

**НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧ  
ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ  
ЗА ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ И ЛЕЧЕЊЕ  
СХИЗОФРЕНИЈЕ**

## **РАДНА ГРУПА ЗА ИЗРАДУ ВОДИЧА**

### **Руководилац**

Проф. др Душица Лечић-Тошевски, дописни члан САНУ  
Институт за ментално здравље, Медицински факултет у Београду

### **Секретари**

Асист. др Оливера Вуковић,  
Институт за ментално здравље, Београд, Медицински факултет у Београду

Клинички асист. др Чедо Д. Миљевић, др сц. мед.  
Институт за ментално здравље, Београд, Медицински факултет у Београду

### **Чланови**

Проф. др Славица Ђукић-Дејановић  
Психијатријска клиника, Клиничко-болнички центар Крагујевац, Медицински факултет у Крагујевцу

Проф. др Горан Михајловић  
Психијатријска клиника, Клиничко-болнички центар Крагујевац, Медицински факултет у Крагујевцу

Проф. др Олга Живановић  
Клиника за психијатрију, Клинички центар Нови Сад, Медицински факултет у Новом Саду

Проф. др Александар Дамјановић  
Клиника за психијатрију КЦС, Медицински факултет у Београду

Проф. др Владимир Дилигенски  
Болница за психијатрију, Клиничко-болнички центар “Др Драгиша Мишовић-Дедиње, Интернационални факултет, Суботица, Србија

Доц. др Савета Драганић-Гајић  
Институт за ментално здравље, Медицински факултет у Београду

Доц. др Срђан Миловановић  
Клиника за психијатрију КЦС, Медицински факултет у Београду

Доц. др Милица Пејовић-Милованчевић  
Институт за ментално здравље, Медицински факултет у Београду

Асист. др Оливера Вуковић  
Институт за ментално здравље, Медицински факултет у Београду

Прим. др Богданка Чабак  
Дом здравља Звездара, Београд

Др Јасмина Грозданов, др сци мед.  
Институт за јавно здравље „Др Милан Јовановић Батут“

Др Албина Станојевић, мр сци мед.  
Специјална психијатријска болница Горња Топоница, Ниш

### **Рецензенти**

Проф. др Светлана Дрезгић  
Клиника за психијатрију, Клинички центар Нови Сад, Медицински факултет у Новом Саду

Проф. др Грозданко Грбеша  
Клиника за заштиту менталног здравља, Клинички центар Ниш, Медицински факултет у Нишу

Доц. др Татјана Вуловић  
Психијатријска клиника, Клиничко-болнички центар Крагујевац, Медицински факултет у Крагујевцу

## КЛАСИФИКАЦИЈА ПРЕПОРУКА

Овај водич заснован је на доказима са циљем да помогне лекарима у доношењу одлуке о одговарајућој здравственој заштити. Свака препорука, дата у водичу, степенована је римским бројевима (I, II, III) у зависности од тога који ниво доказа је послужио за класификацију доказа.

Критеријуми за ниво доказа:

A. Докази из најмање две рандомизоване студије са адекватном величином узорка, углавном плацебом контролисане и/или мета анализа са ниским лажно позитивним и/или негативним грешкама (висока поузданост студија).

B. Докази из најмање једне рандомизоване студије са адекватном величином узорка, и/или мета анализа са високо лажно позитивним и/или негативним грешкама (ниска поузданост студије).

Ц. Докази из нерандомизованих, контролисаних проспективних студија или студија случаја или високо квалитетних ретроспективних студија.

Д. Консензус експерата.

Степен препоруке

I Третман 1. реда - ниво доказа A или B

II Третман 2. реда - ниво доказа Ц

III Третман 3. реда - ниво доказа Д

## ИЗЈАВА О НАМЕНИ

Водич који је пред Вама односи се на препоруке за адекватно лечење и збрињавање особа свих узраста са примарном дијагнозом схизофреније. Водич се ослања на избор најбољих истраживачких доказа на данашњем нивоу знања и даје предлоге за лечење који су примењиви за највећи број особа са схизофренијом. Предлози за лечење овде су дати на основу резултата и анализа – „доказа“ великог броја рандомизованих контролисаних студија, већине савремених међународних водича, натуралистичких клиничких истраживања и на основу искустава из свакодневне праксе. „Међутим, статистички сигнификантна разлика није увек једнака клинички значајној разлици, нити су докази добијени у истраживањима једини ослонац у разматрању и доношењу одлуке о третману“ (1).

Као ни претходни Водич о депресији који је 2011. године припремила Радна група сличног састава као ова, ни овај Водич није писан са намером да замени стручност/знање, клиничко просуђивање и искуство психијатара и лекара на свим нивоима заштите здравља. Свака особа са схизофренијом, као и са било којим другим ментални поремећајем јединствена је личност и план третмана увек треба индивидуализовати и прилагодити личности. Водич не „прескаче“ индивидуалну одговорност лекара да донесе адекватну одлуку о лечењу у сарадњи са оболелом особом и људима који о њој брину у посебним животним околностима те особе, али наглашава да та одговорност мора бити заснована на принципима добре клиничке праксе.

## САДРЖАЈ

|   |    |
|---|----|
| 1. Увод.....  | 7  |
| 2. Схизофренија као јавно здравствени проблем.....                            | 7  |
| 3. Основни принципи лечења.....   | 8  |
| 3.1. Ток и прогноза поремећаја.....   | 8  |
| 3.2. Евалуација – иницијално и током лечења.....                              | 10 |
| 3.3. Циљеви лечења и формулисање терапијског плана.....                       | 12 |
| 3.4. Општи принципи прописивања антипсихотика.....                            | 13 |
| 3.5. Посебне препоруке у лечењу.....  | 14 |
| 4. Фармакотерапија схизофреније одраслих.....                                 | 17 |
| 4.1. Избор иницијалног третмана.....  | 17 |
| 4.1.1. Евалуација одговора на терапију.....                                   | 18 |
| 4.2. Терапија акутне фазе.....  | 18 |
| 4.2.1. Типови антипсихотика.....  | 18 |
| 4.2.2. Дозирање и трајање третмана.....                                       | 25 |
| 4.3. Терапија одржавања и превенција релапса.....                             | 27 |
| 4.3.1. Дугоделујуће и депо форме.....   | 27 |
| 5. Нежељени ефекти антипсихотика.....   | 29 |
| 5.1. Екстрапирамидални синдром (ЕПС).....                                     | 30 |
| 5.1.1. Дистонична реакција.....   | 30 |
| 5.1.2. Акатизија.....   | 30 |
| 5.1.3. Паркинсонизам.....   | 30 |
| 5.1.4. Тардивне дискинезије (ТД).....   | 31 |
| 5.2. Малигни неуролептички синдром (МНС).....                                 | 31 |
| 5.3. Гастроинтестинални нежељени ефекти.....                                  | 31 |
| 5.4. Уринарни нежељени ефекти.....  | 32 |
| 5.5. Метаболичке промене.....   | 32 |
| 5.6. Ендокринолошке нежељене појаве.....                                      | 32 |
| 5.7. Сексуална сфера.....   | 32 |
| 5.8. Кардиоваскуларне нежељене појаве.....                                    | 33 |
| 5.9. Хематолошке нежељене појаве.....   | 34 |
| 5.10. Дерматолошке нежељене појаве.....                                       | 34 |
| 6. Стратегије третмана у случају изостанка повољног терапијског одговора..... | 34 |
| 6.1. Стратегије преласка са једног лека на други.....                         | 36 |
| 6.2. Комбиновање антипсихотика.....   | 36 |
| 6.3. Стратегије аугментације.....   | 37 |
| 6.4. Електроконвулзивна терапија (ЕКТ).....                                   | 38 |
| 6.5. Комбиновање са психотерапијом.....                                       | 38 |
| 7. Психотерапијске и психосоцијалне интервенције.....                         | 38 |
| 7.1. Врсте психотерапијских и психосоцијалних интервенција.....               | 39 |
| 7.1.1. Арт терапија.....  | 39 |
| 7.1.2. Когнитивно бихејвиорална терапија (КБТ).....                           | 39 |
| 7.1.3. Саветовање и супортивна психотерапија.....                             | 39 |
| 7.1.4. Породична психотерапија.....   | 39 |
| 7.1.5. Психоедукација.....  | 40 |
| 7.1.6. Тренинг социјалних вештина.....  | 40 |
| 7.1.7. „Групе самопомоћи“ и удружења.....                                     | 40 |

|  |    |
|--|----|
| 7.2. Препоруке за све психотерапијске третмане .....                               | 40 |
| 8. Третман шизофреније код деце и адолесцената .....                               | 40 |
| 8.1. Упозоравајући симптоми шизофреније код деце и младих .....                    | 41 |
| 8.2 Прогноза, ток и опоравак .....   | 41 |
| 8.3 Соматско здравље и шизофренија код деце и младих.....                          | 42 |
| 8.4 Разлике између дечје/адолесцентне шизофреније и шизофреније одраслих.....      | 42 |
| 8.5. Интервенције .....  | 42 |
| 8.5.1. Фармакотерапија шизофреније деце и адолесцената .....                       | 42 |
| 8.5.2. Психосоцијалне интервенције.....  | 44 |
| 8.5.3. Дијетески препарати.....  | 44 |
| 8.6. Кораци у поступању .....  | 44 |
| 8.7. Третман после психотичне епизоде .....  | 46 |
| 8.8. Интервенције код деце и младих који нису адекватно реаговали на третман ..... | 46 |
| 9. Третман шизофреније у трудноћи.....   | 47 |
| 10. Нивои здравствене заштите у третману шизофреније.....                          | 48 |
| Литература .....   | 51 |

## 1. Увод

„The psychopathology of schizophrenia is one of the most intriguing, since it permits a many-sided insight into the workings of the diseased as well as the healthy psyche” (Eugen Bleuler)

Схизофренија је хроничан и тежак који у највећој мери «осиромашује» оболелу особу када је реч о менталним поремећајима. Болест се јавља у 1% опште популације, убраја се у десет водећих узрока инвалидности у свету у популацији између 15 и 44 година старости, тако да се јавља најчешће управо у периоду када се очекује највећи лични развој и продуктивност појединца. Схизофренија утиче не само на оболелу особу и њену свеукупну функционалност, већ и на породице оболелих као и на целокупно друштво. Нажалост, схизофренија и данас често дефинише особу а не описује болест, тако да стигма представља и даље озбиљан проблем, независно од културе и историјског периода.

Потенцијални узроци схизофреније недовољно су јасни и не постоји један узрочник, већ је схизофренија последица комплексне интеракције гена, биолошких, психолошких и социјалних фактора. Схизофренију карактерише врло широк дијапазон симптома који могу бити толико различити да покривају цео спектар људских осећања, понашања и мишљења. Овакав дисперзитет симптоматологије, удружен са изазовима које представља покушај дефинисања њихове биолошке основе, чини схизофренију фасцинантним и за већину лекара и истраживача изазовним поремећајем.

Савремена психијатрија у потрази је за проналажењем интегрисаних модела решења за проблеме менталног здравља и менталних поремећаја. Препоручују се свеобухватни модели који подразумевају рано откривање, бољи приступ, негу, праћење и третман оболелих. Нова истраживања трагају за могућим узроцима али и новим терапијским модалитетима у лечењу схизофреније. У наредним годинама један од највећих изазова биће интеграција утицаја генетских фактора, фактора развоја и утицаја средине, што би требало да доведе и до нове таксономије схизофреније.

Третман особа оболелих од схизофреније треба персонализовати и оптимизовати, уз подстицање значаја превентивног приступа заснованог на разумевању и откривању индивидуалних ризика, уз креирање безбедних и ефикасних интервенција. Уз то, у склопу свеобухватног третмана и приступа особама оболелим од схизофреније, неопходно је и креирати политику социјалне инклузије, подршке породицама оболелих, као и континуитет заштите како би се обезбедио контекст који пружа највеће могућности за опоравак, бољи квалитет живота и развој здравих потенцијала личности који постоје код свих пацијената и који могу да допринесу укупном социјалном капиталу. То се може остварити у терапијском односу са пацијентом који је исцељујући – циљ сваке терапије, како је говорио Карл Густав Јунг је да пробуди архетипског исцелитеља који постоји у свакој личности. Циљ лекара и свих сарадника који су посветили највећи део својих живота психијатрији, најплеменитијој од свих медицинских дисциплина треба да буде и смањење стигме која прати менталне поремећаје. Чувена је Пикасова реченица: «Када се приђе довољно близу, нико није нормалан». Ми бисмо обрнули ту тврдњу - када се приђе довољно близу сваком се може помоћи да постане «нормалан».

## 2. Схизофренија као јавно здравствени проблем

Према 10. ревизији Међународне класификације болести (МКБ-10) схизофренија је означена као F20, а разликује се више њених облика (F20.0–F20.9). Схизофренија је ментални поремећај хроничног тока са погоршањима и ремисијама који доводи до

социјалне и радне онеспособљености, што је чини болешћу од великог јавноздравственог значаја, јер представља оптерећење како за породицу пацијента, тако и за друштвену заједницу (и у економском погледу). Светска здравствена организација (СЗО) означила је схизофренију као једну од десет најчешћих болести које доприносе укупном оптерећењу болести светске популације (The Global Burden of Disease) (2).

У свету схизофренија погађа 24 милиона људи, а 7 од 1.000 становника одрасле популације. Стопа инциденције у протеклих педесет година не показује значајне промене и износи 3 оболела на 10.000 становника. И поред тога што је инциденција ниска, преваленција је висока због хроничитета који карактерише саму болест. Схизофренија је болест која се лечи, а лечење је делотворније у почетној фази болести. Више од 50% особа оболелих од схизофреније не добија одговарајуће лечење и негу (3). У Србији, у периоду 2007–2010. године, учешће Душевних поремећаја и премећаја понашања у морбидитету регистрованом у примарној здравственој заштити код одраслог становништва (20 и више година старости) у укупном броју регистрованих дијагноза кретао се око 5%, да би 2011. године било забележено 6,02%. У 2011. години, у оквиру поменуте групе, регистровано је 31.149 дијагноза подргрупе Схизофренија, схизотиопски поремећаји, суманути поремећаји (F20-F29) или 5,4 дијагнозе на 1000 одраслих становника. У истој години, у популацији од 7 до 19 година забележено је 365 дијагноза F20-F29 или 0,4 дијагнозе на 1000 деце узраста 7 до 19 година (4). Овај податак, иако се не односи искључиво на схизофренију, потврђује чињеницу да је појава ове болести у дечијем узрасту много ређа него у популацији одраслих

Подаци о болничком морбидитету у Србији, у периоду 2007-2011. године, показују да је број особа са дијагнозама душевних поремећаја и поремећаја понашања које су биле лечене на психијатријским одељењима болница за краткотрајну хоспитализацију и у специјалним психијатријским болницама бележио пораст, од 31.804 у 2007. до 36.967 у 2011. години **Error! Bookmark not defined.** У посматраном периоду, број хоспитализованих само са дијагнозом схизофреније (F20.0–F20.9) такође је повећан са 4.434 у 2007. години на 5.152 у 2011. години или за 16%.

До пре неколико деценија здравствена заштита оболелих од схизофреније углавном се спроводила у великим болницама у којима је већина пацијената проводила многе године, да би данас било општеприхваћено мишљење да пружање широког спектра услуга у заједници представља најбољи начин помоћи највећем броју оболелих од ове болести.

Права мера пружених услуга између примарне здравствене заштите и оне која се обезбеђује на секундарном и терцијарном нивоу, као и укључивање различитих професионалаца и друштвених мрежа, као и обезбеђење финансирања умногоме зависе, пре свега од локалних услова, односно услова заједнице.

Једно је сигурно, ниједна служба, чак и она која нуди најсавременије методе лечења оболелих од схизофреније неће бити успешна уколико изостану напори јавноздравствених посленика да путем едукације становништва утичу на смањење стигме са којом су оболели суочени, а због које и они и њихове породице трпе велико оптерећење.

### **3. Основни принципи лечења**

#### **3.1. Ток и прогноза поремећаја**

Схизофренија представља озбиљан али лечив поремећај (или групу поремећаја) који припада групи психотичних поремећаја и који може значајно да утиче на социјално функционисање пацијента, његове породичне релације и квалитет живота и да остави трајне и значајне последице. Једна од 100 особа из опште популације под



ризиком је да оболи. Овај ментални поремећај по правилу погађа младе особе, у касној адолесценцији или раном одраслом добу, у периоду када треба да заврше школовање, почну да раде, формирају емотивне везе и оснују породицу. Стопе обољевања сличне су код мушкараца и жена, али поремећај почиње просечно 5 година раније код особа мушког пола (5).

Схизофренија најешће почиње постепено. Јављању психотичних симптома често претходи продромални период, који се одликује поремећајима у личном и социјалном функционисању (сметње с концентрацијом и памћењем, социјално повлачење, неуобичајено понашање, губитак интересовања за свакодневна збивања, запуштање личне хигијене, смањена ефикасност на послу/у школи, напетост, раздражљивост, несаница, нова, за особу дотада неуобичајена интересовања) и траје између 2 и 5 година (6).

**Акутна фаза поремећаја** одликује се присуством позитивних симптома, суманутих мисли и халуцинација, као и дезорганизованим понашањем. Процењује се да од појаве симптома акутне фазе до почетка лечења протекне између 1 и 2 године. Дужина овог периода (трајање нелечене психозе) позитивно корелира са споријим и непотпуним опоравком, као и са повећаним ризиком од релапса током наредне две године.

За време **фазе стабилизације** (током наредних 6 месеци, уз терапију) долази до постепеног повлачења флоридних психотичних симптома. Код дела пацијената могу и даље бити присутни негативни симптоми, слични онима који су постојали током продромалног периода.

Током **стабилне фазе болести** код дела пацијената (20-30%) нема проминентног испољавања симптома акутне фазе, док су код значајног броја болесника присутни негативни и резидуални позитивни симптоми, који не варирају значајно у погледу интензитета. За време ове фазе болести могу се јавити акутне егзацербације које захтевају терапијске интервенције. Процењује се да ће у прве две године након акутне фазе болести једна половина пацијената, лечених у стандардним здравственим службама, доживети релапс који захтева рехоспитализацију, а током петогодишњег периода овај удео пење се на 4/5 . Погоршању поремећаја често претходе стресне ситуације, употреба психоактивних супстанци, непридржавање упутстава о лечењу, а симптоми који могу указати на јављање релапса укључују дисфорију, повлачење, несаницу, анксиозност, емоционалне поремећаје и благе психотичне симптоме (7).

Лонгитудинална испитивања указују да се когнитивна дисфункција код пацијената са схизофренијом јавља током првих 4 до 5 година болести, а да се по истеку овог периода не региструје значајније погоршање когнитивног функционисања. Код дела пацијената током трајања поремећаја негативни симптоми постају проминентнији (8).

Иако ток и исход схизофрених поремећаја код појединачног пацијента варирају, у истраживањима је идентификован низ карактеристика повезаних са прогнозом - показано је да са повољнијом прогнозом поремећаја позитивно корелирају: старији узраст у време јављања болести, женски пол, више образовање, запосленост, бољи социоекономски статус, живот са партнером, боља социјална поршка, боље преморбидно психосоцијално функционисање, непостојање хередитарног оптерећења за схизофренију, непостојање употребе психоактивних супстанци у анамнези, нагао почетак поремећаја, постојање позитивних и афективних симптома, као и одсуство неуроанатомских промена централног нервног система (9).

## Значај

Особе са шизофренијом су, у односу на општу популацију, чешће нежељене и неударе, и без деце, лошијег су социоекономског статуса и чешће су незапослене (до 80%). Подаци СЗО указују да шизофрени поремећаји спадају међу првих десет узрока онеспособљености у свету, а да пацијент са шизофренијом проведе преко 12 година живота онеспособљен због болести. Шизофрени поремећаји често се јављају удружено са другим психијатријским (употреба психоактивних сустанци) и непсихијатријским (кардиоваскуларни поремећаји, инфективне болести, ендокрине болести су међу најчешћим) поремећајима (10). Један од 10 пацијената са шизофренијом изврши, а сваки трећи покуша самоубиство. Очекивано трајање живота особа са шизофренијом значајно је краће у односу на општу популацију.

