Melmed RD, McCracken JT, Ginsberg LD, Sikich L, Scahill L, Cherubini M, Zarevics P, Walton-Bowen K, Carpenter RL, Bear MF, Wang PP, King BH. STX209 (Arbaclofen) for Autism Spectrum Disorders: An 8-Week Open-Label Study. *J Autism Dev Disord.*, 2014, 44 (4), 958-964

Farmer C, Thurm A, Grant P. Pharmacotherapy for the Core Symptoms in Autistic Disorder: Current Status of the Research. *Drugs*, 2013, 73 (4), 303-314

Feng J, Shan L, Du L, Wang B, Li H, Wang W, Wang T, Dong H, Yue X, Xu Z, Staal WG, Jia F. Clinical improvement following vitamin D3 supplementation in Autism Spectrum Disorder. *Nutri Neurosci*, 2017, 20 (5), 284-290

Frye RE, Slattery J, Delhey L, Furgerson B, Strickland T, Tippet M, Sailey A, Wynne R, Rose S, Melnyk S, Jill James S, Sequeira JM, Quadros EV. Folinic acid improves verbal communication in children with autism and language impairment: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mol Psychiatry*, 2018, 23, 247–256

Hadjikhani N, Åsberg Johnels J, Lassalle A, Zürcher¹ NR, Hippolyte L, Gillberg C, Lemonnier E, Ben-Ari Y. Bumetanide for autism: more eye contact, less amygdala activation. *Sci Rep*, 2018, 8, 3602

Hara Y, Ago Y, Taruta A, Katashiba K, Hasebe S, Takano E, Onaka Y, Hashimoto H, Matsuda T, Takuma K. Improvement by Methylphenidate and Atomoxetine of Social Interaction Deficits and Recognition Memory Impairment in a Mouse Model of Valproic Acid-Induced Autism. *Autism Res.*, 2016, 9 (9), 926-939

Hollander E, Chaplin W, Soorya L, Wasserman S, Novotny S, Rusoff J, Feirsen N, Pepa L, Anagnostou E. Divalproex sodium vs placebo for the treatment of irritability in children and

adolescents with autism spectrum disorders. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35 (4), 990–998

INCRELEX 10 mg/ml otopina za injekciju,

<https://mediately.co/hr/drugs/D21wLODNmr928qCqU9W6FiPfQJ4/increlex-10-mg-ml-otopina-za-injekciju>, pristupljeno 19.09.2019.

Investor update, 2018, <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2018-01-29.htm>, pristupljeno 20.07.2019.

Karahmadi M, Tarrahi MJ, Vatankhah Ardestani SS, Omranifard V, Farzaneh B. Efficacy of Memantine as Adjunct Therapy for Autism Spectrum Disorder in Children Aged <14 Years. *Adv Biomed Res.*, 2018, 7, 131

Kilincaslan A, Kok BE, Tekturk P, Yalcinkaya C, Ozkara C, Yapici Z. Beneficial Effects of Everolimus on Autism and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in a Group of Patients with Tuberous Sclerosis Complex. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2017, 27 (4), 383-388

Kim JW, Seung H, Kwon KJ, Ko MJ, Lee EJ, Oh HA, Choi CS, Kim KC, Gonzales EL, You JS, Choi DH, Lee J, Han SH, Yang SM, Cheong JH, Shin CY, Bahn GH. Subchronic treatment of donepezil rescues impaired social, hyperactive, and stereotypic behavior in valproic acid-induced animal model of autism. *PLoS One*, 2014, 9 (8), 104927

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

Kolevzon A, Bush L, Wang AT, Halpern D, Frank Y, Grodberg D, Rapaport R, Tavassoli T, Chaplin W, Soorya L, Buxbaum JD. A pilot controlled trial of insulin-like growth factor-1 in children with Phelan-McDermid syndrome. *Mol Autism*, 2014, 5 (1), 54

Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *Lancet*, 2014, 383, 1-5

LeClerc S, Easley D. Pharmacological therapies for autism spectrum disorder: a review. *P T.*, 2015, 40 (6), 389–397

Matsuzaki H, Iwata K, Manabe T, Mori N. Triggers for autism: genetic and environmental factors. *J Cent Nerv Syst Dis.*, 2012, 4, 27–36

Minirin 0,2 mg tablete,

<https://mediately.co/hr/drugs/bK71WyQTJkbLvWCm4f6Cbyjxpw/minirin-0-2-mg-tablete#indications>, pristupljeno 19.09.2019.