### **3.2. Евалуација – иницијално и током лечења**

Пре почетка лечења акутне фазе поремећаја, као и периодично током фазе стабилизације и стабилне фазе неопходна је свеобухватна процена психичког и телесног стања болесника, његовог социјалног функционисања и квалитета живота. За потпуније разумевање испољавања поремећаја, као и процену социјалног функционисања, често су неопходни хетеронамнестички подаци (од чланова породице, блиских особа, других здравствених радника и сарадника). Потребно је и циљано постављање специфичних питања, јер пацијенти спонтано не износе тегобе. Полуструктурирани интервјуи могу олакшати примену дијагностичких критеријума, али и помоћи да се не превиде значајни подаци. Примена скала клиничке процене може помоћи да се квантификује тежина симптома (Кратка скала за психијатријску процену - BPRS, Скала за процену позитивног и негативног синдрома шизофреније - PANSS), присуство и тежина нежељених ефеката терапије (Скала абнормалних невољних покрета - AIMS, Скала за процену Паркинсонове болести, Скала акатизије, Скала за процену тардивне дискинезије, Симпсон-Ангусова скала процене нежељених екстрапирамидних дејстава), тежина болести (скала Општег клиничког утиска - CGI), и олакшати праћење тока поремећаја и реаговања на примењене методе лечења.

Детаљна евалуација омогућиће да се постави дијагноза шизофреније, начини диференцијална дијагноза у односу на друге психијатријске поремећаје који се испољавају психотичним симптомима, као и да се искључе телесне болести код којих се могу јављати психотични симптоми.

Евалуација треба да обухвати следеће:

- Ауто- и хетеронамнестичке податке - општа психијатријска анамнеза и подаци везани за јављање шизофрених поремећаја.
- Податке о ранијим (телесним) болестима и лечењу.
- Процењивање психопатологије: а) позитивни симптоми: сумануте мисли и халуцинације; б) негативни симптоми: заравњен афекат, сиромаштво мисли и хипобулија/абулија; ц) дезорганизација: поремећаји мишљења, неадекватан афекат, дезорганизовано понашање; д)
- афективни симптоми: анксиозност, депресивност, посебно у контексту психотичних симптома; суицидне мисли или понашање, агресивност, импулсивност.
- Време првог јављања или егзарцербације симптома – контекст и могући преципитирајући фактори.

- Употреба психоактивних супстанци – везано за почетак или одржавање симптома.
- Актуелне околности – становање, материјално стање, социјална подршка, учествовање у свакодневним активностима, функционисање у школи/на послу.
- Телесни преглед.
- Неуролошки преглед.
- Лабораторијска испитивања укључујући токсиколошка која треба да укључе ККС, електролите, ШУК, показатеље функције јетре, бубрега и штитне жлезде, липидни статус, серолошке пробе за ХИВ, хепатитис и сифилис (уколико је индиковано), ниво  $\beta$ HCG код жена у генеративном периоду, концентрације психофармака у крви (уколико је индиковано).
- ЕКГ.
- СТ или MRI мозга код примоманифестација, нејасних клиничких слика, или уколико је клинички индиковано; ЕЕГ.
- Неуропсихолошко испитивање – није неопходно за постављање дијагнозе, али може бити корисно током праћења пацијента након стабилизације (процењивање когнитивног дефицита важно је за формулисање плана лечења).

**Табела 1. Евалуација у појединим фазама лечења**

|                                | Област   | Прва епизода    | Акутна фаза  | Стабилна фаза  |
|--------------------------------|--|-----------------|--|--|
| Психопатологија                | Позитивни симптоми   | Иницијално      | Иницијално, потом током праћења зависно од стања пацијента | Најмање једном у три месеца за адхерентне пацијенте, чешће за неадхерентне |
|                                | Негативни симптоми   |                 |  |  |
|                                | Дезорганизација  |                 |  |  |
|                                | Расположење  |                 |  |  |
|                                | Суицидалност, агресивност, импулсивност  |                 |  |  |
| Ниво функционисања             | Социјални контакти<br>Услови живота<br>Професионално функционисање   | Иницијално      | Иницијално   | Свака три месеца   |
| Употреба ПАС                   | Анамнестички<br>Токсикологија  | Иницијално      | Иницијално   | Када је клинички индиковано  |
| Когнитивно функционисање       | Неуропсихолошки тестови  | Иницијално      | Када је клинички индиковано                                | Када је клинички индиковано  |
|                                |  |                 |  |  |
| Генетски фактори               | Подаци о херeditарном оптерећењу   | Иницијално      |  | Годишње  |
| Структурне абнормалности ЦНС-а | ЦТ или МРИ   | Иницијално      | Када је клинички индиковано                                | Када је клинички индиковано  |
| Лабораторијска испитивања      | ККС, СЕ, ШУК, функција јетре и бубрега, функција штитне жлезде, за жене у генеративном периоду $\beta$ HCG | Иницијално      | Иницијално   | Када је клинички индиковано  |
| Инфективне болести             | Хепатитиси, ХИВ, Серолошке пробе за луес   | Иницијално      | Када је клинички индиковано                                | Када је клинички индиковано  |
|                                |  |                 |  |  |
| Кардиоваскуларни               | Витални параметри, ЕКГ   | Иницијално и уз | Иницијално и уз  | Када је клинички   |

| систем                           |   | промену лека  | промену лека  | индиковано   |
|----------------------------------|---|---|---|--|
| Екстрапирамидни симптоми и знаци | Дистоније, дискинезије, Паркинсонизам, Акатизија  | Иницијално, пре увођења АП, пре замене АП, или уколико се мења доза АП једном недељно | Иницијално, пре увођења АП, пре замене АП, или уколико се мења доза АП једном недељно | Свака три месеца и чешће за пацијенте са већим ризиком |
| Телесна тежина                   | БМИ, обим струка  | Иницијално, пре увођења новог АП, потом месечно првих 6 месеци                        | Иницијално, пре увођења новог АП, потом месечно првих 6 месеци                        | Свака три месеца                                       |
| Метаболизам глукозе              | ШУК, ХбА1ц  | Иницијално, пре увођења новог АП  |   | Једном годишње, чешће у случају пораста ГТ             |
| Метаболизам масти                | Липидни статус  | Иницијално, пре увођења новог АП, потом након 12 недеља, потом годишње                | Иницијално, пре увођења новог АП, потом након 12 недеља, потом годишње                | Једном годишње, раније у случају пораста ГТ            |
| Сексуална/ендокрина функција     | Анамнестички<br>Жене: менструација, либидо, галактореја<br><br>Мушкарци: либидо, еректилна и ејакулаторна функција<br>Ниво ПРЛ ако је индиковано клинички | Иницијално  | Након увођења новог АП месечно током 3 месеца   | Годишње  |

АП – антипсихотици.

### 3.3. Циљеви лечења и формулисање терапијског плана

Основни циљеви у лечењу шизофреније су да се смањи број, трајање и тежина епизода поремећаја, редукује укупни морбидитет и морталитет, и у што већој мери побољша социјално функционисање, независност и квалитет живота. Зато је предуслов за лечење што потпуније разумевање пацијента, његових потреба и циљева, начина на који превладава конфликти и ресурса. Сви они који су укључени у збрињавање пацијента треба што боље да разумеју биолошке, персоналне, социјалне и културолошке факторе који су важни за опоравак пацијента.

Важно је да се у процес лечења укључи пацијент, оствари сарадња са члановима породице, обезбеди добра координација између институција које су укључене у збрињавање пацијента и у што већој мери олакша приступ пацијента овим установама.

Након иницијалне процене формулише се терапијски план. Циљеви и стратегије у лечењу зависе од фазе поремећаја и тежине болести; одлучује се о модалитету и врсти третмана, и о месту где ће се лечење започети. Терапијски план разматра се кроз различите фазе у лечењу.

**Акутна фаза поремећаја** одређена је присуством акутне психотичне епизоде која може трајати од неколико недеља до неколико месеци. Најважнији циљеви ове фазе лечења су: да се постави адекватна дијагноза, начини краткорочни и дугорочни терапијски план, да се успостави терапијски савез са пацијентом и члановима породице, спречи ауто- или хетероагресија, успостави контрола понашања, ублажи интензитет психопатолошких феномена, утврде фактори који су могли допринети јављању акутне епизоде, што пре постигне најбољи могући ниво функционисања и обезбеди праћење пацијента. Неопходно је са пацијентом што пре успоставити релацију засновану на узајамном поштовању и поверењу и укључити га у процес лечења. Важно је пацијенту пружити информацију о природи поремећаја и начинима лечења, као и о жељеним и нежељеним ефектима лекова. Клиничар треба да има на уму

да способност пацијента да прихвати ове информације може варирати у односу на његове когнитивне капацитете, степен прихватања/неприхватања болести, као и од напора које је лекар уложио да са пацијентом и њему блиским особама оствари однос сарадње.

У акутној фази лечења основ терапије представљају фармаколошке и друге биолошке методе лечења због чега је потребно што пре почети са антипсихотичном терапијом. Уколико пацијент у акутној психотичној епизоди представља опасност по себе и друге, са терапијом се, имајући у виду релативну безбедност антипсихотичних лекова, може почети и пре него што се заврши комплетна евалуација, коју ће клиничар начинити чим стање пацијента то дозволи.

Психосоцијалне интервенције у овој фази лечења имају за циљ да редукују стрес, кроз једноставну, јасну и кохерентну комуникацију, да очекивања у односу на пацијента не буду превисока, а да његово окружење буде структурисано, предвидљиво и толерантно. Однос психијатра и других чланова тима треба да буде супортативан.

Хоспитализација је индикована уколико се процени да пацијент представља претњу по себе или друге, уколико није у стању да води рачуна о себи, уколико је потребно континуирано праћење, као и ако постоје други психијатријски или медицински проблеми чије присуство амбулантно лечење чини небезбедним или неефикасним.

**Фаза стабилизације** најчешће траје до 6 месеци. Током ове фазе даље се прати симптоматски и функционални опоравак; иако лечење не доводи обавезно до повлачења свих симптома важно је забележити побољшања. Степен у којем након акутне фазе перзистирају позитивни, негативни и когнитивни симптоми важан је предиктор лошијег функционалног опоравка (11,12).

Циљ ове фазе је да се консолидује побољшање, у што већој мери смањи ризик од релапса, олакша адаптација пацијента на живот у заједници и промовише процес опоравка. Индиковано је наставити фармакотерапију која је довела до побољшања стања пацијента. Потребно је пажљиво пратити јављање нежељених ефеката (који су могли бити присутни и у акутној фази лечења) и уколико је потребно кориговати терапију да би се смањио ризик од јављања нежељених ефеката и следствене неадхеренце и релапса.

**Стабилна фаза** лечења и рехабилитације траје месецима или годинама. Циљеви ове фазе су да се одржи контрола или ремисија симптома, да се погоршања симптома/релапси ефикасно лече, да се даље прате (и уколико се појаве збрињавају) нежељени ефекти лекова, као и да се постигне најбољи могући ниво психосоцијалног функционисања и квалитета живота. За већину пацијената у стабилној фази психосоцијалне интервенције представљају корисну допуну психофармаколошким интервенцијама.

#### **3.4. Општи принципи прописивања антипсихотика**

Антипсихотике би требало примењивати у најмањим ефикасним дозама. Дозу треба постепено повећавати до најмање ефикасне, а наредно повећавање дозе требало би да следи након две недеље уколико је процењено да нема адекватног одговора на терапију (или је одговор минималан). Код највећег броја пацијената препоручује се употреба једног антипсихотика, осим у изузетним околностима (аугментација). Комбинације антипсихотика могу се применити уколико је недвосмислено показано да је изостанак на примену монотерапије (укључујући клозапин) изостао, а тада је потребно евалуирати ефекат комбинације антипсихотика на циљне симптоме. Одговор на терапију најбоље је процењивати и документовати скалама процењивања.

Дозе антипсихотика у терапији одржавања треба да буду оне које су биле ефикасне у акутној фази. Не постоје недвосмислени докази да су високе дозе антипсихотика (више од 600 мг еквивалента хлорпромазина) ефикасније у превенирању релапса него стандардне дозе. Када је реч о терапији прве епизоде схизофреније дозе ефикасне у превенцији релапса могле би бити ниже него код пацијената са мултиплим епизодама болести.

Треба имати у виду да током акутне фазе лечења значајан број пацијената (поготово уколико примају класичне антипсихотике) добијају веће дозе лека него што је неопходно. Дугорочно посматрано, потребно је ускладити делотворност терапије и јављање нежељених ефеката. Показано је да су ниже дозе антипсихотика (на пример испод 8мг халоперидола или еквивалента) биле повезане са мање нежељених ефеката, бољим субјективним стањем и бољом адаптацијом у заједници. Насупрот наведеном, примена веома ниских доза била је повезана са повећаним ризиком од релапса. За сада нема података који би подржавали примену доза нижих од стандардних током лечења атипичним антипсихотикама.

### **3.5. Посебне препоруке у лечењу**

#### **Прва епизода**

У лечењу прве епизоде схизофреније антипсихотике треба уводити веома опрезно, због већег ризика од јављања екстрапирамидних симптома, примењујући најниже ефикасне дозе лекова (ниже дозе у стандардном опсегу дозирања). Избор лека – антипсихотика прве или друге генерације – за појединачног пацијента зависиће од његовог психичког и телесног стања, а посебну пажњу треба поклонити потенцијалним нежељеним ефектима. Имајући у виду мањи ризик од јављања екстрапирамидних симптома препоручује се примена антипсихотика друге генерације у лечењу прве епизоде схизофреније. Прописивање антипсихотика прве генерације изискује пажљиво праћење евентуалног јављања екстрапирамидних симптома.

#### **Мултипле епизоде – релапси**

Антипсихотици прве и друге генерације имају своје место у лечењу акутних епизода схизофреније. Избор лека зависиће од ранијег искуства пацијента у погледу одговора на терапију, нежељених ефеката, планираног начина апликације лека, пацијентовог избора у погледу врсте лека, присуства коморбидних стања, као и потенцијалних интеракција са другим прописаним лековима. Брзина титрације дозе до терапијске зависиће од подношења лека. Брзо повећавање доза као и примена високих доза антипсихотика нису се показале ефикаснијим од примене стандардних, али су повезане са већим ризиком од јављања нежељених ефеката. Уколико се јави релапс треба размотрити чиниоце који су могли допринети његовом јављању, као што су: изостанак адхеренце, употреба психоактивних супстанци и стресни животни догађаји. Треба, међутим, имати у виду да релапси могу бити и део природног тока болести.

#### **Изостанак одговора на терапију – терапорезистентна схизофренија**

Изостанак одговора на терапију дефинише се као ситуација у којој значајно побољшање у погледу психопатологије и/или других циљних симптома није постигнуто упркос лечењу са два антипсихотика различитих класа, од који је бар један антипсихотик друге генерације, применом препоручених терапијских доза, током периода од најмање 2-8 недеља за сваки лек. Током процењивања изостанка или парцијалног одговора на терапију важно је евалуирати присуство позитивних и негативних симптома, когнитивну дисфункцију са значајним когнитивним оштећењем,

бизарно понашање, афективне симптоме, социјално функционисање и лош квалитет живота. Важно је проверити адхеренцу.

Код пацијената са терапорезистентном схизофренијом лек избора је клозапин. Уколико нема могућности за примену клозапина алтернативе су: други антипсихотик друге генерације, аугментација (у зависности од симптоматологије – антидепресивима, стабилизаторима расположења), комбинације антипсихотика и електроконвулзивна терапија. За примену ових стратегија у литератури постоје ограничени докази.

### **Негативни симптоми**

У лечењу схизофреније од посебног је значаја разликовање примарних и секундарних негативних симптома. Примарни се сматрају језгровним симптомима схизофреније, а секундарни могу бити: последица позитивних симптома (на пример социјално повлачење у склопу параноидних идеја), неуролошких нежељених ефеката (брадикинезија, хипомимија), депресивних симптома (постпсихотична депресија) или фактора из околине (социјална депривација). Јасно је да је најбољи приступ у лечењу негативних симптома лечење релевантног узрока. Када је реч о лечењу негативних симптома подаци из литературе упућују да:

- Што се раније ефикасно лечи схизофрени поремећај, мања је вероватноћа да ће се, током времена, развијати негативни симптоми.
- Антипсихотици прве генерације имају умерен ефекат у лечењу примарних негативних симптома, али могу изазвати секундарне (прописивање у високим дозама).
- Иако је у истраживањима показано да су поједини антипсихотици друге генерације супериорни у односу на неке антипсихотике прве генерације у лечењу негативних симптома, ове разлике су мале (13,14). Показано је, на пример, да је амисулпирид ефикасан у лечењу негативних симптома, али у другим испитивањима показало се да није ефикаснији од халоперидола (15). Новија рандомизована контролисана истраживања (рађена са малим узорцима пацијената) упућују на ефикасност кветиапина, оланзапина, зипрасидона и амисулпирида (16).
- У серуму пацијената са примарном негативним симптомима утврђени су ниски нивои фолата и глицина.

### **Колико траје лечење?**

Дуготрајно лечење неопходно је свим пацијентима оболелим од схизофреније. Уколико је одређен терапијски режим довео до побољшања препоручује се да се са истом терапијом настави у наредних 6 месеци, током фазе стабилизације. Ако се током овог периода јаве нежељени ефекти терапија се коригује. Прерано смањење дозе лека може допринети поновном јављању симптома или појави релапса.

Примена антипсихотика значајно смањује ризик од релапса, тако да се препоручује да се са терапијом настави најмање 1-2 године након прве епизоде поремећаја, током 2-5 година након једног релапса, а преко 5 година (можда и доживотно) код пацијената који су имали више епизода.

### **Профилактика прве епизоде**

У плацебо контролисаној студији (17) показано је да ће, без профилактичке терапије, 57% пацијената са првом епизодом схизофреније током једне године доживети релапс. Ризик од релапса након 1-2 године уз антипсихотичну терапију остаје

висок (ризик се процењује на 10-15% месечно) али је података из истраживања мање . Иако се данас највећи број аутора слаже да након прве епизоде схизофреније лечење треба наставити током најмање 1-2 године, показано је (18) да искључивање атипсихотичне терапије, у складу са овим консензусом, води ка стопи релапса од 80% током прве, а до 98% током друге године праћења а да искључивање терапије повећава ризик од релапса пет пута.

У свакодневној клиничкој пракси, међутим, дијагноза схизофреније ретко се поставља након прве епизоде болести. Већина лекара и/или пацијената покушаће да прекине са терапијом током прве године лечења због чега је важно да пацијенти, њима блиске особе, као и сви који учествују у збрињавању, буду у стању да препознају релапс и да у случају појаве симптома потраже помоћ.

### **Профилактика мултиплих епизода**

Навећи број пацијената који су имали једну епизоду схизофреније имаће и наредну. Са сваком следећом епизодом долази до погоршања психосоцијалног функционисања, а ово погоршање најизразитије је током прве деценије болести . Ризик од суицида највећи је током првих десет година трајања поремећаја.

Показало се да интермитентна антипсихотична терапија (увођење лека након поновне појаве симптома) нема оправдања – ток болести је код ових пацијената мање повољан, а ризик од тардивних дискинезија је већи.

### **(Да ли) Како и када престати са лечењем?**

Одлука о прекидању антипсихотичне терапије захтева пажљиву анализу користи и штете за сваког пацијента. Укидање антипсихотика након дуготрајне терапије мора бити постепено а стање пацијента мора се помно пратити. Стопе релапса након наглог укидања лека у току првих 6 месеци двоструко су веће, него оне које се виђају током постепеног смањивања дозе лека. Код дела пацијената се, након наглог прекидања терапије, могу јавити симптоми дисконтинуације (главобоља, мучнина, несаница) (19).

Када се разматра укидање антипсихотика, треба имати у виду следеће факторе: Да ли су се сви симптоми повукли? Током ког периода? (не морају се разматрати дуго присутни симптоми који не доводе до дистреса и нису реаговали на примену антипсихотицима).

- Колико су озбиљни нежељени ефекти? (екстрапирамидни симптоми, тардивна дискинезија, гојазност, метаболички синдром).
- Какав је био ранији ток болести? Размотрити: брзину јављања симптома, трајање и тежину ранијих епизода, и да ли је током ранијих епизода пацијент био опасан по себе и друге.
- Да ли је раније покушавано са редукцијом доза, и уколико јесте, какав је био исход?
- Какве су актуелне социјалне околности у којима се пацијент налази? Да ли се ради о релативно стабилном периоду или се могу предвидети психосоцијални стресори?
- Какве су социјалне последице потенцијалног релапса? Да ли је, на пример, пацијент једини који обезбеђује приходе у породици?
- Да ли је пацијент (или блиска особа) у стању да примети симптоме, и уколико јесте, хоће ли потражити помоћ ако се симптоми јаве?

### **Шта сваки пацијент треба да зна?**

- Антипсихотици не доводе до „излечења“ схизофреније. Они „лече“ симптоме, баш као што инсулин лечи шећерну болест.



- Дуготрајано лечење је неопходно да би се спречила поновна појава болести.
- Психоедукација, тренинг социјалних вештина и когнитивно-бихејвиорална терапија повећавају вероватноћу да стање остане добро.
- На располагању су бројни антипсихотици. Различити лекови одговарају различитим пацијентима. О нежељеним ефектима лекова увек треба разговарати, да би се пронашао лек који ће пацијент најбоље подносити.
- Антипсихотици се не би смели искључити нагло.

#### 4. Фармакотерапија схизофреније одраслих

Антипсихотици су лекови избора у третману схизофреније, још од 50-их година XX века. Препорука је да се што пре започне са њиховом применом, најмање из два разлога. Прво, одлагање третмана удружено је са дистресом, а друго дужина трајања нелечене психозе директно утиче на исход третмана. Поред тога што су од велике користи у третману акутне епизоде, антипсихотици имају значајну улогу у терапији одржавања јер превенирају релапс, било да се користе у пероралној или дугоделујућој („депо“) форми.

##### 4.1. Избор иницијалног третмана

Ефикасност појединих антипсихотика прве и друге генерације је подједнака, а одабир је умногоме заснован на следећем: 1) историја претходног повољног одговора на одређени АП; 2) коморбидно психијатријско обољење (нпр. зависност од психоактивних супстанци) и конкомитантно соматско обољење због којег се одређени АП може знатно лошије подносити; 3) подношљивост, тј. одсуство нежељених ефеката током претходне примене АП; 4) профил нежељених ефеката (тј. седација, екстрапирамидни синдром (ЕПС), метаболички синдром); 5) фармакокинетске особине АП (нпр. полувреме живота, дејство на цитохром Р450 изоензиме); 6) примена конкомитантне медијације која може фармакокинетски и фармакодинамски интерреаговати с ординираним АП; 7) ниска леталност приликом предозирања; 8) доступност, тј. цена, уз место на позитивној листи лекова.

Пошто је је схизофренија сложена болест душе и тела, први и најважнији корак је придобити болесника да започне са узимањем адекватне антипсихотичне терапије. Нажалост, неретко се са лечењем не започиње благовремено, између осталог због природе болести и недостатка увида у болест. Што пре се започне са применом антипсихотика, вероватноћа повољног терапијског одговора и заустављања схизофреног процеса је већа. Стога су у многим земљама актуелни пројекти који су усмерени на рано откривање и лечење схизофреније, као што је то, на пример, ТИПС (Early Treatment and Identification of Psychosis Study) у Норвешкој (20).

Избор иницијалног третмана приказан је у табели 2.

**Табела 2. Избор иницијалног третмана**

| Карактеристике пацијента                                 | Антипсихотици II генерације | Клозапин | Антипсихотици I генерације | Дугоделујући антипсихотици |
|--|-----------------------------|----------|----------------------------|----------------------------|
| Прва епизода   | Да                          | -        | -                          | Да                         |
| Суицидалне мисли или понашање                            | -                           | Да       | -                          | Да                         |
| Хостилност или агресивно понашање                        | -                           | Да       | -                          | Да                         |
| Податак о појави ЕПС током претходне примене АП          | Да, изузев рисперидона      | -        | -                          | -                          |
| Тардивна дискинезија                                     | Да                          | Да       | -                          | -                          |
| Податак о хиперпролактинемiji током претходне примене АП | Да, изузев рисперидона или  | -        | -                          | -                          |

|   |                       |   |   |   |
|---|-----------------------|---|---|---|
|   | палиперидона          |   |   |   |
| Податак о појави метаболичког синдрома током претходне примене АП | Сви изузев оланзапина | - | - | - |

За већину пацијената антипсихотици II генерације су лекови првог избора. Изузетак је клозапин чију примену треба ограничити на пацијенте који нису реаговали на друге третмане (код терапо-резистентних пацијената), осим код особа са дијагнозом шизофреније који су под суицидалним ризиком, када је клозапин прва линија избора (21).

#### 4.1.1. Евалуација одговора на терапију

Терапијски циљ је постизање ремисије и потпуни повратак пацијента на базични ниво функционисања. Ремисија се дефинише на основу значајне редукције на осам кључних ајтема Скале за процену позитивних и негативних симптома у шизофренији (PANSS): 1) сумануте идеје; 2) необичан мисаони садржај; 3) халуцинаторно понашање; 4) концептуална дезорганизација; 5) маниризми, 6) снижен афекат, 7) пасивност/социјално повлачење, 8) губитак спонтаности. Скор на свим наведеним ајтемима PANSS-а треба да буде три или мањи. Тих осам ајтема усклађени су са дијагностичким критеријумима за шизофренију према МКБ-10 (сумануте идеје, халуцинације, инкоherentан говор, кататоно понашање, негативни симптоми, губитак интересовања/социјално повлачење) и DSM-IV (сумануте идеје, халуцинације, дезорганизован говор, кататоно понашање, негативни симптоми). Поред тога, неопходно је да буде задовољен и временски критеријум: минимални интензитет симптома треба да се одржава најмање шест месеци од успостављања ремисије (22).

Да бисмо проценили ефикасност изабраног антипсихотика, потребно је применити лек према принципима адекватног терапијског покушаја који се дефинише као доза лека, у препоручљивом распону терапијске дозе, примењена у уобичајеном временском периоду од 6 до 8 недеља. Уколико након наведеног периода примене АП изостане терапијски одговор неопходна је промена лека. Изузетак је процена ефикасности клозапина, која се може продужити и на временски период од 3 до 6 месеци. Субдозирање антипсихотика узрокује недовољан терапијски одговор и изостанак потпуне ремисије, док су превремени престанак узимања антипсихотика и превелико смањење дозе најчешћи узроци релапса симптома и рецидива болести.

Уколико је одговор на примењену терапију недовољан неопходна је модификација терапијског протокола на основу поновне процене следећих фактора: 1) дијагноза (критичка процена адекватности дијагнозе); 2) присуство коморбидних и кокомитантних обољења; 3) комплијантност и квалитет терапијског савеза; 4) фармакокинетски фактори који утичу на процену оптималне дозе АП; 5) нежељени ефекти примењеног АП и 6) психосоцијални фактори.

## 4.2. Терапија акутне фазе

### 4.2.1. Типови антипсихотика

Антипсихотици представљају хемијски разнородну групу једињења. Актуелно се на тржишту налази велики број антипсихотика који се деле се на антипсихотике прве и друге генерације. Ова подела извршена је на основу присуства (одсуства) екстрапирамидалне симптоматологије али и на основу других аспеката лека (рецепторски профил, неурофизиолошки ефекти, ефекти на бихевиоралним тестовима, терапијски профил и профил нежељених ефекта).

Анализа антипсихотика која следи урађена је на основу различитих међународних водича, као и, услед просторног ограничења, имајући у виду регистроване антипсихотике у Србији.

### **Антипсихотици прве генерације (класични антипсихотици)**

У Србији се налазе следећи антипсихотици прве генерације: хлорпромазин, флуфеназин, халоперидол, левомепромазин, сулпирид и цуклопентиксол.

Антипсихотици прве генерације деле се у неколико група (фенотиазини, бутирофенонин, тиоксантени, бензамиди, итд.). Фенотиазински антипсихотици имају исти основни фенотиазински прстен али се разликују према супституентима на P1 и P2 положају. Прототипски препарат алифатичних фенотиазина је хлорпромазин чија уобичајна доза је 75-300мг/дан у зависности од постигнутог одговора. Максималне дозе су и до 1 г/дан. Приликом интрамускуларне примене дозе се крећу од 25-50мг на сваких 6-8 сати. Левомепромазин се прописује у почетној дози од 25-50мг/дан у подељеним дозама. Дозе се повишавају у односу на одговор пацијента и могу се повисити и до 1 г/дневно.

У пиперазинској групи налази се један од најпрописиванијих антипсихотика прве генерације – флуфеназин. Флуфеназин се препишује у дозама од 2,5 до 25мг на дан. Дозе одржавања уобичајено се крећу од 2,5 до 15мг/дан.

Халоперидол, најпозатији антипсихотик прве генерације, спада у групу бутирофенона. Може се приметити орално, интрамускуларно или интравенски. Почетна орална доза је 1,5-3мг 2 до 3 пута дневно. У случају рефрактарних облика шизофреније могу се применити и дозе до 30мг/дан се. Доза одржавања мора бити прилагођена најмањој ефикасној дози (5-10мг/дан у зависности од постигнутог одговора). Почетна доза код старих особа треба да буде половина дозе за популацију одраслих. Приликом интрамускуларне или интравенске примене почетна доза халоперидола је 2-10мг, сваких 4-8 сати. У зависности од постигнутог одговора максимална дневна доза је 18мг.

Сулпирид је представник бензамидних антипсихотика који је контраиндикован код пацијената са порфиријом. Препоручена доза је 200-400мг/дан, два пута дневно. Максимална доза је 800мг/дан у случају претежно негативних симптома односно 2,4г/дневно у случају претежно позитивних симптома.

Тиоксантени су структурално и фармаколошки блиски фенотиазинима. Цуклопентиксол дихидрохлорид се примењује орално уз почетну дозу од 20-30мг/дан у подељеним дозама. Максимална доза је 150мг/дан. Просечна доза одржавања је, иначе, 20 до 50мг/дан.

Антипсихотици прве генерације су подједнако ефикасни у третману шизофреније (приликом примене еквивалентних доза). Међусобно се разликују по потентности и профилу нежељених ефеката. Припадници ове генерације антипсихотика имају висок афинитет према D2 допаминским рецепторима, последично сви доводе до екстрапирамидалне симптоматологије и имају значајан ризик настанка тардивне дискинезије. Сви они доводе до повишења концентрације пролактина при уобичајеним, клиничким дозама. Углавном су ефикасни у третману позитивних психотичних симптома (халуцинација, суманутих идеја, чудног и упадљивог понашања), док је њихова ефикасност у третману негативних симптома (апатија, заравњеност афекта, алогија, абулија), знатно скромнија.

Антипсихотици прве генерације имају велику терапијску ширину па су самим тим релативно сигурни приликом предозирања. Фатални исходи при предозирању углавном настају код пацијената са претходним озбиљним соматским обољењима или

приликом истовременог узимања других лекова или алкохола. Приликом предозирања респираторна депресија и хипотензија представљају највећи ризик по пацијента.

Примена ових лекова може бити орална или парентерална. Посебно популаран облик ових лекова, и за некомпљантне пацијенте третман избора, представљају тзв. дугоделујући, депо препарати који се посебно препоручују у фази одржавања.

### **Антипсихотици друге генерације (атипични антипсихотици)**

Антипсихотици друге генерације развијени су са надом да ће довести до даљег побољшања лечења пацијената са шизофренијом, посебно ефикаснијим третманом негативних симптома и одсуством екстрапирамедалних нежељених ефеката. Дуго се веровало да они имају значајне предности у односу на антипсихотике прве генерације, нпр. већу ефикасност у третману негативних и когнитивних симптома шизофреније као и већу ефикасност. Докази су, у најбољем случају, скромни. Изузетак од овога чини клозапин који је показао несумњиву предност у третману терапорезистентних пацијената. Сматра се да је глобална ефикасност осталих атипичних антипсихотика упоредива са ефикасношћу халоперидола (23). И док њихов D2/5-HT2 антагонизам доноси одређене предности у односу на класичне D2 антагонисте, ови лекови имају и јасне мане, као што су, на пример, цена и приступачност. Још један велики проблем приликом примене неких од ових лекова су нови нежељени ефекти, у првом реду метаболички ефекти: повећање телесне тежине, хипергликемија, дијабетес и дислипидемија (тзв. метаболички синдром). Ипак, дуготрајне студије показале су предност антипсихотика друге генерације у фази одржавања у односу на класичне антипсихотике (мерено смањеном стопом релапса, побољшаном социјалном реинтеграцијом и смањеном учесталосту тардивне дискинезије).

Потребно је напоменути да дозни еквиваленти постоје и за антипсихотике друге генерације. Сматра се да дозни еквиваленти за 100мг/ по дану хлорпромазина износе 2мг/дан рисперидона, 5мг/дан оланзапина, 75мг/дан кветиапина, 60мг/дан зипрасидона и 7.5мг/дан арипипразола (24). Актуелно у Србији су регистровани следећи антипсихотици друге генерације: клозапин, рисперидон, оланзапин, сертиндол, кветиапин, зипрасидон, амисулприд и палиперидон.

### **Механизам дејства**

Чињеница да је клозапин ефикасан антипсихотик који не доводи до екстрапирамедалних нежељених ефеката (који су још раније јасно повезане са блокадом допаминергичких D2 рецептора) сугерисала је постојање новог фармаколошког механизма за постизање антипсихотичног ефекта. Поред тога, одсуство повећања нивоа пролактина током примене клозапина додатно је компромитовало мишљење да је терапијска ефикасност и појава нежељених ефеката антипсихотика нераскидиво везана за блокаду допаминских D2 рецептора. Студије везивања рецептора показале су да клозапин има афинитет за велики број различитих неуротрансмитерских рецептора и то често са већим афинитетом него према допаминским D2 рецепторима. Управо ово откриће довело је до великог броја хипотеза о механизму дејства допамина и последично свих атипичних антипсихотика.

Током протеклих деценија једна од ових хипотеза постала је доминантна - да је атипичност последица комбинованог антагонистичког дејства на серотонинским 5-HT<sub>2A</sub> и допаминским D2 рецепторима (тзв. хипотеза серотонин-допамин антагонизма - СДА). Ова хипотеза довела је до синтезе неколико атипичних антипсихотика који се широко користе (нпр. рисперидон, оланзапин, зипрасидон). Друге хипотезе укључују дејство ових антипсихотика на специфичну популацију допаминергичких рецептора (предоминантна блокада мезолимбичких допаминергичких неурона у односу на

мезостријаталне неуроне), хипотеза брзе дисоцијације на D2 допаминергичким рецепторима као и хипотеза парцијалне агонизације допаминергичких D2 рецептора.

Треба напоменути да ниједна од наведених хипотеза није појединачно довољна да објасни атипичне особине свих антипсихотика друге генерације. Према томе, сасвим је могуће да постоје и други механизми атипичности, попут агонизације специфичних серотонинских 5HT1A рецептора, дејство на друге допаминергичке рецепторе (нпр. D4 рецепторе) и дејство на глутаматергичке рецепторе.

### **Клозапин**

Студије су показале да је клозапин ефикасан у третману и позитивних и негативних симптома шизофреније. Скорашња мета-анализа 52 студије (са укупно 4.746 пацијената) у Cochrane прегледу закључила је да је клозапин, ефикаснији у третману шизофреније него типични антипсихотици али су подаци, ипак, недовољно уверљиви (25). У великом броју студија показано је да клозапин побољшава и одређене аспекте когнитивног функционисања, посебно вербалну флуентност, непосредно и касно вербално учење као и памћење и пажњу. Ефекти клозапина на егzekутивне функције су мали.

Због нежељених ефеката клозапин се не препоручује као лек првог избора. Ипак, сваки пацијент са незадовољавајућим одговором на терапију класичним антипсихотикама и бар на још један атипични антипсихотик кандидат је за третман ови леком. Процењује се да у ову групу спада најмање око 20% оболелих. Клозапин се уобичајено прописује у две дневне дозе али често се већина или чак цела доза прописује увече у циљу минимизације седације.

Просечна доза клозапина је од 200-450мг/дан уз почетну дозу од 12,5мг у једној или две дневне дозе. Дозе клозапина се постепено и полако повишавају просечно за 12,5-50мг/дан на почетку а касније са недељним повишењем од 50-100мг. Максимална доза је 900мг/дан.

### **Оланзапин**

Оланзапин припада групи тиенобензодиазепина. Индикован је као лек првог избора у третману свих облика шизофреније. Иако постоје различити подаци о дејству оланзапина на негативне симптоме, по свему судећи ефикасност се односи пре на примарне него на секундарне симптоме. Оланзапин показује и одређену ефикасност у третману депресивних симптома. Примењује се у дозама од 5-20мг/дан, а просечна дневна доза је 12,5 до 15мг/дан. Дозе веће од 20мг/дан ретко су ефикасније од уобичајених доза.

Ефекти оланзапина на когнитивне симптоме показују профил који је упоредив са ефикасношћу клозапина. Око 10-15% пацијената показује значајно повећање телесне тежине током првих 6 месеци третмана. Повећање телесне тежине повезано је и са повишењем нивоа холестерола, липопротеина високе густине, крвног притиска, развојем дијабетеса типа 2 и метаболичког синдрома.

### **Рисперидон**

Рисперидон хемијски припада групи бензисоксазола и такође је регистрован као лек првог избора у третману свих облика шизофреније. Рисперидон има значајне повољне ефекте на когницију оболелих. Најјачи су докази за побољшање радне меморије, а постоје извештаји и о побољшању пажње, егzekутивних функција као и вербалног учења и меморије. Рисперидон, с друге стране, показује тенденцију изазивања екстрапирамидалних нежељених ефеката и до повишења концентрација пролактина у серуму више него било који други атипични антипсихотик. Повишење

концентрације пролактина упоредиво је са оним које показују класични антипсихотици. Повећање телесне тежине приликом примене рисперидона је умерено, тј. ниже у односу на оно које се региструје приликом примене клозапина или оланзапина. Препоручена дневна доза рисперидона је 4-6мг/дан а једнодневно дозирање могуће је захваљујући његовом дугом полуживоту. Препоручена почетна доза је 2мг једном или два пута дневно.

### Кветиапин

Кветиапин попут клозапина има низак афинитет према D1 и D2 рецепторима, али и висок афинитет према D4 рецепторима. Показује и висок афинитет према серотонинским 5-НТ2 рецепторима и нема значајније антихолинергичке или антихистаминергичке ефекте, али у извесној мери блокира  $\alpha_1$ -адренергичке рецепторе. Кветиапин је хемијски дибензотиазепин, по ефикасности упоредив са класичним антипсихотикама, уз значајно нижу учесталост екстрапирамидалне симптоматологије и одуство повишења концентрације пролактина у серуму. Кветиапин IR (immediate release – тренутно ослобађање) поседује равну криву доза-одговор тако да је неким пацијентима потребна доза од 150мг/дан, а другима и 750мг/дан. Ипак, просечна доза је између 300 и 500мг/дан (уобичајена просечна доза код одраслих је 100мг/дан). Најчешћи нежељени ефекти кветиапина, у поређењу са плацебом, су сомноленција, главобоља, агитација, сувоћа уста, вртоглавица, повећање телесне тежине и постурална хипотензија и вртоглавица **Error! Bookmark not defined.** Повећање телесне тежине ређе је него приликом примене оланзапина и клозапина, али и чешће него приликом примене зипрасидона и рисперидона. Страх од развоја катаракте код пацијената који примају кветиапин је, по свему судећи, прецењен. Учесталост екстрапирамидалне симптоматологије приликом примене кветиапина мања је него код примене рисперидона или оланзапина, а инциденца ових нежељених ефеката упоредива је са плацебом.

Посебно занимљива формулација кветиапина је и његова формулација са продуженим ослобађањем (XR-extended release). Ова формулација чији рецепторски профил одговара кветиапину, дизајнирана је имајући у виду потребу за додатним побољшањем и контролом симптома схизофреније као и дугорочном превенцијом релапса. Поред тога, велики број фактора, укључујући и подношљивост комплексних режима дозирања, може довести до слабе адхеренце па је ова формулација посебно значајна. Кветиапин XR има доказану ефикасност и подношљивост у терапији оболелих од схизофреније. Јенократна, дневна примена нуди поједностављен режим дозирања и добру титрацију. Краткорочне клиничке студије показале су да је кветиапин XR (400-800мг дневно) ефикасан у лечењу акутне епизоде схизофреније, док дугорочне студије показују да је знатно ефикаснији од плацеба у превенцији рецидива. Код пацијената који су имали недовољну ефикасност или лошу подношљивост при примени других антипсихотика пребацивање на кветиапин XR знатно побољшава ефикасност у односу на претходни третман. Препоручена иницијална доза је 300мг, а даље повећање може се наставити у размаку од најмање једног дана за максимално 300мг све до максималне дозвољене дневне дозе од 800мг. У односу на IR форму погодност кветиапина XR је једнодневно дозирање, као и иницирање терапије већом дозом и брже постизање антипсихотичног ефекта.

### Зипрасидон

Зипрасидон је агонист серотонинских 5-НТ1А рецептора и антагонист серотонинских 5-НТ1D и 5-НТ2C рецептора. Показано је да зипрасидон повећава ослобађање допамина у дорзолатералном префронталном кортексу као и да блокира

поновно преузимање и норадреналина и серотонина. На основу овога зипрасидон би био и добар антидепресив и анксиолитик, као и ефикасан антипсихотик. Показано је да је зипрасидон по ефикасности упоредив са 15мг халоперидола у третману позитивних психотичних симптома код схизофрених пацијената (26).