Nacionalni okvir za probir i dijagnostiku poremećaja iz spektra autizma u djece dobi 0 - 7 godina u republici hrvatskoj, 2015, preuzeto s <http://www.unicef.hr>, pristupljeno 20.08.2019.

Overwater IE, Rietman AB, Mous SE, Bindels-de Heus K, Rizopoulos D, ten Hoopen LW, van der Vaart T, Jansen FE, Elgersma Y, Moll HA, de Wit MCY. A randomized controlled trial with everolimus for IQ and autism in tuberous sclerosis complex. *Neurology*, 2019, 93 (2), 200-209

Ozonoff S, Goodlin-Jones BL, Solomon M. Evidence-based assessment of autism spectrum disorders in children and adolescents. *J Clin Child Adolesc Psychol.*, 2005, 34, 523-540

Park HR, Lee JM, Moon HE, Lee DS, Kim BN, Kim J, Kim DG, Paek SH. A Short Review on the Current Understanding of Autism Spectrum Disorders. *Exp Neurobiol*, 2016, 25 (1), 1-13

Parker KJ, Oztan O, Libove RA, Mohsin N, Karhson DS, Sumiyoshi RD, Summers JE, Hinman KE, Motonaga KS, Phillips JM, Carson DS, Fung LK, Garner JP, Hardan AY. A randomized placebo-controlled pilot trial shows that intranasal vasopressin improves social deficits in children with autism. *Sci Transl Med.*, 2019, 11 (491), eaau7356

Rapamune 0,5 mg obložene tablete,

<https://mediately.co/hr/drugs/VSQnFrhOVdbXqXl01VtWbaliE4n/rapamune-0-5-mg-oblozene-tablete#indications>, pristupljeno 19.09.2019.

RILUTEK 50 mg filmom obložene tablete,

<https://mediately.co/hr/drugs/KjliWZb7FpvfbBIJSEGuV8xV2eE/rilutek-50-mg-filmom-oblozene-tablete>, pristupljeno 19.09.2019.

Rothman J, Halas P, Bartky EJ, Fischer T, Megerian JT. An Open Label and Double Blind Randomized Placebo Controlled Pilot Study of L1-79 [D,L Alpha-Methyl-Para-Tyrosine (DL-AMPT)] for the Treatment of the Core Symptoms of Autism Spectrum Disorder (ASD) in Adolescent and Young Adult Males. INSAR 2019 Annual Meeting, Montreal, Québec Canada, May 1, 2019.

Sathe N, Andrews JC, McPheeters M, Warren Z E. Nutritional and dietary interventions for autism spectrum disorder: A systematic review. *Pediatrics* 2017, 139 (6), e20170346.

Sharma SR, Gonda X, Tarazi FI. Autism Spectrum Disorder: Classification, diagnosis and therapy. *Pharmacol Ther.*, 2018, 190, 91-104

Siniscalco D, Kannan S, Semprún-Hernández N, Eshraghi AA, Brigida AL, Antonucci N. Stem cell therapy in autism: recent insights. *Stem Cells Cloning.*, 2018, 11, 55–67.

Stanish HI, Curtin C, Must A, Phillips S, Maslin M, Bandini LG. Physical Activity Levels, Frequency, and Type Among Adolescents with and Without Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2017, 47 (3), 785–794.

Sturman N, Deckx L, van Driel ML. Methylphenidate for children and adolescents with autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2017, 11, CD011144

Sundberg M, Sahin M. Cerebellar Development and Autism Spectrum Disorder in Tuberous Sclerosis Complex. *J Child Neurol.*, 2015, 30 (14), 1954–1962

Syntocinon 40 IU/ml sprej za nos, otopina,

<https://mediately.co/hr/drugs/RAzzDIA5qrnhby4TS68LAgejYBJ/syntocinon-40-iu-ml-sprej-za-nos-otopina>, pristupljeno: 19.09.2019.