Зипрасидон се добро подноси и јединствен је међу атипичним антипсихотицима по томе што не доводи до значајног повећања телесне тежине и повишења триглицерида, а повезан је и са ниском инциденцом ЕПС-а. Изазива благо до умерено продужење QTc интервала код 4–5% пацијената. Клинички значај овог налаза још је нејасан - за сада је кардиолошко праћење индиковано само код пацијената са познатом историјом срчаних аритмија. Зипрасидон има кратко полувреме живота (5 сати) које захтева дозирање у две дневне дозе. Препоручена доза је 80мг/дан подељено у две дозе од 40мг. Максимална дневна доза је 160мг поново подељено у две дневне дозе.

### **Сертиндол**

Сертиндол показује афинитет за серотонинске 5-НТ<sub>2С</sub>, 5-НТ<sub>2А</sub>, допаминергичке D<sub>2</sub> и адренергичке  $\alpha 1$  and  $\alpha 2$  рецепторе. Нема значајан афинитет за хистаминске рецепторе што је одговорно за мању учесталост седације. Неопходно је напоменути да око 3% пацијената показује продужење QT интервала на више од 500 msec али без развоја вентрикуларне тахиаритмије. Ипак, овакво стање је фактор ризика за настанак вентрикуларне аритмије (*torsades des pointes*), што може бити фатална компликација, што је и довело до повлачења лека 1998. године. Лек је поново одобрен након неколико повољних клиничких студија 2006. али уз препоруку за понављане контроле ЕКГ-а. Оптимална доза сертиндола је између 12-20мг/дан а почетна доза је 4мг/дан. Доза лека повећава се за 4мг дневно сваких 4-5 дана.

### **Амисулприд**

Амисулприд је антипсихотик друге генерације структурално близак сулпириду и хемијски је супституисани дериват бензамида. Предоминантно се везује за допаминске D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> рецепторе у лимбичком систему. И док високе дозе амисулприда (400-1200мг/дан) превасходно антагонизују постсинаптичке D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> рецепторе и тако доводе до смањења допаминске трансмисије, дотле ниже концентрације (50-200мг/дан) блокирају пресинаптичке допаминске D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> рецепторе што резултује у супротном ефекту, тј. повећању допаминске трансмисије. Показана је ефикасност амисулприда (200-1200мг/дан) у третману позитивних али и негативних симптома схизофреније али са нижим дозама (50-300мг/дан).

### **Арипипразол**

Арипипразол је антипсихотик са јединственим механизмом дејства. Арипипразол је парцијални агонист допаминских D<sub>2</sub> и серотонинских 5-НТ<sub>1А</sub> рецептора уз антагонистичке ефекте на серотонинске 5-НТ<sub>2</sub> рецепторе.

Ефикасност арипипразола у третману схизофреније показана је у значајном броју студија. Мета анализа урађена на 1.545 пацијената показала је терапијску супериорност арипипразола у односу на плацебо и најмање упоредиву ефикасност са рисперидоном и халоперидолом. Полувреме елиминације износи 75 сати, има активни метаболит дехидро-арипипразол чије је полувреме елиминације 94 сата што омогућава дозирање једном дневно.

Профил нежељених ефеката арипипразола бољи је од већине других атипичних антипсихотика: неутралан је по питању телесне тежине, не показује значајне ефекте на трајање QTc интервала а један је од ретких антипсихотика који не повећава концентрацију пролактина у серуму. Најчешћи нежељени ефекти арипипразола су

мучнина, тремор, несаница, главобоља и агитација. Нема значајнији седативни ефекат, па га често треба комбиновати са бензодиазепинима али при томе треба водити рачуна о могућој прекомерној седацији (посебно респираторној депресији). Почетна доза арипипразола је 10-15мг/дан у једној дневној дози. Препоручена дневна доза је 10-15мг/дан а максимална 30мг/дан. Повећање дозе треба размотрити тек након две недеље третмана.

### **Асенапин**

Асенапин је антагонист допаминских и серотонинских рецептора - има високи афинитет за допаминске D2 рецепторе и серотонинске 5-НТ<sub>2А</sub> рецепторе. Асенапин је показао потентну антипсихотичну активност уз ниску тенденцу изазивања ЕПС. Профил нежељених ефеката је врло повољан а најчешћи нежељени ефекти су несаница, главобоља и поспаност. Асенапин се примењује у две дневне дозе - почетно дозирање је 5мг а максимална 10 мг (два пута дневно) што је уједно и препоручена дневна доза у третману шизофреније.

### **Палиперидон**

Палиперидон је активни метаболит рисперидона (9-хидрокси рисперидон) који је и у оригиналном препарату претежно одговоран за фармаколошке ефекте рисперидона. Палиперидон је антагонист централних 5НТ<sub>2А</sub> и D2 рецептора, али и  $\alpha$ 1 и  $\alpha$ 2 адренергичких и Н<sub>1</sub> хистаминергичких рецептора. Нема афинитет према холинергичким и мускаринским рецепторима, нити значајне ефекте на  $\beta$ 1 и  $\beta$ 2 адренергичке рецепторе. Захваљујући лабавијем везивању за допаминске D2 рецепторе и мањој флукуацији плазма нивоа, палиперидон је теоретски повезан са мањим степеном екстрапирамидних нежељених ефеката него рисперидон због чега се може сматрати да има различите фармакодинамске особине и механизам дејства од рисперидона. Почетна доза палиперидона је 3мг/дан, максимална је 12мг/дан а препоручене дозе крећу се од 3 до 12мг/дан (у једној дневној дози).

### **Илоперидон**

Илоперидон показује високи афинитет према серотонинским 5-НТ<sub>2</sub> и норадренергичким  $\alpha$ 1 рецепторима уз умерени афинитет према допаминским D2, D3 и D4 рецепторима и серотонинским 5-НТ<sub>6</sub> и 5-НТ<sub>7</sub>. Хемијски, илоперидон је пиперидинил-бензизоксазолски дериват. Слично клозапину и оланзапину илоперидон индукује деполаризациону блокаду А<sub>10</sub> мезолимбичких допаминских неурона али не и А<sub>9</sub> нигростријатних неурона. Показано је да илоперидон доводи до повећања концентрација нивоа допамина и ацетилхолина у префронталном кортексу. Најчешћи нежељени ефекти су тахикардија, вртоглавица, сомноленција и мучнина. Почетна доза илоперидона је 1мг два пута дневно, потом се доза повишава на 2мг, 4мг, 6мг, 8мг, 10мг и 12мг два пута дневно 2, 3, 4, 5, 6 и 7 дана. Постепено повишење дозе је неопходно у циљу избегавања ортостатске хипотензије. Максимална доза је 24мг/дан.

### **Лурасидон**

Лурасидон је антипсихотик који се последњи појавио на тржишту (одобрен је у САД 29. октобра 2010). Лурасидон је антагонист допаминских D<sub>2</sub>, серотонинских 5-НТ<sub>2А</sub> и 5-НТ<sub>7</sub> рецептора као и  $\alpha$ <sub>2С</sub>-адренергичких рецептора, као и агонист серотонинских 5-НТ<sub>1А</sub> рецептора. Лурасидон је показао ефикасност у третману и позитивних и негативних симптома шизофреније, као и према когнитивним симптомима шизофреније. Има повољан профил нежељених ефеката уз минимално повишење телесне тежине. Најчешћи нежељени ефекти су акатизија, поспаност и



паркинсонизам. Почетна доза је 40мг у једној дневној дози, а максимална доза је 160мг у једној дневној дози. Лурасидон се узима са obroком (повишење апсорпције). У случају значајних обољења јетре, бубрега или конкомитантне примене са инхибиторима СYP 450 3A4 изоензима јетре почетну као и максималну дневну дозу треба преполовити.

#### 4.2.2 Дозирање и трајање третмана

##### Дозирање

При дозирању антипсихотика потребно је имати у виду два циља: а) постизање терапијског ефекта; и б) избегавање појаве потенцијалних нежељених ефеката. Правило је да се примењују најниже дозе које доводе до задовољавајућег терапијског одговора.

У случају прве епизоде, лечење се започиње нижим дозама лека (нпр. 1-2мг рisperидона, 5мг оланзапина, 25мг кветиапина). Уобичајена почетна доза постепено се повећава уз пажљиво праћење ефикасности и подношљивости, до достизања оптималне дневне дозе. При примени антипсихотика прве генерације препоручују се дозе у опсегу од 5-20мг халоперидола или 300 до 1000мг хлорпромазина или њима еквивалентне дозе других антипсихотика прве генерације. Студије показују да је ефикасна доза антипсихотика друге генерације обрнуто пропорционална афинитету за допаминске D<sub>2</sub> рецепторе. У Табели 3 приказане су почетне и уобичајене дозе АП које су ефикасне у третману шизофреније (27).

**Табела 3. Почетне и дневне дозе антипсихотика**

| Генерички назив*                   | Почетна доза (мг/дан) | Дневна доза (мг/дан) |
|------------------------------------|-----------------------|----------------------|
| <b>Антипсихотици I генерације</b>  |                       |                      |
| Бензамиди                          |                       |                      |
| Сулпирид                           | 100-200               | 400-800              |
| Бутирофенони                       |                       |                      |
| Халоперидол                        | 1,5-3                 | 5-30                 |
| Фенотијазини                       |                       |                      |
| Левомепромазин                     | 12,5-25               | 150-1000             |
| Промазин                           | 25-50                 | 300-800              |
| Трифлуоперазин                     | 10-15                 | 15-50                |
| Флуфеназин                         | 2,5-5                 | 6-15                 |
| Хлорпромазин                       | 25-50                 | 300-1000             |
| Тиоксантени                        |                       |                      |
| Цуклопентиксол                     | 20-50                 | 75-150               |
| <b>Антипсихотици II генерације</b> |                       |                      |
| Амисулприд                         | 50-100                | 400-1200             |
| Арипипразол                        | 5-10                  | 10-30                |
| Асенапин                           | 5-10                  | 10-20                |
| Брексипразол                       | 2                     | 4-12                 |
| Илоперидон                         | 2                     | 12-24                |
| Клозапин                           | 12,5-25               | 150-900              |
| Кветиапин                          | 25-50                 | 300-750              |
| Кветиапин XR                       | 50-300                | 400-800              |
| Лурасидон                          | 40                    | 40-160               |
| Оланзапин                          | 2,5-5                 | 10-20                |
| Палиперидон                        | 1,5-3                 | 3-12                 |
| Рisperидон                         | 2                     | 2-6                  |
| Сергиндол                          | 4                     | 12-20                |
| Зипрасидон                         | 40                    | 80-160               |

\*Напомена: лекови су поређани по азбучном реду

Сви антипсихотици I и II генерације, изузев клозапина, могу се користити као лекови првог избора у терапији шизофреније. Преко 100 рандомизованих, дупло-слепих студија потврђују ефикасност антипсихотика: код 50-80% особа са дијагнозом

схизофреније примена антипсихотика доводи до значајног побољшања у односу на 5-45% пацијената третираних плацебом (28; Ниво доказа А, табела 4).

Важно је истаћи да болесници с првом епизодом схизофреније могу бити веома сензитивни на ефекат антипсихотика. Према резултатима неких истраживања 2мг халоперидола блокира 65-70% допаминских рецептора код болесника с првом епизодом схизофреније. Стога лечење прве психотичне епизоде треба увек започети с малим дозама одабраног антипсихотика које се постепено титрирају. То је тзв. “start low, go slow” стратегија која је за већину болесника много прихватљивија од стратегије високих или ударних доза. За сваког болесника треба наћи оптималну дозу којом се постиже најбољи терапијски ефекат уз најмање, или, по могућности, без знатних нежељених појава. Ако је за постизање терапијског ефекта нужно давање високих доза, онда их треба поступно смањивати чим се терапијски ефекат стабилизује. Наиме, дуготрајно давање високих доза антипсихотика може узроковати компензаторну хиперсензитивност или тзв. усходну регулацију допаминских система у мозгу што може довести до тзв. rebound допаминергичке хиперактивности ако се доза антипсихотика смањи и бити узрок релапса схизофрених симптома на исти начин као када схизофрени болесник узме велике количине амфетамина. Давање високих доза антипсихотика у монотерапији може се избећи рационалним комбинацијама антипсихотика.

**Табела 4. Смернице за лечење акутне епизоде**

| Степен препоруке | Схизофренија, акутна епизода |  | Степен препоруке                   |
|------------------|------------------------------|--|------------------------------------|
| А                | Лек првог избора             | Антипсихотици II генерације, изузев клозапина (рисперидон, оланзапин, палиперидон, зипрасидон, сертиндол, кветиапин, арипипразол, палиперидон, арипипразол*) | I                                  |
| А                | Лек другог избора            | Антипсихотици I генерације (флуфеназин, халоперидол, хлорпромазин, цуклопентиксол)   | Опрез: нежељени ефекти, безбедност |
| А                | Лек трећег избора            | Клозапин   | Опрез: нежељени ефекти, безбедност |

\*Напомена: Услед изостанка одговора на три лека из групе саветује се лек другог избора.

### Трајање третмана

Сврха лечења није само сузбијање или отклањање симптома схизофреније, него и заустављање схизофреног процеса, отклањање узрока који могу довести до релапса болести, као и превенција ауто- и хетеродеструктивног и суицидалног понашања, што квалитетнија реинтеграција болесника у заједницу, омогућавање његовог даљег психосоцијалног развоја и бољег квалитета живота.

Прва фаза у третману схизофреније, тзв. акутна фаза траје до 16 недеља. Уколико примена одговарајућег терапијског протокола не доведе до ремисије, предлаже се наставак лечења истом врстом антипсихотика у истој дози током наредних 12 месеци (продужена фаза лечења). Ово је нејасно – нема ремисије а наставља се са истом дозом и истим леком? Превремена редукција дозе или обустава антипсихотика, повећава ризик од егзарцербације у склопу основног обољења. Уколико је ремисија успостављена, и ако се ради о првој психотичној епизоди, може се опрезно и постепено приступити искључивању медикамената (24-36 месеци после успостављања ремисије). Ако се ради о поновној епизоди индикована је фаза одржавања.

### 4.3. Терапија одржавања и превенција релапса

Вероватноћа за појаву релапса код особа са дијагнозом шизофреније које су на континуираној терапији антипсихотицима око три пута је мања у односу на особе које су на плацебу. Фактори ризика за релапс су: 1) присуство резидуалних симптома; 2) лоша комплијанса; 3) изостанак увида у болест; 4) злоупотреба психоактивних супстанци. Док се у акутној фази најчешће не могу избећи комбинације антипсихотика, у терапији одржавања треба увек тежити монотерапији, пре свега новијим антипсихотицима добре подношљивости који се узимају у једној дневној дози (нпр. палиперидон или оланзапин).

Нагли прекид узимања антипсихотика значајно повећава ризик од релапса, мада треба имати у виду да и постепено укидање ових лекова доводи до релапса у току наредних шест месеци. Отуда је препорука да терапија одржавања траје минимум пет година, уколико је ремисија стабилна, док се у супротном предлаже доживотна примена антипсихотика.

#### 4.3.1. Дугоделујуће и депо форме

Дугоделујући антипсихотици (популарни депо антипсихотици) налазе се у клиничкој употреби још од 60-их година прошлог века. Први дугоделујући антипсихотик био је флуфеназин, потом је у клиничку праксу уведен и дугоделујући халоперидол. Дугоделујући антипсихотици друге генерације појавили су се 2007. године (дугоделујући облик рисперидона). Значај дугоделујућих антипсихотика огледа се у чињеници да скоро половина оболелих не прихвата третман, због чега су они лекови избора у третману некомпљантних шизофрених пацијената. Применом дугоделујућих антипсихотика избегава се варијабилност повезана са апсорпцијом и ефектима метаболизма првог пролаза што уобичајно резултује бољом корелацијом између примењене дозе и постигнутог плазма нивоа. Они омогућавају коришћење принципа најниже ефикасне дозе, смањујући на тај начин учесталост нежељених ефеката попут акатизије и дисфорије а што све утиче на побољшање квалитета живота пацијента. Поред тога, могу имати мањи ризик од настанка дозно зависних нежељених ефеката услед мањих максималних концентрација антипсихотика у плазми („пикови у плазми“) и мањих варијација између максималних и минималних концентрација лека у плазми. Ризик предозирања антипсихотика приликом примене дугоделујућих облика значајно је нижи у односу на оралне антипсихотике (што је посебно значајно имајући у виду учесталост суицида у шизофренији). Коначно, дугоделујући антипсихотици могу смањити трошкове лечења и повећати квалитет живота пацијената услед смањења броја хоспитализација и дужине хоспитализација услед акутних егзарцербација болести.

Ипак, и поред свих наведених предности примена дугоделујућих облика антипсихотика је ретка - сматра се да свега 20% шизофрених пацијената прима ове лекове. Главни недостатак дугоделујућих облика антипсихотика је ретка појава неочекиваних нежељених ефеката попут тардивне дистоније, дискинезије и неуролептичког малигног синдрома. Додатно, код клиничара уобичајено постоји страх да ће у случају појаве нежељених ефеката њих бити знатно теже решити услед немогућности брзог искључивања терапије. Реална мана класичних дугоделујућих антипсихотика (који су хемијски естерификована уља) је појава бола на месту апликације - унеким случајевима то место постаје отечено и осетљиво а индурација се може одржавати и до три месеца. Примена халоперидола, флуфеназина и цуклопентиксола је посебно повезана са болом и нелагодношћу.

*Флуфеназин деканоат* је добро познат, јефтин дугоделујући антипсихотик са значајном интериндивидуалном варијабилношћу у степену апсорпције и постигнутих максималних концентрација у плазми уз релативно кратко трајање активности.

Примена сваких седам дана понекад је потребна у циљу избегавања флукуација у плазми или повратка симптома. Препоручује се примена ниских почетних доза (нпр 1,2 до 1,6 већа доза од укупне оралне дозе или 12,5 до 25mg иницијалне интрамускуларне дозе). Често је потребан иницијални период истовремене примене са оралним флуфеназином. *Халоперидол деканоат* је, такође, добро познат дугоделујући антипсихотик. За већину пацијената је примена на сваких 28 дана адекватан метод. Могуће је применити ударну почетну дозу тако да иницијално преклапање са оралним обликом није потребно (нпр. иницијална доза која је 15 до 20 пута већа од укупне оралне дозе а потом након 28 дана примена друге дозе која је за 10 пута већа од претходне укупне оралне дозе). У сваком случају прва доза халоперидол деканоата не треба да буде већа од 100 мг.

*Цуклопентиксол ацетат* се примењује у краткотрајном третману акутних психоза, маније или егзарцербације хроничне психозе. Препарат је контраиндикуван код пацијената са порфиријом. У случају интрамускуларне примене препоручена просечна доза је 50-150mg у једној инјекцији. У случају потребе, инјекција се може поновити након 2 или 3 дана. Максимална доза је 400mg по циклусу, број примењених инјекција не треба да пређе 4, а третман не треба да траје дуже од 2 недеље. После тога пацијента треба превести на орални антипсихотик који треба увести 2-3 дана након последње инјекције цуклопентиксол ацетата.

*Рисперидон* је први антипсихотик друге генерације за који је развијен дугоделујући облик. Велики број студија потврдиле су ефикасност, сигурност и добру подношљивост тог облика рисперидона („Consta“) (29). За разлику од претходних депо препарата који представљају суспензије на бази уља, водени облик дугоделујућег рисперидона повезан је са минималним болом, индурацијом и инфламацијом на инјекционом месту. Рисперидон конста се примењује у дозама од 12,5-50mg сваке три недеље. Током прве три недеље третмана, услед фармакокинетских параметара, неопходно је наставити примену оралног рисперидона у непромењеној дози.

У Србији одобрене индикације за дугоделујући облик рисперидона су млади некомпљантни пацијенти (до 35 година старости), некомпљантни пацијенти до 65 година старости који имају нежељене ефекте на депо препарате класичних антипсихотика а које не могу толерисати, као и пацијенти до 65 година старости који су резистентни на класичне депо препарате.

Посебно значајно је постојање дугоделујућег облика палиперидона - *палиперидон палмитата*. За разлику од дугоактивног облика рисперидона палиперидон палмитат примењује се једном месечно, баш као и класични депо препарати. Палиперидон палмитат користи технологију нано партикула што резултује у значајним фармакокинетским предностима овог облика. Палиперидон палмитат и дугоактивни облик рисперидона имају сличну ефикасност и сличан профил нежељених ефеката. Актуелно се сматра да дугоделујући облик рисперидона има више одобрених индикација FDA (схизофренија и терапија одржавања биполарног 1 поремећаја), а да палиперидон палмитат има већу флексибилност у дозирању и брже постизање расподелне равнотеже у плазми. Додатно, палиперидон палмитат може бити сигурнија опција у третману пацијената са обољењем јетре будући да се не метаболише у већој количини у јетри. Препоручена почетна доза палиперидон палмитата је 234mg у првој инјекцији и након 7 дана 156mg (примена у делтоидни мишић). Препоручена месечна доза одржавања је 117mg. Ипак, неки пацијенти могу примати и веће и ниже дозе од препоручених (нпр 39mg, 78mg, 156mg и 234mg). Након друге инјекције палиперидон палмитат се примењује једном месечно а инјекција се може применити било у делтоидни било у глутеални мишић.

Званично одобрена индикација за дугоделујући облик палиперидона су одрасли пацијенти са схизофренијом који су претходно одговорили на терапију оралног палиперидона или рисперидона, или пацијенти који претходно нису стабилизовани овим лековима ако су психотични симптоми благи до умерени, и ако је потребна терапија дугоделујућим инјекционим препаратом.

Депо облик оланзапина - *оланзапин памоат* на тржишту се појавио током 2010. године. Ефикасан је у третману пацијената са акутном схизофренијом у дозама од 210мг или 300мг сваке 2 недеље и 405мг сваке 4 недеље, односно у третману одржавања у дозама од 150мг или 300мг сваке две недеље и 405мг сваке 4 недеље. Након примене прве дозе оланзапин памоата орална суплементација није потребна (за разлику од дугоделујућег облика рисперидона). Профил нежељених облика сличан је профилу нежељених ефеката оралног оланзапина и укључује значајан ризик од метаболичких нежељених ефеката. Најважнији и најопаснији нежељени ефект примене оланзапин памоата укључује настанак и по живот опасног постинјекционог делиријум/седација синдрома (PDSS). Ова ретка компликација настаје услед енормне апсорпције оланзапин памоата. Услед тога примена оланзапин памоата ограничена је само на обучено особље и у условима у којима је могуће надгледати пацијента током најмање 3 сата.

Фебруара 2013. године Америчка агенција за храну и лекове одобрила је депо облик арипипразола. На тај начин арипипразол депо постао је четврти атипични антипсихотик доступан у дугоделујућем облику. *Арипипразол депо* је лиофилизирани пудер арипипразола у којем је молекул арипипразола непромењен. Пре употребе пудер се мора растопити у стерилној води а потом се као суспензија апликује у глутеални мишић, након чега се арипипразол постепено апсорбује и достиже максималну концентрацију у плазми током 5-7 дана. Полувреме елиминације је 29.9 дана за дозу од 300мг и 46.5 дана за 400мг у случају примене једном месечно. Депо арипипразол примењује се код пацијената који су показали одговор на примену оралног арипипразола. Почетна и уобичајена доза је 400мг једном месечно. У случају развоја нежељених ефеката препоручује се смањење дозе на 300мг. Након примене прве инјекције потребно је наставити примену оралног арипипразола у непромењеној дози још 2 недеље.

## 5. Нежељени ефекти антипсихотика

Поред позитивног терапијског дејства антипсихотици узрокују низ нежељених дејстава. Претпоставља се да је блокада допаминергичних рецептора у мезолимбичком путу најважнија за антипсихотично дејство, док је блокада допаминергичних рецептора нигростријатног пута одговорна за екстрапирамидне манифестације. Код АП друге генерације механизам акције везује се за високи афинитетом за серотонинске 2а рецепторе и антагонистичку модулацију допаминергичне активности у нигростријатним, мезолимбичким и мезокортикалним пројекцијама.

Патофизиолошка основа екстрапирамидних нежељених појава везана је за блокаду допаминергичне трансмисије у базалним ганглијама, што има за последицу хиперактивност постсинаптичког холинергичког неурона. Блокада допаминергичних рецептора тубероинфундибуларног система одговорна је за настанак хиперпролактиније. Антипсихотици уз блокаду допаминергичних рецептора узрокују и блокаду других рецептора -мускаринских, алфа адренеричких, серотонинских, хистаминских и сигма рецептора.

## **5.1. Екстрапирамидални синдром (ЕПС)**

ЕПС је чест, узрокује велику нелагоду код пацијената и један је од главних узрока терапијске несарадљивости. Нежељени моторни ефекти антипсихотика најчешће се испољавају у форми хиперкинезије и дискинезије што је праћено тремором, хиперсаливацијом и хиперхидрозом, а понекад и стањем страха и узнемирености.

Други ефекат антипсихотика огледа се у испољавању медикаментозног паркинсонизма праћеног ригором мишића, акинезијом или амимијом са већ поменутих вегетативних сметњама. За фармакотерапију хитних стања важне су дистонична реакција и акатизија.

Док се у прве три групе поремећаја (синдром паркинсонизма, акатизије, дискинезије) етиопатогенетска подлога налази у индукованој хиподопаминаргији, тардивна дискинезија настаје као последица сложених синаптичких интеракција које се развијају дуготрајном употребом антипсихотика.

### **5.1.1. Дистонична реакција**

Дистонична реакција, попут тортиколиса или окулогирне кризе, често узрокује велику нелагоду и страх код болесника. Јавља се код 10% особа лечених антипсихотикима прве генерације, ређа је при примени антипсихотика друге генерације. Најчешће се јавља код особа које претходно нису биле изложене антипсихотикима (drug naïve), при почетку лечења и при кориштењу већих доза. Дистоничне реакције могу захватити врат (спастички тортиколис или ретроколис), уста, језик, очи или цело тело (опистотонус). Глософарингелана дистонија може имати за последицу отежано дисање.

Дистоније се ефикасно решавају применом антихолинергика, попут биперидена 5мг им. У ретким случајевима инјекцију треба поновити. Инјекција биперидена се може дати и споро ив (око 5 мин).

### **5.1.2. Акатизија**

Акатизија је честа нуспојава која представља стање моторног немира. За пацијенте је врло неугодна, изазива немир и препозната може узроковати агитацију. Појављује се с учесталошћу од 20-25% код лечења антипсихотикима прве генерације, ређа је при лечењу антипсихотикима друге генерације.

За разлику од дистоније (и супротно уобичајеној пракси), слабије одговара на антихолинергике а успешно се решава применом  $\beta$ -блокатора, попут пропранолола 30-80 мг дневно. Повољно деловање имају и бензодиазепини (диазепам до 15мг дневно, клоназепам до 3мг дневно, лоразепам до 7,5мг дневно), а право решење представља смањење дозе или замена антипсихотика.

### **5.1.3. Паркинсонизам**

Паркинсонски тремор чине уједначени, ритмични осцилирајући покрети. Тремор је видљив у миру, може бити унилатералан или билатералан или позициони. Брадикинезија и акинезија се често не препознају него се приписују негативној шизофреној симптоматологији.

Акинезија означава стање слабије спонтане моторичке активности, долази до општег успоравања као и спорости при започињању и извођењу покрета.

Антихолинергички антипаркинсонци представљају средство избора у лечењу. Примењује се бипериден у дози од 5-10мг рег ос или им, трихексифенидил 4-12мг пер ос или проциклидин 10-20мг пер ос. Препоручује се постепено увођење. После 2 до 3 месеца потребно је постепено укидати антипаркинсоник.

#### 5.1.4. Тардивне дискинезије (ТД)

Ради се о позним нежељеним ефектима антипсихотичне терапије у виду невољних хореоформних, атетотичних или ритмичних покрета језика, уста или екстремитета који представљају значајан терапијски проблем. Дуготрајно, понекад доживотно лечење повећава ризик од појаве ТД. Док се тардивне дистоничке кризе и тардивне акатизије ретко виђају, тардивне дискинезије представљају релативно честу компликацију.

Лечење тардивних дискинезија је комплексно, а исход је неизвестан. У неким случајевима снижавање дозе антипсихотика или увођење антихолинергика доводи до погоршавања, а повећавање дозе антипсихотика и/или укидање антипаркинсоника до побољшања. Превенција се састоји у оптималном дозирању антипсихотика и редовним контролним прегледима. По прекиду примене антипсихотика дискинезија се повлачи у року од 3 месеца код 1/3 случајева, а у року од 12 до 18 месеци код 50% случајева. У случају потребе за наставком терапије лекови избора су клозапин, оланзапин или rispеперидон. Додатна средства попут витамина Е, Б6 и прохолинергичких средстава (нпр. донепезил), ондансетрона (селективни 5-HT<sub>3</sub> антагонист), могу у извесној мери умањити симптоме ТД. Ципрохептадин, серотонински и хистамински антагонист и тетрабеназин (допамински блокатор) могу, такође, бити од користи у редуковању невољних покрета. Диференцијално дијагностички потребно је искључити Хантингтонову болест, Сиденхајмову болест, хипертиреозидизам и Вилсонову болест.

#### 5.2. Малигни неуролептички синдром (МНС)

МНС је потенцијално фатална компликација терапије психофармацима. Сматра се да је узрокован блокадом хипоталамичких и стријаталних допаминских рецептора, што делује на терморегулацију и мишићни спазам. Процењује се да се јавља код 0,5% пацијента који су лечени антипсихотицима прве генерације (могу га узроковати сви антипсихотици). Морталитет потпуно клинички израженог МНС је до 20%, а фактори ризика укључују агитацију и дехидрацију.

Симптоми МНС-а су: хипертермија, поремећај свести, конфузија, агитација, мишићни ригидитет, аутономна нестабилност (промене крвног притиска, тахикардија), дијафореза. Региструје се знатно повећање серумске креатинин фосфокиназе (СРК) као последица мишићне деструкције која узрокује и ренално оштећење, леукопенија (скретање у лево) и елевација ензима јетре.

Лечи се на интензивној нези, прекида се давање антипсихотика, снижава се телесна температура (паковања леда, антипиретици), коригују електролити и течност. Од терапије се даје бромкриптин (2,5мг пер ос до 45 мг/дан -два или три пута дневно. Често се користи комбинација са дантроленом (мишићни релаксант) (1мг/кг/дан током 8 дана потом пер ос 7 дана). Агитација се контролише бензодиазепинима (лоразепам), а примењује се и леводопа/карбидопа 50-100мг/дан (ив). Електроконвулзивна терапија може бити успешна када нема одговора на фармакотерапију (унилатерална или билатерална), већ после 3 апликације.

#### 5.3. Гастроинтестинални нежељени ефекти

*Ксеростомија* (сушење уста) јавља се као последица антихолинергичке акције АП. Стање се побољшава стимулацијом пљувачке, односно жвакаћим гумама без шећера и хидрацијом. *Хиперсаливација* се обично јавља при примени клозапина. Лечи се стављањем пешкира на јастук током ноћи, смањењем уноса кофеина и малим дозама амитриптилина у вечерњој дози (12,5мг – 25мг). *Дисфагија* (отежано или болно гутање) може бити узрокована многим АП. Као терапија примењује се промена дозе, бензодиазепини или примена антихолинергика, као и унос кашасте хране.

*Опстипација* релативно често прати терапију антипсихотицима. Описани су случајеви и паралиничког илеуса код примене клозапина. Препоручује се унос хране богате природним влакнима, воћа и довољно течности а понекад је потребна примена лаксатива.

#### **5.4. Уринарни нежељени ефекти**

*Уринарна ретенција (исхиурија)* настаје углавном нагло а описана код примене прве генерације АП али и код друге генерације АП (оланзапин, рисперидон). Неопходна је консултација уролога, пласирање уринарног катетера, као и замена АП. *Ноћна енуреза* може се испољити током примене клозапина. Неопходно је смањити унос течности у вечерњим сатима (после 18h). Корисна је и примена трихексифенидил 5мг увече. .

#### **5.5. Метаболичке промене**

Метаболички синдром је термин којим се описује низ ендокриних поремећаја, попут пораста телесне тежине, пораста вредности гликемије и ЛДЛ холестерола. Хиперлипидемија је регистрована код примене свих АП (изузев арипипразола). Примењују се дијететско-хигијенске мере (смањен унос угљених хидрата и масти), физичка активност, као и увођење хиполипемика и, евентуално, оралних антидијабетика. .

#### **5.6. Ендокринолошке нежељене појаве**

Антипсихотици као група конзистентно утичу на повећање нивоа пролактина што може имати последице, како на ендокрину тако и на сексуалну функцију. У неким случајевима настаје поремећај менструалног циклуса који може бити лакше природе (дисменореја и гинекомастија) или тежи (аменореја и галактореја). Асимптоматска хиперпролактинемија углавном не захтева лечење. Препоручује се смањење дозе АП или замена за АП који “штеди” пролактин. Антипсихотици друге генерације имају предност (осим рисперидона) , превасходно клозапин, а потом и кветиапин и арипипразол.

#### **5.7. Сексуална сфера**

Неретко се догађа умањење либида и код мушкараца и код жена. Сматра се да антипсихотици могу спречити оргазам или пак променити његово доживљавање, што је ипак ређе у односу на ерекцилну и ејакулаторну дисфункцију. Већина антипсихотика су допамински антагонисти који истовремено блокирају адренергичке и холинергичке рецепторе чиме долази до различитих сексуалних нежељених ефеката. Хлорпромазин, тиоридазин и трифлуоперазин су потентни антихолинергици и доводе до поремећаја ерекције и ејакулације (ejaculatio sicca, ретроградна ејакулација). Проблеме са ејакулацијом могу узроковати следећи АП: перфеназин, хлорпромазин, трифлуоперазин, халоперидол, мезоридазин, тиоридазин, хлорпротиксен. За проблем либида и ерекције обећавајућу терапијску опцију представљају инбитори цикличне гуанил-дифосфоридазе (сGMP - специфичне фосфодиестеразе тип 5, силденафил).

С обзиром на то да и неки од антипсихотика имају способност блокаде алфа адренолитичких рецептора, у око 20 % имају удела у настанку пријапизма, пре свега фенотиазини (хлорпромазин и тиоридазин), тиотиксен, молиндон, флупентиксол (тиоксантен са потентном способношћу блокаде алфа адренорецепторске блокаде), зуклопентиксол деканоат и халоперидол (изофовани случај) и антипсихотици друге генерације (клозапин - изофовани случај и рисперидон, оланзапин). Лечи се стављањем



леда на пенис и перинеум. Ово стање се сматра уролошки ургентним ако траје дуже од 4 часа.

## **5.8. Кардиоваскуларне нежељене појаве**

### **Ортостатска хипотензија**

Антагонистичким деловањем антипсихотика на адренегичке  $\alpha_1$  рецепторе изазива се ортостатска (постурална) хипотензија. Ово стање јавља се када је пад од 20 mmHg систолног и 10 mmHg дијастолног притиска, током три минута по устајању. Посебно је опасно код старијих особа и оних код којих је смањен интраваскуларни волумен или смањен кардиоваскуларни аутпут.

Примењује се снижење дозе постојећег АП или замена АП, а саветује се постепено устајање по буђењу (елевација из лежег у седећи положај), добра хидрација, евентуално примена компресивних завоја и употреба специјалних чарапа.

### **Сметње спровођења**

АП су ваголитици и могу повећати пулс и током мировања и током вежбања. Срчане дисритмије обухватају атријалне дисритмије, вентрикуларну тахикардију и вентрикуларну фибрилацију. Брадикардија је ретка. Бругада синдром представља клинички синдром који се карактерише блоком десне гране и перзистентном елевацијом ST сегмента у десном прекордијалном одводу и изненадном срчаном смрћу. Код примене АП описан је утицај на продужење QT интервала и/или *torsade de pointes* (полиморфна вентрикуларна тахикардија са карактеристичним QRS комплексима променљиве амплитуде). Јасна узрочност утврђена је код примене бутирофенона – халоперидола, дроперидола и пимозиде, као и тиоридазина (поувчен са тржишта), сертиндола и зипрасидона. Ризик за срчане дисритмије је дозно зависан и повећан код постојеће кардиоваскуларне патологије, интеракције са другим кардиоваскуларним и психотропним средствима (поготово са израженом антихолинергичком акцијом трицикличних антидепресива), код повећане кардијалне сензитивности, код старих особа, хипокалијемije и упорног вежбања.

Неопходно је праћење ЕКГ-а и у случају ексцесивног QTC продужења (дуже од 420мс) неопходно је заменити АП, кориговати електролитни дисбаланс као и кардиолошко праћење.

### **Тахикардија**

Јавља се на почетку лечења клозапином али се може повући након 4-6 недеља. Може бити и први симптом кардиомиопатије или миокардитиса. Могу је узроковати и други АП (нпр. оланзапин). Због тога је неопходно постепено увођење лека, као и регулисање уноса никотина и кофеина, или обустава и промена АП.

### **Венски тромбоемболизам**

АП прве генерације повезани су са повећаним ризиком за венски тромбоемболизам (чак 7х повећан је ризик за код примене ових АП код особа испод 60 година старости а без главних ризико фактора. Тромбоемболизам може бити повезан са повећаном агрегацијом тромбоцита. Новија студија регистровала је већи ризик за венски тромбоемболизам код примене АП друге генерације у односу на прву генерацију код особа преко 65 година (30).

### **Миокардитис**

У ретким случајевима (инциденца < 0.1 %), клозапин може узроковати миокардитис. Нема доказа о дозној зависности, а опасност је повећана током првих месеци терапије. Миокардитис није лако дијагностиковати. Манифестује се неспецифичним симптомима (попут грипа), уз слабост, тахикардију, аритмију и диспнеју. Могу се испољити повишење СРК или промене у ЕКГ-у. Пацијента хитно треба упутити кардиологу. У случају појаве миокардитиса клозапин се трајно искључује.

### **5.9. Хематолошке нежељене појаве**

Најозбиљнији нежељени ефекат у домену хематолошког–мијелотоксичног, приписује се клозапину. Ради се о гранулоцитопенији која прогредира у агранулоцитозу, са потенцијално леталним исходом. Инцијално је утврђено да је инциденца за ову леталну хематолошку дискразију око 1%. Ипак, новији извештаји указују да инциденца, при редовном и адекватном праћењу хематолошких параметара може износити 0,38 % (праћен је узорак од 99.052 особа током четири године, а код укупно 382 пацијента регистрована је агранулоцитоза (Clozaril Patient Management System).

Инциденца за настанак тешке неутропеније код примене фенотијазина је 10 пута мања а ово стање може се јавити и при примени прве и друге генерације антипсихотика, а није забележено по примени зипрасидона, амисулприда и арипипразола. Клозапин може узроковати и благу еозинофилију (>4.000 мм<sup>3</sup>), хроничну леукоцитозу (понекад праћену нешто повишеном температуром) и изражену лимфопенију (<600 мм<sup>3</sup>, понекад праћену повишеном температуром и дијареом). Клозапин не треба ординирати када је број леукоцита испод 3.500мм<sup>3</sup> или када су неутрофили испод 1.500мм<sup>3</sup> (пацијенти са бенигном неутропенијом, ХИВ инфекцијом, пацијенти оболели од карцинома). Мониторинг беле крвне лозе ради благовременог уочавања развоја агранулоцитозе или гранулоцитопеније учинили су примену клозапина значајно сигурнијом. Учесталост мониторинга варира од земље до земље али уобичајено укључује недељни мониторинг током првих 18 недеља (за које време је, како су показале студије, учесталост агранулоцитозе највећа), потом двонедељно наредне 34 недеље (до краја године), а надаље једном месечно.

У случају појаве леукопеније неопходни су интензивно праћење и хематолошка консултација. У неким случајевима искључује се клозапин, а у случају када је број леукоцита испод 2.000мм<sup>3</sup> обавезно је искључивање. Потребно је спроводити антибактеријску профилаксу, а у случају појаве фебрилности индикована је хоспитализација оболелог на хематолошко одељење и ординирање уз антибиотску терапију и G-CSF-а.

### **5.10. Дерматолошке нежељене појаве**

Нежељени ефекти могу се јавити у виду алергијског дерматитиса, фотосензитивности и различитих кожних еруптивних промена и хиперпигментација. Фотосензитивност је најчешћа код примене хлорпромазина. Саветује се краће излагање сунцу, поготово када је УВ индекс висок, употреба заштитних крема против сунца, наочара за сунце, капа или шешира.