Vahdatpour C, Dyer AH, Tropea D. Insulin-Like Growth Factor 1 and Related Compounds in the Treatment of Childhood-Onset Neurodevelopmental Disorders. *Front Neurosci*, 2016, 10, 450

Veenstra-VanderWeele J, Cook EH, King BH, Zarevics P, Cherubini M, Walton-Bowen K, Bear MF, Wang PP, Carpenter RL. Arbaclofen in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: A Randomized, Controlled, Phase 2 Trial. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42 (7), 1390–1398

Wink LK, Adams R, Horn PS, Tessier CR, Bantel AP, Hong M, Shaffer RC, Pedapati EV, Erickson CA. A Randomized Placebo-Controlled Cross-Over Pilot Study of Riluzole for Drug-Refractory Irritability in Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.*, 2018, 48 (9), 3051-3060

Wink LK, Erickson CA, Stigler KA, McDougle CJ. Riluzole in autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.*, 2011, 21, 375–379

7. SAŽETAK/SUMMARY

SAŽETAK

Poremećaji iz autističnog spektra (PAS) su neurorazvojni poremećaji koji počinju u prve tri godine života i traju cijeli život. Osnovni simptomi su poremećaj društvene interakcije i komunikacije te ponavljajuća ponašanja i ograničen opseg interesa. Pridruženi simptomi uključuju anksioznost, epileptične napadaje, poremećaj govora i jezika, nemogućnost koncentracije, promjene raspoloženja, poremećaje spavanja i obrasca hranjenja, gastrointestinalne smetnje, napadaje bijesa i autoagresivno ponašanje. To je bolest multifaktorijalne i nerazjašnjene etiologije, koja je vjerojatno splet genetskih čimbenika, okolišnih čimbenika, poremećene funkcije imunskog sustava te disfunkcija u neurobiologiji mozga. Trenutno ne postoji terapija koja smanjuje ili uklanja osnovne simptome, već se empirijski koriste lijekovi iz različitih farmakoterapijskih skupina. Velik je broj lijekova u različitim fazama istraživanja koji bi potencijalno trebali utjecati na osnovne simptome bolesti: akamprosat, memantin, dekstrometofan hidrobromid/kinidin sulfat, riluzol, divalproeks natrij, arbaklofen, bumetanid, L1-79, atomoksetin, metilfenidat, DMXB-A, donepezil, buspiron, oksitocin i OPN-300, vazopresin, balovaptan, folna kiselina, vitamin D3, mekasermin, rapalozi i terapija matičnim stanicama. Od nefarmakološke terapije najbolje rezultate na ishode liječenja pokazuju prilagođena tjelesna aktivnost, terapija glazbom, kognitivno-bihevioralna te socijalno-bihevioralna terapija. Uzevši u obzir kompleksnu kliničku sliku, visok stupanj nefunkcionalnosti, te smanjenu kvalitetu života oboljelih, u liječenje ove bolesti potrebno je uključiti multimodalni pristup te stručnjake različitih profila. Samo se takvim pristupom mogu dostići željeni terapijski ishodi, pri čemu je kombinacija farmakoloških i nefarmakoloških mjera temelj terapije.

SUMMARY

Autism Spectrum Disorder (ASD) is neurodevelopmental disorder that begins in the first three years of life and last a lifetime. Core symptoms are impaired social interaction and communication, repetitive behaviors and a restrictive range of interests. Associated symptoms include anxiety, seizures, speech and language disorders, inability to concentrate, mood swings, sleep disorders, disorder of eating patterns, gastrointestinal disorders, tantrums and autoaggressive behavior. It is a disease of multifactorial and unexplained pathophysiology,

which is probably a combination of genetic factors, environmental factors, a compromised immune system and the biology of the brain itself. There is currently no therapy to reduce or eliminate core symptoms, so drugs from different pharmacotherapeutic groups are empirically used. There are medications that are in the research stages that potentially affect the core symptoms: acamprosate, memantine, dextrometorphan hydrobromide/quinidine sulfate, riluzole, divalproex sodium, arbaclofen, bumetanide, L1-79, atomoxetine, methylphenidate, DMXB-A, donepezil, buspirone, oxytocin and OPN-300, vasopressin, balovaptan, folic acid, vitamin D3, mecasemin, rapalogues and stem cell therapy. Among the non-pharmacological therapies that have proven effective are adjusted physical activity, music therapy, cognitive-behavioral and social-behavioral therapy. Considering the complex clinical image, high degree of dysfunction and reduced quality of life of patients, multimodal approach and specialists of different profiles should be included in the treatment of this disease. Only with this approach can the desired therapeutic outcomes be achieved, whereby a combination of pharmacological and non-pharmacological measures is the basis of therapy.