## **6. Стратегије третмана у случају изостанка повољног терапијског одговора**

Терапорезистенција се најчешће дефинише као „изостанак одговора (нема побољшања или постоји незнатно побољшање циљних симптома) на секвенцијалну примену два антипсихотика из различитих група који су примењени у адекватној дози

током најмање 6-8 недеља“. Сматра се да око 10-30% пацијената имају слаб или никакав одговор на антипсихотичне лекове, а додатних 30% имају делимичне одговоре на терапију, што значи да показују побољшање у психопатологији али и даље имају благе до озбиљне симптоме поремећаја. У већини истраживања потврђено је да се преваленца изостанка повољног одговора на терапију која укључује и ниво функционисања, креће у распону од 55-65%. Терапија може бити делом или у потпуности неуспешна из многобројних разлога као што су непридржавање пацијента од стране лекара прописане дозе или нередовно узимање лека, или пак прописани антипсихотик може бити делимично или у потпуности неделотворан. Поред тога, коморбидитет са другим поремећајима као што је злоупотреба супстанци и алкохолизам може допринети резистенцији на терапију. Схизофренија резистентна на терапију (ТРС) може бити и у вези са факторима у окружењу (неповољна породична атмосфера, лоши социоекономски услови). Мултидимензионална процена изостанка одговора на терапију треба да узме у обзир присуство позитивне или негативне симптоматологије, когнитивне дисфункције, бизарно понашање, рекурентне афективне симптоме, мањкавости у професионалном и социјалном функционисању и лош квалитет живота.

*Ефикасност антипсихотика прве генерације.* Постоје ограничени докази о ефикасности антипсихотика прве генерације код ТРС. Једна метаналитичка студија показала је да је само у једној студији доказано да је било који антипсихотик прве генерације делотворнији од неког другог. У највећем броју контролисаних испитивања антипсихотика прве генерације код пацијената са терапијском резистенцијом на лек, проценат оних који су при промени антипсихотика (једном или два пута) дали одговор био је мањи од 5% (31).

*Ефикасност антипсихотика друге генерације.* Мета-анализа 12 рандомизованих контролисаних клиничких испитивања у којима је била поређена ефикасност и подношљивост антипсихотика друге генерације и антипсихотика прве генерације код ТРС, показала је да је највише повољних исхода на терапију било код пацијената лечених клозапином (32). На основу многобројних истраживања изведен је закључак да клозапин показује ефикасност и добру општу подношљивост у лечењу ТРС у клиничким условима, као и у побољшању квалитета живота и учествовања у социјалним активностима пацијената са ТРС (33).

У 12-недељној студији код пацијената са ТРС показано је да је дошло до већег побољшања у негативним симптомима на терапији рисперидоном у дози од 6мг/дан у поређењу са халоперидолом у дози од 20мг/дан (34), односно да постоје докази о супериорности рисперидона у поређењу са халоперидолом. Али када се рисперидон упореди са клозапином, предност је у корист клозапина када је у питању лечење ТРС. У рандомизованом двоструко слепом испитивању пацијенти који су имали само делимичан одговор на лечење флуфеназином (20 мг/дан), показали су значајно већу стопу одговора (52 у односу на 38%) на кветиапин (600 мг/дан) него на халоперидол (20 мг/дан) (35). У отвореном испитивању, при преласку стабилних хроничних пацијената на арипипразол (30 мг/дан) запажено је побољшање у општем утиску, свеукупним позитивним и негативним симптомима (36). Ипак, може се закључити да постоје ограничени докази за ефикасност арипипразола и кветиапина у лечењу терапијски резистентне схизофреније

**Опште препоруке.** Први корак у клиничком збрињавању ТРС јесте да се утврди да ли су антипсихотични лекови прописани у адекватној дози, да ли су узимани довољно дуго и да ли се пацијент придржавао прописане терапије. При клиничкој процени треба узети у обзир и друге разлоге за изостанак одговора, као што су коморбидна злоупотреба супстанци, истовремена примена других лекова, присуство

соматског обољења и лоше социјално окружење и подршка. Уколико се код пацијента јавља делимичан одговор на терапију постоји консензус експерата да се трајање процене продужи за 4-10 недеља за први укључени антипсихотик, односно 5-11 недеља за други прописани антипсихотик (37). Уколико циљни симптоми схизофреније не дају одговор на антипсихотике прве генерације, лечење треба наставити антипсихотиком друге генерације и то оланзапином или рисперидоном. Код пацијената који имају јасно дефинисану резистенцију на терапију (укључујући и најмање једно адекватно лечење антипсихотиком друге генерације), треба применити клозапин због његове потврђене ефикасности. За пацијенте који се не придржавају прописане терапије, потребно је предузети активности да се појача терапијски савез, укључујући психотерапијске и психосоцијалне интервенције. У разматрање се може узети и примена антипсихотика у депо облику.

### **6.1. Стратегије преласка са једног лека на други**

Постоје три главне стратегије за прелазак са једног лека на други: унакрсна титрација (постепено смањивање дозе првог антипсихотика уз постепено повећавање дозе другог), преклапање и смањивање (настављање исте дозе првог антипсихотика уз постепено повећавање дозе другог до постизања терапијског нивоа, а затим смањење дозе првог) и нагла промена антипсихотика. Већина смерница даје предност унакрсној титрацији, изузев када је у питању прелазак на клозапин. У овом случају смањење дозе првог антипсихотика треба обавити пре увођења клозапина због потенцијалних хематолошких нежељених дејстава. Ипак, многи експерти и овде дају предност унакрсној титрацији, вероватно због потребе за релативно спором титрацијом клозапина.

#### **Прелазак на клозапин**

Као што је већ наведено, значајан број студија доследно је показао супериорност клозапина у лечењу ТРС у односу на антипсихотике прве генерације. У складу са клиничком праксом најчешћа циљна доза износи 400мг/дан (неки пацијенти имали су добар одговор на 100-200мг). Након изостанка одговора, упркос континуираној терапији током 4-6 недеља и достизања довољних концентрација клозапина у крви, наредни корак би требало да буде повећање дозе до 900 мг/дан и пажљиво праћење нежељених дејстава. Ако и даље нема адекватног одговора, у разматрање треба узети стратегије аугментације или комбиновања антипсихотика.

#### **Прелазак на други антипсихотик друге генерације**

Као што је већ поменуто, неколико студија пружило је доказе о супериорности антипсихотика друге генерације независно од клозапинау поређењу са антипсихотикима прве генерације код ТРС. Постоје докази који потврђују да у случају неадекватног одговора на клозапин, прелазак на неки други антипсихотик друге генерације (најчешће оланзапин), може пружити задовољавајући исход.

### **6.2. Комбиновање антипсихотика**

Упркос честом комбиновању два или више антипсихотика у оквиру клиничке праксе (у неким истраживањима код више од 50% хоспитализованих пацијената), нема довољно рандомизованих контролираних студија којима се процењује ефикасност стратегија комбиновања. Код пацијената са ТРС додавање неког антипсихотика клозапину наводи се као оправдана опција лечења. До данас су објављена четири двоструко слепа, плацебом контролисана рандомизована испитивања којима се оцењује комбинована терапија са клозапином. Док комбиновање клозапина са хлорпромазином

није дало никакве користи, додавање сулпирида клозапину довело је до више од 20% смањења у психопатологији (BPRS укупни скор), и до изразитијег побољшања у односу на плацебо. Уз раније отворене студије и приказе случаја, недавно двоструко слепо рандомизовано клиничко испитивање показало је значајно побољшање позитивне, негативне и укупне психопатологије при додавању рисперидона у дозама до 6 мг/дан клозапину (просечна доза 400мг/дан) (38). Прикази случаја и отворене студије указале су на делотворност комбинације клозапина и оланзапина, клозапина и амисулприда и клозапина и зипрадисона.

*Препоруке.* Уопштено гледано постоје само ограничени докази о ефикасности комбиновања антипсихотика код ТРС. Комбинација клозапина и рисперидона, као и комбинација клозапина и сулпирида можда представљају најбоље опције лечења. Треба нагласити, међутим, да лекари морају бити свесни потенцијалног појачавања нежељених дејстава при комбиновању два или више антипсихотика и да одаберу лекове са смањеним ризиком за интеракције.

### **6.3. Стратегије аугментације**

Стратегије аугментације треба одабрати у складу са дефинисаним циљним симптомима ТРС. У зависности од типа преовлађујућих испољених резидуалних симптома (нпр. агресивно понашање, анксиозност, позитивни, негативни, когнитивни, или симптоми поремећаја расположења), аугментација укључује додавање литијума, антиконвулзаната, бензодиазепина и  $\beta$ -блокатора.

Да би се избегао ризик од нежељених дејстава и потенцијалне интеракције лекова, ефикасност терапије са одабраним додатним лековима мора бити процењена у кратком временском интервалу. И даље нема рандомизованих контролисаних студија са већим узорком за стратегије аугментације тако да су препоруке углавном засноване на клиничком искуству.

*Стабилизатори расположења и антиконвулзанти.* У мета анализи која је оцењивала ефикасност литијума код схизофрених пацијената обухваћено је 20 рандомизованих, контролисаних студија. Уопштено гледано, стратегија комбиновања показала је бољи одговор, али супериорност у односу на монотерапију није могла бити доследно доказана у свим испитивањима и нестајала је када би пацијенти са симптомима поремећаја расположења били искључени. У студијама серије случајева мањег обима, аугментација са литијумом показала је побољшање код ТРС.

Додавање валпроата халоперидолу, оланзапину и респеридону у рандомизованим, контролисаним испитивањима показало је недоследно позитивне резултате само код специфичних аспеката одговора, нпр. негативних симптома и општег утиска, непријатељског расположења, док у неким другим студијама није уочен ни један позитиван ефект у било којем мерењу исхода.

Додавање карбамазепина показало је опречне резултате. У комбинацији са халоперидолом, пријављено је погоршавање симптома, могуће из фармакокинетичких разлога (смањење концентрације халоперидола у плазми). На основу мета аналитичких студија донет је закључак да не постоје докази о ефикасности комбиновања карбамазепина са антипсихотикима у третману схизофреније.

У приказима случаја запажено је да ламотригин умањује психотичне симптоме када се комбинује са клозапином. Када је ламотригин додат рисперидону или халоперидолу, прикази случаја били су опречни нису запажена значајна побољшања када се дода оланзапину или флупентиксолу (39).

*Антидепресиви.* Када се примени аугментација антидепресивима морају се узети у обзир потенцијална погоршања психотичних симптома због потенцијације адренергичке и допаминергичке неуротрансмисије. Постојање негативне

симптоматологије може бити разлог за аугментацију антидепресивима у неким случајевима. Флувоксамин и флуоксетин показали су побољшање негативних симптома независно од утицаја депресивног расположења. Уз то, двоструко слепа, плацебом контролисана студија у којој је миртазапином 30мг/дан вршена аугментације текуће терапије клозапином показала је значајно смањење негативних симптома и укупне психопатологије (40). Остале студије су углавном спровођене у области постпсихотичне депресије, па стога није било могуће извести препоруке за лечење ТРС.

*Бензодиазепини.* Додатна терапија бензодиазепинима доследно није показивала супериорност у односу на монотерапију антипсихотика код пацијената са ТРС, а резултати студија су противречни.

*β-блокатори.* На основу систематске провере и мета анализе донет је закључак да β-блокатори нису дали јасан доказ за оправданост њихове примене као додатног лека код схизофреније нити код пацијената код ТРС.

**Препоруке.** Укратко, докази да од аугментације стабилизаторима расположења или антиконвулзантима пацијенти са ТРС имају користи су ограничени. Стога, примену валпоричне киселине, карбамазепина или ламотригина треба узети у разматрање након што су исцрпљене све друге опције лечења. Постоје докази да ламотригин као додатна терапија, посебно уз клозапин може умањити схизофрену психопатологију. Додавање валпората може бити терапијска опција ако преовлађује присисство агресивности и непријатељског расположења, а литијум се може показати корисним ако преовлађују депресивни симптоми. Карбамазепин се не сме примењивати са клозапином због потенцијалног повећаног ризика од хематолошких нежељених дејстава. Код агитираних, анксиозних и кататоничких пацијената корисна је примена бензодиазепина. Пацијенти који испољавају постојане негативне и депресивне симптоме могу примати антидепресивну терапију.

#### **6.4. Електроконвулзивна терапија (ЕКТ)**

Извештаји у студијама серије случајева указују да код пацијената са ТРС примена ЕКТ-а може повећати одговор на антипсихотике прве и друге генерације, па се стога комбинација антипсихотика и ЕКТ може препоручити. Давање антипсихотика треба да се настави и током и након ЕКТ-а када се она примењује за лечење сизофреније. После успешног лечења ТРС ЕКТ-ом, у разматрање треба узети и примену ЕКТ-а у терапији одржавања **Error! Bookmark not defined..**

#### **6.5. Комбиновање са психотерапијом**

Когнитивно-бихејвиорална терапија и процедуре породичне психотерапије посебно су корисне као додатак терапији антипсихотика код пацијената са ТРС.

### **7. Психотерапијске и психосоцијалне интервенције**

У оквиру мултидимензионалног приступа лечењу који се сматра ефикасном терапијском стратегијом, психотерапијске и психосоцијалне интервенције усмерене су ка побољшању психолошких и социјалних аспеката функционисања и имају дуготрајни ефекат на индивидуалну вулнерабилност особа оболелих од схизофреније. Истраживања су потврдила да добар терапијски савез и доживљај оболелог да га лекар слуша и разуме, представљају значајан предиктор квалитета комплијансе и каснијег одговора на лечење, што указује на неопходност укључивања неког од психотерапијских модалитета или психосоцијалног интервенисања у третман оболелих.

**Циљеви психотерапијских и психосоцијалних интервенција су:** смањење вулнерабилности оболеле особе; смањење утицаја стресогених животних догађаја;

побољшање квалитета живота; редуција ризика од релапса и нове епизоде; смањење онеспособљености оболелог; побољшање вештина у комуникацији као и стратегија превладавања стреса; минимизирање интензитета симптоматологије; побољшање комплијансе.

### **7.1. Врсте психотерапијских и психосоцијалних интервенција**

Психотерапијске и психосоцијалне интервенције које се препоручују у лечењу схизофреније (наведене по азбучном реду, не по нивоу препоруке) су: арт терапија, когнитивно-бихејвиорална терапија (КБТ), когнитивна ремедијација, породична терапија, психоедукација, саветовање и супортивна психотерапија, тренинг социјалних вештина.

#### **7.1.1. Арт терапија**

На основу чињеница заснованих на доказима, саветује се разматрање примене арт терапије код свих оболелих у акутној фази болести али и у фази ремисије, пре свега, у случајевима када се испољавају негативни симптоми. Терапија може започети у акутној фази болести или касније, током амбулантног третмана. Ако третман започне током болничког лечења, неопходно је да се током диспанзерског третмана заврши започети програм. Препоручује се рад у групи.

#### **7.1.2. Когнитивно бихејвиорална терапија (КБТ)**

Различите студије потврђују ефикасност КБТ у редуцији стопе релапса (посебно у периоду 18 месеци након третмана), скраћењу трајања хоспиталног лечења (у просеку 8,26 дана), редуцији симптома (мерено PANSS i BPRS скалама), побољшању социјалног функционисања оболелог и увида у болест, уз могућност третмана првих епизода болести. Сматра се посебно ефикасном у третману терапорезистентних форми поремећаја као и облицима са перзистентним халуцинацијама. Саветује се примена КБТ у трајању од 4 до 9 месеци (41), а интервенцијама се смањује и економско оптерећење болешћу (42).

#### **7.1.3. Саветовање и супортивна психотерапија**

Формалне одреднице супортивне психотерапије прилично су флексибилне што се тиче учесталости сеанси али и улоге терапеута, која би требало да буде активна и директивна. Интервенције се заснивају на саветовању, подршци и реосигуравању оболелог са циљем што бољег прилагођавања на актуелне околности у којима се налази. Примена супортивне психотерапије саветује се као комплементарна метода лечења особа са схизофренијом. Уколико нема могућности да се примени друга специфичнија психотерапијска метода (КБТ, породична терапија или арт терапија) може се размотрити и њена самостална примена.

#### **7.1.4. Породична психотерапија**

Корисно је што раније укључивање породице у лечење, будући да је клиничко искуство потврдило да су чланови породице највише мотивисани за то управо у фазама егзацербације болести. Најефикаснијим за започињање укључивања породице у третман сматра се период болничког лечења пацијента.

Велики број рандомизованих студија потврдио је ефикасност примене породичних интервенција у лечењу особа оболелих од схизофреније (43). Оне редукују стопу релапса, дужину хоспиталног лечења, интензитет симптоматологије, али имају и додатне ефекте у смислу побољшања социјалне функционалности оболелог и познавања саме болести. Третман може започети у акутној фази болести али и касније,

током амбулантног третмана. Препоручује се породична терапија у трајању од 3 месеца до годину дана, са најмање 10 сеанси породичне терапије.

Примена породичних интервенција корисна је код свих оболелих у фази ремисије болести, а који живе или су у блиском контакту са члановима породице, у случајевима недавног релапса или постојећег ризика од релапса, и код перзистирајућих симптома болести.

#### **7.1.5. Психоедукација**

Упркос супериорности фармакотерапије у лечењу схизофреније, као што је већ наведено раније, подаци упућују да чак 50% особа са схизофренијом испољава неки облик некомпљантности у лечењу, што отежава третман. Психоедукација у најширем, традиционалном смислу обухвата пружање информација оболелом о дијагнози, третману, прогнози, стратегијама превладавања стреса и правима оболелих. Психоедукација обухвата и циљеве који се тичу стратегија лечења и „копинг“ техника. Реализује се индивидуално или у групи. Примењује се и као део специфичнијих психотерапијских третмана, на пример, као део породичне терапије.

#### **7.1.6. Тренинг социјалних вештина**

Интервенције овог приступа помажу оболелом да овлада информацијама о знацима нежељених ефеката фармакотерапије, знацима предстојећег погоршања болести, коришћења могућности које пружају социјалне службе, и сл. Вештине се усвајају кроз процес који комбинује демонстрацију од стране терапеута (моделовање), играње улога, симулирање различитих ситуација, домаће задатке, позитивни и корективни „feedback“, позитивно поткрепљивање, итд. Студије праћења потврдиле су трајност постигнутих промена годину дана након завршетка тренинга социјалних вештина мада он нема утицаја на стопу релапса и ток болести.

#### **7.1.7. „Групе самопомоћи“ и удружења**

Важно је напоменути да постоје и тзв. „групе самопомоћи“ и организована удружења чланова породица особа оболелих од схизофреније које побољшавају њихово социјално функционисање, позитивно утичу на квалитет живота и могу, делом, ублажити и постојећу симптоматологију. Организована удружења чланова породица особа оболелих од схизофреније пружају породицама информације у вези са поремећајем, различите едукативне садржаје, умањују стигму којој су и породице оболелих изложене, смањују оптерећење болешћу и пружају помоћ и у кризним ситуацијама.

### **7.2. Препоруке за све психотерапијске третмане**

Када се примењују психотерапијске интервенције рутински се мора пратити исход у различитим доменама, као и задовољство оболелог; када се одлучује за врсту психотерапијске интервенције, мора сеимати у виду фазу болести; тим који лечи оболелог треба да делегира једну особу која ће пратити приступ и пружање психотерапијских интервенција оболелом; стручњак који примењује психотерапијске интервенције мора бити за то адекватно обучен и едукован, и под супервизијом компетентног психотерапеута, уколико је то потребно; када се психотерапија започне у акутној фази болести, потребно је да се реализује у потпуности након завршетка хоспиталног лечења, без прекида (укључујући и арт терапију).

## **8. Третман схизофреније код деце и адолесцената**



Савремена истраживања показују да једна трећина пацијената може развити симптоме шизофреније и пре 19. године. Шизофренија код особа млађих од 13 година назива се шизофренија са врло раним почетком (VEOS – *Very early onset schizophrenia*) а њена преваленца износи око 1 на 10.000, од којих 20% почиње пре 10. године живота. Шизофренија с раним почетком (EOS – *Early onset schizophrenia*) јавља се на узрасту од 13 до 17 година и има преваленцу око 0.5%. (44). Иако се симптоми не разликују од симптома код одраслих оболелих, VEOS и EOS подразумевају сложенију и озбиљнију клиничку слику у односу на шизофренију која се развија у одраслом добу (44).

Потенцијални узроци шизофреније код деце и младих недовољно су јасни и не постоји један узрочник, већ је шизофренија последица комплексне интеракције гена, биолошких, психолошких и социјалних фактора. Од срединских фактора, као могућих фактора ризика, спомињу се компликације при рођењу, исхрана, инфекције, злостављање и занемаривање, рана употреба канабиса у адолесценцији и стресни животни догађаји (45).

Укупно 24.5% свих психијатријских пријема младих узраста од 10. до 18. године је због шизофреније, са њиховим експоненцијалном порастом током адолесцентног периода (44).

### **8.1. Упозоравајући симптоми шизофреније код деце и младих**

Шизофренији деце и младих најчешће претходи тзв. продромални период, у трајању до 12 месеци, у којем се уочавају прве промене у понашању детета а које први примете најближи сродници. Оне укључују појаву пролазних и/или слабо изражених психотичних симптома, као што су халуцинације и/или сумануте идеје уз онемогућено уобичајено дневно функционисање. Мање изражено, али приметно, дете или млада особа може постати повучено или сумњичаво, са изменом у начину изражавања емоција. Важно је напоменути да већина деце или младих са пролазним или недовољно израженим психотичним симптомима не развијају психозе или шизофренију, иако бројна истраживања показују да су под вишим ризиком за развој шизофреније у односу на општу популацију без продромалних симптома и то и до 10 година после појаве симптома (46). Код 77.3% пацијената с VEOS неколико година пре развоја симптома примећени су следећи проблеми: 55.1% имало је језичке проблеме, 57.1% моторне проблеме, а 55.1% социјалне проблеме; 49% њих има одложени почетак школовања, а преко 30% захтевало је индивидуални образовни план. Обично, међутим, прође и до 2.5 године пре него што се постави дијагноза EOS или VEOS. Развијена клиничка слика не одступа значајно од клиничке слике шизофреније одраслих, али је код VEOS чешће присуство негативне симптоматологије, што је удружено са слабијим преморбидним функционисањем. Код деце су описане и атипичне клиничке слике које одликују слабија способност разграничења реалности од фантазије, чешће присуство суманутих идеја односа, лабилност расположења као и тешкоће у успостављању интерперсоналних односа (44).

### **8.2 Прогноза, ток и опоравак**

Шизофренија има лошију прогнозу када почне у детињству или адолесценцији. Симптоми и искуства шизофреније често су врло узнемирујући, а ефекти болести су свеprisутни и прожимајући. Краткорочни ток шизофреније тежи је него што је то случај с другим психотичним поремећајима деце и младих, са само 12% потпуних ремисија за разлику од 50% потпуних ремисија за афективне психозе, а лошији је и од прве психотичне епизоде одраслих. Иако једна петина деце и младих особа са шизофренијом има добар исход уз евентуално присуство само благих симптома, једна трећина њих ипак има изражене симптоме који захтевају интензивну социјалну и

психијатријску помоћ, стављајући тиме тешко бреме на њих и њихове родитеље или старатеље (44).

### **8.3 Соматско здравље и шизофренија код деце и младих**

Деца и млади са шизофренијом обично имају лошије соматско здравље у одраслом добу у односу на популацију здраве деце и живе краће за 16 до 25 година – трећина узрока смрти је услед суицида, а две трећине кардиоваскуларне, плућне и инфективне болести (46).

### **8.4 Разлике између дечје/адолесцентне шизофреније и шизофреније одраслих**

Шизофренија деце и адолесцената има: чешћи коморбидитет са неуроразвојним поремећајима (аутизам, поремећај развоја говора); чешће је присуство когнитивних проблема, негативних симптома, мање систематизованих суманутости и халуцинација; тежу клиничку слику (преваленца терапијске резистентности виша је код деце и младих).

### **8.5. Интервенције**

Све интервенције у третману шизофреније деце и младих могу се поделити у три групе: 1) фармакотерапија (према савременим смерницама прави избор представља примена антипсихотика друге генерације – рисперидон и оланзапин); 2) психолошке интервенције (КБТ, супортативно саветовање, интегративна терапија) и 3) друго – (нпр. дијететске интервенције - омега 3 масне киселине).

#### **8.5.1. Фармакотерапија шизофреније деце и адолесцената**

Подаци из клиничких студија у вези са фармакотерапијом још су ограничени и што се тиче ефикасности, и што се тиче безбедности код деце и младих. Упркос томе, примена антипсихотика код деце и младих драстично се повећава последњих година, а прописивање није увек у вези са шизофренијом. Опрез је неопходан приликом примене антипсихотика код деце и младих јер су нежељени ефекти израженији у овој популацији него код одраслих (47). Са изузетком клозапина, нема доказа о изразитијој ефикасности било којег антипсихотика у третману шизофренијеу овој узрасној групи, тако да је избор обично условљен профилем нежељених ефеката (48).

Иако постоје сличности у фармакотерапији деце и младих и одраслих пацијената постоје и неке разлике. Млади људи су сензитивнији на нежељене ефекте (49), због чега је правилна иницијација третмана веома важна. Кад год је могуће треба почети с врло малом дозом антипсихотика, уз постепено повишење дозе у периоду од неколико дана до неколико недеља. Иако је метаболизам код деце и адолесцената бржи у односу на одрасле (због чега влада мишљење да су потребене и више дозе), више дозе не показују бољу ефикасност, осим индиректних доказа за више дозе оланзапина (50). Важно је напоменути да су скоро сви антипсихотици ван индикационих подручја датих упутством о леку, због чега је важно обавестити родитеље/старатеља, али и децу и адолесценте, да су дати лекови, иако нису препоручени за примену код деце, неопходни у третману. Због тога се врло често каже да деца користе лиценциране лекове - антипсихотике, за нелиценцирану индикацију - примену код психоза деце и младих, због чега је врло важна информисана сагласност родитеља односно старатеља. На основу NICE водича сви антипсихотици који су препоручени за употребу код одраслих могу се примењивати и код деце и адолесцената с посебним опрезом у односу на узраст пацијената (модификација дозе).

Примена депо препарата у популацији деце и адолесцената није клинички оправдана. Инјекционе облике антипсихотика треба применити само када постоји потреба за брзим смирењем симптома психомоторне узнемирености. У табели 5.

приказани су антипсихотици који се препоручују за примену код деце и адолесцената у третману психоза и шизофренија.

**Табела 5. Примена антипсихотика код деце и младих**

| Атипични антипсихотици | Почетна дневна доза                  | Доза титрације (број дана)                      | Уобичајене дозе |             |
|------------------------|--------------------------------------|---|-----------------|-------------|
|                        |                                      |   | Деца            | Адолесценти |
| Рисперидон             | 0.25мг деца<br>0.50мг<br>адолесценти | 0.5-1мг<br>(10-15 дана)                         | 3-4мг           | 3-6мг       |
| Оланзапин              | 2.5мг деца<br>2.5-5мг<br>адолесценти | 2.5мг<br>(10-15 дана)                           | 7.5-12.5мг      | 12.5-20мг   |
| Клозапин               | 6.25-25мг                            | 1-2х почетне дозе<br>(18-30 дана)               | 150-300 мг      | 200-600мг   |
| Кветиапин              | 12.5мг деца<br>25мг адолесценти      | 25-50 до 150мг<br>онда 50-100мг<br>(18-30 дана) | ПНД             | 300-600мг   |
| Ариприразол            | 2.5-5мг                              | 2.5-5мг<br>(7-10 дана)                          | 5-15мг          | 5-30мг      |
| Зипрасидон             | 20мг                                 | 20мг деца<br>20-40 адолесценти<br>(18-30 дана)  | ПНД             | ПНД         |

ПНД – подаци нису доступни

### 8.5.1.1. Нежељени ефекти примене антипсихотика

#### Екстрапирамидни симптоми (ЕПС)

ЕПС се чешће се јављају код деце него адолесцената, као и код пацијената с менталном ретардацијом или код оних који по први пут узимају било какву фармакотерапију (51).

#### Повећање телесне тежине

Повећање телесне тежине представља најчешћи нежељени ефекат примене, пре свега атипичних антипсихотика код деце и адолесцената - највећи пораст изазива оланзапин, затим клозапин, рисперидон, кветиапин, а најмање ариприразол.

#### Метаболички синдром: хипергликемија и хиперлипидемија

Сви антипсихотици, поготово клозапин и оланзапин повезани су са порастом ЛДЛ-а и триглицерида и падом ХДЛ-а. Кохен и Хуининк показали су да пацијенти третирани оланзапином, кветиапином или рисперидоном развијају и дијабетес (52) - просечно време када се дијабетес дијагностикује је око 4 месеца од почетка терапије.

У табели 6. показан је кардиометаболички ризик примене антипсихотика код деце и младих.

**Табела 6. Кардиометаболички ризик антипсихотика код деце и младих**

| Највиши ризик | Висок ризик                          | Умерен ризик                  | Низак ризик               |
|---------------|--------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Оланзапин     | Кветиапин<br>Палиперидон, Рисперидон | Антипсихотици прве генерације | Ариприразол<br>Зипрасидон |

#### Ендокринолошки нежељени ефекти: хиперпролактинемија и хипотироидизам

Девојчице после пубертета осетљивије су на хиперпролактинемију због удруженог деловања естрогена и пролактина. Пораст пролактина може довести до поремећаја циклуса, галактореје и других сексуалних поремећаја (53). Тироидна функција може понекад бити поремећена при примени кветиапина и зато се саветује контрола тироидних хормона после 3 и 12 месеци у случају монотерапије (54).

#### Неуролептички малигни синдром

Неуролептички малигни синдром је животно угрожавајући нежељени ефекат примене антипсихотика код деце и младих. Чешће се јавља у првој недељи, али није искључено да се јави било када у току терапије.

#### **Хематолошки нежељени ефекти**

Сви антипсихотици могу изазвати леукопенију код деце и младих (50). Клозапин чешће од осталих изазива неутропенију која се чешће јавља у првим недељама. Ако се појави неутропенија треба прекинути терапију и том пацијенту више не прописивати клозапин.

#### **Хепатотоксичност**

Хепатотоксичност је повезана са порастом телесне тежине при дуготрајном коришћењу антипсихотика. Функцију јетре треба контролисати код деце која користе антипсихотике друге генерације, посебно уколико су добила у тежини.

#### **Епилептични напади**

Иако сви атипични антипсихотици могу изазвати ЕЕГ абнормалности, клозапин показује највећи ризик - 2 од 4 пацијента на клозапину имају промене на ЕЕГ-у. Због тога ЕЕГ мониторинг треба урадити пре почетка терапије клозапином, и наставити сваких 6 месеци током терапије као и у случају промене понашања пацијента.

#### **Кардиоваскуларни проблеми**

Најтежи кардиолошки нежељени ефекат примене антипсихотика је продужење QT интервала. Чешћи, и мање опасни, нежељени ефекти су ортостатска хипотензија и тахикардија.

#### **8.5.2. Психосоцијалне интервенције**

Психосоцијалне интервенције подразумевају допунска средства фармакотерапији и подразумевају мутлимодалне интервенције као што су КБТ, индивидуална или групна терапија с децом и адолесцентима, односно с родитељима.

#### **8.5.3. Дијетески препарати**

У последњих неколико година појављују се радови који указују да омега 3 масне киселине могу бити ефикасне у превенцији транзиције ка психози као и да побољшавају симптоме психозе, депресије и уопште психосоцијално функционисање код младих. Јасни докази за њихову примену, међутим, не постоје (55).

#### **8.6. Кораци у поступању**

*Препознавање симптома од стране педијатара* - када дете или адолесцент има пролазне или стабилне психотичне симптоме неопходно га је упутити у установу у којој постоји служба за ментално здравље деце и младих.

*Када постоје симптоми психозе али још увек нема довољно критеријума за постављање дијагнозе схизофреније*

Када постоје, пролазни или мање изражени симптоми схизофреније који могу бити последица стреса, немогућности прилагођавања на новонастале ситуације, потребно је применити технике индивидуалне терапије (психотерапија, нпр. КБТ) или интервенције у породици. У тим ситуацијама није неопходно примењивати антипсихотичну медикацију, јер нема доказа да превентивна примена антипсихотика може довести до смањеног ризика од развијања болести.

Уколико није могуће поставити јасну дијагнозу схизофреније препоручује се да се у наредне три године врши мониторинг симптома, нивоа неспособности или тешкоћа функционисања услед појаве симптома, односно степена породичне дисфункционалности услед присуства симптома.

*Када постоје јасни психотични симптоми*

Уколико дете или адолесцент имају јасне психотичне симптоме (у трајању од 4 недеље) неопходно га је одмах упутити у установу у којој постоје службе за ментално здравље деце и младих. Стручњаци из примарне здравствене заштите не би требало да прописују антипсихотике деци и адолесцентима, без консултације с дечјим и адолесцентним психијатријма. Процена стања детета или адолесцента подразумева: психијатријску анамнезу (проблеми менталног здравља, ризик од самоповређивања, употреба алкохола или других супстанци), медицинску анамнезу уз комплетни физикални преглед детета и адолесцента, процену психолошког и психосоцијалног функционисања, развојну историју (развој социјалних, когнитивних и моторних вештина), едукативни статус и др.

Уколико је дете или адолесцент под ризиком по сопствени живот или постоји ризик за живот друге особе неопходно је направити процену потребе за хоспитализацијом односно 24-часовним здравственим надзором. Када дете или адолесцент показује оваква понашања неопходна је примена брзе седације интрамускуларним препаратима (Табела 7). Потребно је, међутим, бити врло обазрив приликом давања високо потентних антипсихотика, као што је халоперидол, због могућности појаве акутне дистоније, која је чест нежељен ефекат у овој узрасној групи.

**Табела 7. Препарати и дозе за брзу седацију деце и адолесцената**

| Препарат  | Доза  | Време почетка деловања | Коментар  |
|---|---|------------------------|---|
| Оланзапин   | 2.5-10mg IM   | 15-30 минута           | Није доступан на домаћем тржишту у ампулираном облику; У комбинацији с бензодиазепинима може довести до респираторног дистреса. |
| Халоперидол   | 0.025-0.075mg/kg max 2.5 mg IM<br>Адолесценти >12 година могу добити дозе за одраслу популацију | 20-30 минута           | Неопходно је имати препарате за сузбијање потенцијалних акутних нежељених ефеката (парентерални антихолинергици).               |
| Лоразепам   | 0.05-0.1 mg/kg IM   | 20-40 минута           |   |
| Мидазолам   | 0.1-0.15mg/kg   | 10-20 минута IM        | Постоји ризик од дезинхибиционих реакција; није лиценциран за примену код деце.   |
| Диазепам – само IV (не даје се IM деци и адолесцентима) | 0.1mg/kg у спорој IV инјекцији  | 5-10 минута            | Продужено време полураспада не корелира с дужином седације. Могућа је акумулација.  |
| Зипрасидон  | 10-20mg   | 15-30 min IM           | Потенцијално продужење QT интервала   |

Уколико је постављена дијагноза прве психотичне епизоде неопходно је деци, младима и њиховим родитељима понудити оралне антипсихотике у комбинацији са психосоцијалним интервенцијама, као што су КБТ односно породичне интервенције. Ако дете, адолесцент или његови родитељи желе да пробају неке психосоцијалне

интервенције без предложене примене антипсихотика, важно је саветовати их да су те интервенције значајно ефикасније уколико се примењују уз антипсихотике. Уколико и даље инсистирају да се не укључују лекови, применити интервенције у оквиру породице, односно КБТ технике, али не више од 4 недеље уз континуирано праћење следећих параметара: симптома, нивоа функционисања и могућности обављања уобичајних дневних активности.

Избор антипсихотика за дете требало би направити у договору између родитеља и дечјег психијатра, односно ако је у питању адолесцент, између родитеља, адолесцента и дечјег психијатра. Неопходно је и родитељима и младима обезбедити узрасно прилагођене информације као и појаснити им потенцијалне нежељене ефекте.

Пре започињања антипсихотичне терапије код деце и адолесцената неопходно је урадити основна соматска испитивања. На почетку третмана антипсихотикима потребно је дати дозу лека која је нижа од почетне дозе антипсихотика код одраслих, уколико се ради о антипсихотику који није регистрован за примену код деце и адолесцената. Уколико је антипсихотик одобрен за примену код деце и адолесцената, потребно је започети с најнижом препорученом дозом. Неопходна је спора титрација дозе ка вишим дозама. Када се постигне оптимална доза, минимум 4-6 недеља треба наставити са применом антипсихотика, пре евентуалне промене у други услед недовољне ефикасности.

Током третмана, а поготово у току титрације антипсихотика, неопходно је стално пратити њихову ефикасност, нежељене ефекте терапије, узимајући у обзир могућа преклапања између нежељених ефеката и клиничких карактеристика шизофреније (преклапање нпр. између акатизије и агитације односно анксиозности), уз стално праћење телесне тежине (у почетку недељно, касније на три месеца односно 6 месеци), телесне висине на сваких 6 месеци, као и обим струка и кукова, процену пулса и крвног притиска, лабораторијских вредности (пре свега глукозе, липидног статуса), као и комплијансу.

Не препоручују се примена високих доза антипсихотика у циљу брзе седације, примена више од једног антипсихотика, осим ако се у датом тренутку врши превођење са једног на други антипсихотик.

### **8.7. Третман после психотичне епизоде**

Децу, адолесценте и родитеље неопходно је обавестити да постоји висок ризик од поновне појаве симптома, уколико се лекови прекину у току прве године након акутне психотичне реакције. Поред тога, важно је постепено укидати лекове уз редовни мониторинг евентуалне поновне појаве симптома, односно нежељених ефеката.

Стање деце и младих треба пратити две године након обуставе антипсихотичне терапије. Неопходно је понудити родитељима деце и адолесцената с психозом психосоцијалне породичне интервенције и успоставити сарадњу с образовним институцијама, ради надокнаде пропуштеног градива и боље ресоцијализације у вршњачку групу.

### **8.8. Интервенције код деце и младих који нису адекватно реаговали на третман**

Пре разматрања нових терапијских опција неопходно је ревидирати дијагнозу и направити евалуацију комплијансе, односно испитити адекватност дозе и дужину примене антипсихотика. Посебно је важно испитати да ли је адолесцент користио психоактивне супстанце приликом примене прописане терапије. Препоручује се примена клозапина код деце и младих када није постојао адекватан терапијски одговор на бар два различита антипсихотика, примењена по 6-8 недеља. Уколико нема адекватне реакције ни на клозапин у одговарајућој дози, неопходно је поново

направити процену и на крају евентуално додати као агументацију други антипсихотик. Други лек не би требало да поспешује већ постојеће ефекте клозапина.

**Табела 8. Смернице за лечење психоза деце и мадих**

| Ниво доказа | Фаза болести  | Терапија  | Степен препоруке |
|-------------|---|---|------------------|
| <b>A</b>    | Када постоје симптоми психозе али још увек нема довољно критеријума за постављање дијагнозе шизофреније | Индивидуална терапија (психотерапија, нпр. КБТ) или интервенције у породици   | <b>I</b>         |
| <b>A</b>    | Када постоје јасни психотични симптоми  | Орални антипсихотици (антипсихотици друге генерације/ рисперидон, оланзапин) у комбинацији с психосоцијалним интервенцијама – КБТ, породичне интервенције | <b>I</b>         |
| <b>A</b>    | Третман после психотичне епизоде  | Пратити стање деце и младих две године након обуставе антипсихотичне терапије   | <b>I</b>         |
| <b>A</b>    | Интервенције код деце и младих који нису адекватно реаговали на третман                                 | Примена клозапина код деце и младих онда када није постојао адекватан терапијски одговор на бар два различита антипсихотика коришћена сваки по 6-8 недеља | <b>I</b>         |

## 9. Третман шизофреније у трудноћи

У третману пацијенткиња са шизофренијом у току трудноће и лактације постоје два периода повишеног ризика: тератогени ризик који је највећи у првом триместру трудноће и ризик обуставе лека који је највећи у време порођаја.

У планирању трудноће потребно је пажљиво проценити ризик обуставе лека и информисати пацијенткињу да актуелни докази не сугеришу значајну тератогеност антипсихотика. Могућ је мали пораст кардиоваскуларних малформација од 1 до 1,5%, који се односи на примену било којег антипсихотика. Око 50 % трудноћа код пацијенткиња са шизофренијом је непланирано и у таквим ситуацијама ако је могуће треба спровести нефармаколошко вођење болести (56), иако ризик од психозе може бити већи за дијаду мајка-одојче него што је корист од обустављања медијације.

Нагли прекид антипсихотичне медијације треба избегавати због повећаног ризика од релапса. Већина жена са шизофренијом треба да настави медикаментозни третман. Избор лека треба да следи индивидуалне препоруке за прву епизоду или већ дијагностиковану шизофренију. Треба избегавати арипипразол, сертиндол или зотепин и размотрити прелазак на други антипсихотик за који постоје подаци о исходу трудноће. Депо антипсихотике не треба давати због немогућности флексибилног дозирања а у случају да пацијенткиња узима клозапин или оланзапин, потребно је праћење у погледу развоја гестационог дијабетеса.