8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD

Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

NOVE TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI U LIJEČENJU POREMEĆAJA IZ SPEKTRA AUTIZMA

Lucija Tešija

SAŽETAK

Poremećaji iz autističnog spektra (PAS) su neurorazvojni poremećaji koji počinju u prve tri godine života i traju cijeli život. Osnovni simptomi su poremećaj društvene interakcije i komunikacije te ponavljajuća ponašanja i ograničen opseg interesa. Pridruženi simptomi uključuju anksioznost, epileptične napadaje, poremećaj govora i jezika, nemogućnost koncentracije, promjene raspoloženja, poremećaje spavanja i obrasca hranjenja, gastrointestinalne smetnje, napadaje bijesa i autoagresivno ponašanje. To je bolest multifaktorijalne i nerazjašnjene etiologije, koja je vjerojatno splet genetskih čimbenika, okolišnih čimbenika, poremećene funkcije imunskog sustava te disfunkcija u neurobiologiji mozga. Trenutno ne postoji terapija koja smanjuje ili uklanja osnovne simptome, već se empirijski koriste lijekovi iz različitih farmakoterapijskih skupina. Velik je broj lijekova u različitim fazama istraživanja koji bi potencijalno trebali utjecati na osnovne simptome bolesti: akamprosot, memantin, deksmetorfan hidrobromid/kinidin sulfat, riluzol, divalproeks natrij, arbaklofen, bumetanid, L1-79, atomoksetin, metilfenidat, DMXB-A, donepezil, buspiron, oksitocin i OPN-300, vazopresin, balovaptan, folna kiselina, vitamin D3, mekasermin, rapalozil i terapija matičnim stanicama. Od nefarmakološke terapije najbolje rezultate na ishode liječenja pokazuju prilagođena tjelesna aktivnost, terapija glazbom, kognitivno-bihevioralna te socijalno-bihevioralna terapija. Uzevši u obzir kompleksnu kliničku sliku, visok stupanj nefunkcionalnosti, te smanjenu kvalitetu života oboljelih, u liječenje ove bolesti potrebno je uključiti multimodalni pristup te stručnjake različitih profila. Samo se takvim pristupom mogu dostići željeni terapijski ishodi, pri čemu je kombinacija farmakoloških i nefarmakoloških mjera temelj terapije.

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

Rad sadrži: 45 stranica, 0 grafičkih prikaza, 4 tablice i 63 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: autizam, terapija autizma, uzrok autizma, dijagnoza autizma

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

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach Rojcky**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Dr. sc. Živka Juričić, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: rujan 2019.

Basic documentation card

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

Diploma thesis

NEW THERAPEUTIC OPTIONS IN TREATING AUTISM SPECTRUM DISORDER

Lucija Tešija

SUMMARY

Autism Spectrum Disorder (ASD) is neurodevelopmental disorder that begins in the first three years of life and last a lifetime. Core symptoms are impaired social interaction and communication, repetitive behaviors and a restrictive range of interests. Associated symptoms include anxiety, seizures, speech and language disorders, inability to concentrate, mood swings, sleep disorders, disorder of eating patterns, gastrointestinal disorders, tantrums and autoaggressive behavior. It is a disease of multifactorial and unexplained pathophysiology, which is probably a combination of genetic factors, environmental factors, a compromised immune system and the biology of the brain itself. There is currently no therapy to reduce or eliminate core symptoms, so drugs from different pharmacotherapeutic groups are empirically used. There are medications that are in the research stages that potentially affect the core symptoms: acamprosate, memantine, dextrometorphan hydrobromide/quinidine sulfate, riluzole, divalproex sodium, arbaclofen, bumetanide, L1-79, atomoxetine, methylphenidate, DMXB-A, donepezil, buspirone, oxytocin and OPN-300, vasopressin, balovaptan, folinic acid, vitamin D3, mecasermin, rapalogues and stem cell therapy. Among the non-pharmacological therapies that have proven effective are adjusted physical activity, music therapy, cognitive-behavioral and social-behavioral therapy. Considering the complex clinical image, high degree of dysfunction and reduced quality of life of patients, multimodal approach and specialists of different profiles should be included in the treatment of this disease. Only with this approach can the desired therapeutic outcomes be achieved, whereby a combination of pharmacological and non-pharmacological measures is the basis of therapy.

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

Thesis includes: 45 pages, 0 figures, 4 tables and 63 references. Original is in Croatian language.

Keywords: autism, autism therapy, autism diagnosis, autism etiology

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

Reviewers: **Lidija Bach Rojecky, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Živka Juričić, Ph.D. *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D. *Assistant Professor* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2019.