Треба избегавати полифармацију и користити најниже делотворне дозе и посебну пажњу обратити на редукацију дозе у току месеца пре термина за порођај или прекида медијације 5-10 дана пре термина (57). С обзиром на то да још увек има више искустава са антипсихотичима прве генерације у трудноћи (нпр. халоперидол) и да нису показане предности антипсихотика друге генерације у овом стању (58) преодминантно би они требало да се користе али што је краће могуће и у што нижим дозама да би се избегли ЕПС и потреба за антипаркинсонцима. Антипаркинсонску терапију треба избегавати нарочито у првом триместру трудноће као и третман фенотиазинима. Након порођаја треба размотрити наставак давања пуне дозе

антипсихотика прве или друге генерације, с обзиром на то да у том периоду расте ризик релапса психозе (57).

У поређењу са антипсихотикама, стабилизатори расположења и бензодиазепини, чешће су повезани са феталним малформацијама и бихејвиоралним ефектима и треба их избегавати. Претпоставља се да је ефикасност ЕКТ код трудница са шизофренијом слична ефикасности код пацијенткиња које нису трудне. Стопа компликација је око 1% (59), тако да се ЕКТ препоручује као опција у неколико водича ако фармаколошки третман није адекватан. С обзиром на то да се антипсихотици могу акумулирати у мајчином млеку, што је нарочито опсервирано код терапије клозапином, дојење се не препоручује за жене на антипсихотичној терапији (58).

Подаци о ризику психотропне медикације у току трудноће и лактације су ограничени и потребно је много више информација кроз проспективне и контролисане кохортне студије о употреби антипсихотика у трудноћи, да би се донели дефинитивни закључци.

## 10. Нивои здравствене заштите у третману шизофреније

Значај нивоа здравствене заштите у третману шизофреније је релативно нова област којом се баве водичи добре праксе, и све већи број истраживања указује на предности које добра организација здравствене заштите пружа у односу на исход третмана.

Закон о заштити лица са менталним сметњама наводи да су здравствене установе за лечење лица са шизофренијом психијатријске установе и домови здравља у којима се обавља лечење особа са менталним сметњама, и у којима се образују посебне организационе јединице које обављају послове заштите менталног здравља у заједници (60). У склопу законских одредби се, такође, наводи да се лечење лица са менталним сметњама прилагођава свакој особи посебно, у зависности од медицинских индикација, и да се заснива на индивидуалном плану лечења који утврђује и спроводи стручни тим здравствене установе уз учешће те особе, односно њеног правног заступника. Индивидуални план лечења, осим процене менталног стања пацијената, процењује и расположивост фактора подршке околине у којој пацијент живи, као и могућностима лечења у постојећим установама. План лечења омогућава да третман сваког пацијента буде прилагођен његовим специфичним потребама као и да релевантни подаци буду доступни свим здравственим радницима и сарадницима укљученим у третман пацијената са шизофренијом. Пацијенте са шизофренијом је, уколико околности дозвољавају, потребно лечити на нивоима здравствене заштите који укључују најмање рестриктивне мере, а у потпуности обезбеђују сигурност и могућност ефикасног лечења. У свим нивоима здравствене заштите неопходно је сарађивати са пацијентом и његовом околином у атмосфери наде и оптимизма у односу на лечење, и спроводити активности у циљу смањења стигме и дискриминације који представљају највећу препреку за опоравак. Терапијски оптимизам и уверење да се проблеми могу решити основне су поруке које се препоручују у свим фазама болести, односно на свим нивоима здравствене заштите. Особе са шизофренијом морају имати могућност да што више учествују у одлукама о свом лечењу у партнерству са здравственим радницима. Неопходно је у континуитету информисати пацијента о болести и врсти третмана, о питањима поверљивости података и, уколико је могуће, добити информисану сагласност са предложеним лечењем.

Избор нивоа здравствене заштите, односно институције, везан је за следеће чиниоце:

- Доступност нивоа здравствене заштите.



- Стање пацијента.
- Потреба да се онемогући повређивање себе и других.
- Потреба за спољашњом структуром и подршком.
- Способност да се учествује у лечењу.
- Избор (склоност) који одговара пацијенту, његовој породици.
- Захтеви плана лечења.
- Потреба за одређеним третманом или одређеним интензитетом третмана који су доступни само у извесним институцијама.
- Потреба за специфичним третманом који се односи на коморбидне психијатријске или соматске проблеме.
- Карактеристике нивоа здравствене заштите.
- Степен подршке, структуре и рестриктивности.
- Могућност спречавања повређивања пацијента и других.
- Доступност различитих третмана, укључујући бригу о општем здравственом стању и рехабилитацији.
- Доступност психосоцијалне подршке у обезбеђивању прихватања терапије од стране пацијента, као и у пружању значајних информација лекару о клиничком стању пацијента и реаговању на терапију.
- Способност збрињавања веома узнемираних или психотичних пацијената.
- Радно време.
- Свеукупни миље и терапијска оријентација.
- Актуелно окружење, односно околности.
- Функционисање унутар породице.
- Доступност социјалне подршке.

Превенција менталних сметњи, нега, лечење и рехабилитација особа са менталним сметњама првенствено се обављају у примарној здравственој заштити, а лечење у психијатријским установама спроводи се када је то једини или најбољи начин да се обезбеди одговарајући медицински поступак (60). У склопу примарне здравствене заштите спроводи се рано откривање болести, односно идентификација особа чији симптоми указују на могућност развоја психотичног поремећаја, као и на симптоме повезане са евентуалним релапсом.

Пацијенти са шизофренијом у већем су ризику од непрепознавања и нелечења соматских поремећаја у односу на општу популацију (58). Лекар опште медицине у обавези је да обави соматски преглед пацијента једном годишње. Епидемиолошки подаци показују са пацијенти са шизофренијом имају честе коморбидитете: кардиоваскуларне, респираторне, ендокрине и инфективне болести. Соматски коморбидитети детерминисани су мултиплим факторима, онима који су везани за животне стилове често присутне код пацијената са шизофренијом (пушење, недостатак

физичке активности, гојазност, злоупотреба ПАС), за срединске факторе и фармакотерапију(61).

Све податке о соматском стању, клиничком и лабораторијском праћењу потребно је редовно достављати надлежном психијатру.

Лекар опште медицине дужан је да упути пацијента код психијатра, односно на следећи ниво здравствене заштите, уколико препозна:

- Лош терапијски одговор - недовољну ефикасност терапије.
- Одбијање узимања терапије или нередовно узимање терапије.
- Појаву нежељених дејстава терапије.
- Злоупотребу ПАС.
- Ризик за себе и за друге.

Болничко лечење индиковано је код пацијената за које доктор медицине или психијатар процене да озбиљно и директно угрожавају сопствени живот или здравље или безбедност, односно живот или здравље или безбедност друге особе. Остале индикације за болничко лечење укључују проблеме који чине ванболничко лечење несигурним и недовољно ефикасним.

Пацијенти који нису у могућности да добију адекватну помоћ у ванболничким условима хоспитализују се, по могућству, добровољно. Уколико пацијенти одбијају болничко лечење, а њихово стање испуњава критеријуме за такву врсту лечења, пацијенти се смештају и задржавају на болничком лечењу без пристанка, начином прописаним одредбама Закона о заштити лица са менталним сметњама(60) И примена физичког спутавања и изолације спроводи се према детаљним одредбама Закона о заштити лица са менталним сметњама (60).

Уколико лечење не захтева хоспитализацију али интензитет лечења на амбулантном нивоу не задовољава потребе, укључује се лечење у дневној болници. За пацијенте у фази стабилизације и у стабилној фази болести препоручује се лечење у амбулантним условима које има за циљ да обезбеди структуру, подршку, превенира релапсе и подржи социјалну интеграцију. У стабилној фази болести потребно је интензивирати психосоцијалну подршку са циљем што свеобухватнијег опоравка.

На свим нивоима здравствене заштите треба пратити стања која могу утицати на ток болести и исход лечења, и која је потребно евалуирати кроз општи клинички и неуролошки преглед, лабораторијске анализе (укључујући ККС, електролите, гликемију, холестерол и триглицериде, тестове за функције бубрега, јетре и штитне жлезде, као и за присуство ХИВ-а, хепатитиса С и сифилиса), електрофизиолошка и радиолошка испитивања. Потребни су и подаци о ВМІ, пулсу, крвном притиску и телесној температури.

**Табела 9. Препоручене клиничке и лабораторијске процене за пацијенте са шизофренијом**

| Процена  | Иницијална или основна            | Праћење  |
|--|-----------------------------------|--|
| Праћење соматског статуса и детекција пропратних соматских стања |                                   |  |
| Витални знаци  | Пулс, крвни притисак, температура | Пулс, крвни притисак, температура, у склопу клиничких индикација, посебно приликом титрирања доза лекова       |
| Телесна тежина и висина  | Телесна тежина, висина и ВМІ      | ВМІ на сваких 6 месеци (повећање за 1 јединицу код особа чији је ВМІ већи од 18,5 захтева тромесечну контролу) |

|   |  |   |
|---|--|---|
| Крвна слика                                   | Леукоцити  | Леукоцити, уколико постоје клиничке индикације, укључујући праћење пацијената који узимају клозапин   |
| Биохемија                                     | Електролити, тестови за функције бубрега, јетре и штитне жлезде  | На годишњем нивоу и према клиничким индикацијама  |
| Инфективне болести                            | Тестови за сифилис, хепатитис Си ХИВ, уколико постоје клиничке индикације  |   |
| Трудноћа                                      | Тестови за установљавање трудноће  |   |
| Токсикологија                                 | Скрининг за лекове, ПАС и тешке метале уколико постоје клиничке индикације   | Скрининг за лекове, ПАС уколико постоје клиничке индикације   |
| ЦТ или МРИ/ЕЕГ                                | СТ или МРИ уколико постоје клиничке индикације и ЕЕГ уколико постоје клиничке индикације                             |   |
| Процене у односу на специфична дејства лекова |  |   |
| Шећерна болест                                | Скрининг за факторе ризика, гликемија наше   | Гликемија наше или ХБА1ц 4 месеца после увођења нове терапије, после на годишњем нивоу  |
| Хиперлипидемија                               | Липидни статус   | Једном у 5 година   |
| Продужен QTc                                  | ЕКГ и серумски калијум пре увођења лекова који утичу на спровођење, у присуству фактора ризика за срчана оболења     | ЕКГ у случајевима значајних промена у дозирању лекова   |
| Хиперпролактинемија                           | Скрининг за симптоме хиперпролактинемије<br>Ниво пролактина, уколико је индиковано на основу претходне документације | Скрининг за симптоме хиперпролактинемије током сваке контроле док се не успостави стабилизација, после на годишњем нивоу уколико пацијенти узимају лекове који могу повећати ниво пролактина  |
| Екстрапирамидални симптоми                    | Клиничка процена екстрапирамидалних симптома   | Клиничка процена екстрапирамидалних симптома једном недељно до стабилизације дозе лека у трајању од 2 недеље, после током сваке контроле  |
| Тардивна дискинезија                          | Клиничка процена невољних покрета  | Клиничка процена невољних покрета сваких 6 месеци код особа које узимају антипсихотике прве генерације, сваких 12 месеци код особа које узимају антипсихотике друге генерације. Уколико је пацијент у повећаном ризику (старије особе, пацијенти са акутним дистоничним реакцијама, другим значајним екстрапирамидалним симптомима и акатизијом) процена се врши сваких 3, односно 6 месеци зависно од врсте лека |
| Катаракта                                     | Процена оштрине вида на даљину, офталмолошки преглед биомикроскопом (шпалт лампом)                                   | Процена оштрине вида једном годишње, офталмолошки преглед сваке 2 године за особе млађе од 40 година и једном годишње за особе старије од 40 година   |

Спровођење континуираног оснаживања пацијената у правцу промене стила живота, престанка пушења, односно злоупотребе ПАС, увођење физичке активности, пожељне исхране, одржавање социјалне мреже и значајних активности, неопходно је на свим нивоима здравствене заштите.

## Литература

1. Baghai TC, Grunze H, Sartorius N. Note from the editors. U: Antidepressant medications in the treatment of depressive disorders a technical review of evidence by a task force of the CINP. CINP Antidepressant Task Force, 2007.

2. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray C. Global Burden of Disease and Risk Factors - Disease Control Priorities Project. Washington (DC): World Bank, 2006.
3. Häfner H, an der Heiden W. Epidemiology of Schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1997;42:139-51.
4. Institut za javno zdravlje Srbije. Zdravstveno-statistički godišnjaci Republike Srbije 2007., 2008., 2009., 2010., 2011. Beograd, 2008–12.
5. Hafner H, an der Heiden W. Course and outcome of schizophrenia. In: Hirsch SR, Weinberger DR, editors. *Schizophrenia*. Massachusetts, Oxford, Victoria, Berlin: Blackwell, Science, 2003, pp 101-141.
6. Beiser M, Erickson D, Fleming JA, Iacono WG. Establishing the onset of psychotic illness. *Am J Psychiatry* 1993;150:1349-54.
7. Birchwood M, Smith J, McMillan JF. Predicting relapse in schizophrenia: The development and implementation of an early signs monitoring system using patients and families as observers, a preliminary investigation. *Psychol Med* 1989;19:649-56.
8. McGlashan TH, Fenton WS. Subtype progression and pathophysiologic deterioration in early schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993;19:71-84.
9. Bottlender R, Sato T, Jager M, et al. The impact of the duration of untreated psychosis prior to first psychiatric admission on the 15-year outcome in schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;62:37-44.
10. Osborn DPJ, Levy G, Nazareth I, et al. Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:242-9.
11. Addington J, Addington D. Neurocognitive and social functioning in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999;25:173-82.
12. Breier A, Schreiber JL, Dyer J, Pickar D. National Institute of Mental Health longitudinal study of chronic schizophrenia. Prognosis and predictors of outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:239-46.
13. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs or schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373:31–41.
14. Erhart SM, Marder SR, Carpenter WT. Treatment of schizophrenia negative symptoms: future prospects. *Schizophr Bull* 2006;32:234-37.
15. Speller JC, Barnes TR, Curson DA, Pantelis C, Alberts JL. One-year, low-dose neuroleptic study of in-patients with chronic schizophrenia characterised by persistent negative symptoms. Amisulpride v. haloperidol. *Br J Psychiatry* 1997;171:564-8.
16. Olié JP, Spina E, Murray S, Yang R. Ziprasidone and amisulpride effectively treat negative symptoms of schizophrenia: results of a 12-week, double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:143-51.
17. Crow TJ, MacMillan JF, Johnson AL, Johnstone EC. A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment. *Br J Psychiatry* 1986;148:120-7.
18. Gitlin M, Nuechterlein K, Subotnik KL et al. Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1835-42.
19. Chouinard G, Bradwejn J, Annable L, Jones BD, Ross-Chouinard A. Withdrawal symptoms after long-term treatment with low-potency neuroleptics. *J Clin Psychiatry* 1984;45:500-2.
20. Jakovljević M. Contemporary psychopharmacotherapy in the context of brave new psychiatry, well-being therapy and life coaching. *Psychiatr Danub* 2007;19:195-201.
21. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, et al. International Suicide Prevention Trial Study Group. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:82-91.
22. Helldin L, Kane JM, Karilampi U, Norlander T, Archer T. Remission in prognosis of functional outcome: a new dimension in the treatment of patients with psychotic disorders. *Schizophr Res* 2007;93:160-8.

23. Davis JM, Chen N, Glick ID A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:553-64.
24. Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003;64:663-7.
25. Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1.
26. Goff DC, Posever T, Herz L, et al. An exploratory haloperidol-controlled dose-finding study of ziprasidone in hospitalized patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18:296-304.
27. Taylor D, Paton C, Kapur S. *Prescribing Guidelines* 10th edn. Informa Health Care, London, 2009.
28. Dixon LB, Lehman AF, Levine J. Conventional antipsychotic medications for schizophrenia. *Schiz Bulletin* 1995;21:567-77.
29. Kane JM, Eerdeken M, Lindenmayer JP, Keith S, Lesem M, Karcher K. Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003;160:1125-32.
30. Liperoti R, Pedone C, Lapane KL, Mor V, Bernabei R, Gambassi G. Venous thromboembolism among elderly patients treated with atypical and conventional antipsychotic agents. *Arch Intern Med* 2005;165:2677-82.
31. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:789-96.
32. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2001;158:518-26.
33. Lieberman JA, Koreen AR, Chakos M, et al. Factors influencing treatment response and outcome of first-episode schizophrenia: Implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1996;57(Suppl 9):5-9.
34. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Zhang PY, Wu GY, Shen YC. Risperidone versus haloperidol in the treatment of acute exacerbations of chronic inpatients with schizophrenia: A randomized double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16:325-30.
35. Emsley R, Oosthuizen P, van Rensburg SJ. Clinical potential of omega-3 fatty acids in the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs* 2003;17:1081-91.
36. Casey DE, Daniel DG, Wassef AA, Tracy LA, Wozniak P, Sommerville KW. Reply effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:2052-3.
37. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP, editors. *The Expert Consensus Guideline Series. Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders.* *J Clin Psychiatry* 2003;63(Suppl 12):1-100.
38. Josiassen RC, Joseph A, Kohegyi E, et al. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2005;162:130-6.
39. Dursun SM, Deakin JFW. Augmenting antipsychotic treatment with lamotrigine or topiramate in patients with treatment-resistant schizophrenia: A naturalistic case-series outcome study. *J Psychopharmacol* 2001;15:297-301.
40. Zoccali R, Muscatello MR, Cedro C, et al. The effect of mirtazapine augmentation of clozapine in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: A double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19:71-6.
41. Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB. The Schizophrenia Patient Outcomes Research team (PORT): Updated treatment Recommendations 2009. *Schizophrenia Bulletin* 2010;36:94-103.

42. van der Gaag M, Stant AD, Wolters KJ, Buskens E, Wiersma D. Cognitive-behavioural therapy for persistent and recurrent psychosis in people with schizophrenia-spectrum disorder:cost-effectiveness analysis. *Br J Psychiatry* 2011;198:59-65.
43. Bressi C, Manenti S, Frongia P, Porcellana M, Invernizzi G. Systemic family therapy in schizophrenia:a randomized clinical trial of effectiveness. *Psychother Psychosom* 2008;77:43-9.
44. Masi G, Liboni F. Management of Schizophrenia in Children and Adolescents. *Drugs* 2011;71:179-208.
45. Spencer EK, Campbell M. Children with schizophrenia: diagnosis, phenomenology and pharmacotherapy. *Schizophr Bull* 1994;20:13-25.
46. NCCMH. Schizophrenia: Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Adults in Primary and Secondary Care(Update). Clinical Guideline 82. Leicester & London: The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists, 2010.
47. Armenteros JL, Davies M. Antipsychotics in early onset schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006;15:141-8.
48. Correll CU. Symptomatic presentation and initial treatment for schizophrenia in children and adolescents. *J Clin Psychiatry* 2010;71:e29.
49. Correll CU, Schenk EM. Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry* 2008;21:151-6.
50. Kumra S, Oberstar JV, Sikich L, et al. Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34:60-71.
51. Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, et al. Clozapine and high dose olanzapine in refractory early onset schizophrenia: a 12-week randomized and double-blind comparison. *Biol Psychiatry* 2008;63:221-7.
52. Cohen D, Huinink S. Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus in child and adolescent psychiatry. *CNS Drugs* 2007;21:1035-8.
53. Masi G, Cosenza A, Mucci M. Prolactin levels in young children with pervasive developmental disorders during risperidone treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001;11:389-94.
54. Greenspan A, Gharabawi G, Kwentus J. Thyroid dysfunction during treatment with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1334-5.
55. Petersen L, Jeppesen P, Thorup A, et al. A randomised multicentre trial of integrated versus standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness. *BMJ* 2005;331:602.
56. McGorry P, Killackey E, Elkins K, Lambert M, Lambert T. Summary Australian and New Zealand clinical practice guideline for the treatment of schizophrenia (2003). *Australas Psychiatry* 2003;11:136-47.
57. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997;154(Suppl 4):1-63.
58. Gentile 2004. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Acute treatment of schizophrenia, 2005, 174-5.
59. Miller LJ. Use of electroconvulsive therapy during pregnancy. *Hosp Community Psychiatry* 1994;45:444-50.
60. ЗАКОН о заштити лица са менталним сметњама („Сл.гласник РС“, бр.45/2013)
61. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical guideline for the treatment of schizophrenia and related disorders. Melbourne: ORYGEN Research Centre and Department of Psychiatry, The University of Melbourne, 2004.