

# Dijagnostika i liječenje osobe s prvom psihotičnom epizodom

## *Diagnostics and Treatment of Person with First Episode Psychosis (FEP)*

ANTE SILIĆ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika za psihijatriju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb; <sup>2</sup>Medicinski fakultet, Hrvatsko katoličko sveučilište

**SAŽETAK** \_\_\_\_\_Koncept sekundarne prevencije ili rane intervencije primjenjiv je na sve duševne bolesti i poremećaje, a imajući u vidu često progresivan tijek bolesti kod psihotičnih poremećaja, posebno je važan za shizofreniju i poremećaje iz spektra shizofrenije. Sekundarne intervencije za cilj imaju modificiranje tijeka bolesti. Naime, rana detekcija, rano postizanje remisije, prevencija relapsa i postizanje funkcionalnog oporavka od bolesti moraju biti prioriteta u liječenju shizofrenije i poremećaja iz spektra shizofrenije.

**KLJUČNE RIJEČI:** prva psihotična epizoda, antipsihotici, shizofrenija, suradljivost, relaps

**SUMMARY** \_\_\_\_\_Early intervention in diagnostics and treatment of first episode psychosis (FEP) is of utmost importance and should be our priority. Psychotic disorders are often progressive and neurodegenerative. With early intervention we can modify outcomes, prevent damage, and achieve not only remission but functional recovery.

**KEY WORDS:** first episode psychosis, antipsychotic medication, schizophrenia, compliance, relapse

### Uvod

Kada govorimo o dijagnostici i liječenju osoba s prvom epizodom psihotičnog poremećaja, zapravo ulazimo u područje sekundarne prevencije. Ono što se događalo prije toga predstavlja još uvijek diskutabilno područje zbog eventualnih konkretnih intervencija (1). Naime, osim osoba s pozitivnim hereditetom, naše su mogućnosti ograničene, izuzev općenitih uputa o mentalnoj higijeni i kvaliteti života uopće. Primarna prevencija mentalnih bolesti javno je zdravstveno područje i u ovom članku neće biti detaljno obrađena.

Koncept sekundarne prevencije ili rane intervencije primjenjiv je na sve duševne bolesti i poremećaje, a imajući u vidu često progresivan tijek bolesti kod psihotičnih poremećaja, posebno je važan za shizofreniju i poremećaje iz spektra shizofrenije. Sekundarne intervencije za cilj imaju modificiranje tijeka bolesti. Naime, rana detekcija, rano postizanje remisije, prevencija relapsa i postizanje funkcionalnog oporavka od bolesti moraju biti prioriteta u liječenju shizofrenije i poremećaja iz spektra shizofrenije (2). Tercijarna prevencija u kontekstu liječenja shizofrenije i poremećaja iz spektra shizofrenije predstavlja intervencije koje doprinose poboljšanju ishoda, prevenciji relapsa, smanjenju funkcionalnih oštećenja, smanjenju učestalosti i posljedica komorbiditeta te na kraju smanjenju općeg i specifičnog mortaliteta.

Shizofrenija i poremećaji iz spektra shizofrenije u pravilu se razvijaju u razdoblju rane adolescencije iako su, ali nešto rjeđe, moguće prve manifestacije bolesti i kasnije u odrasloj dobi. Upravo se u adolescenciji događaju kritični procesi sazrijevanja koji uključuju profesionalno i socijalno sazrijevanje. Jako je važno na vrijeme prepoznati te bolesti jer se trajanje razdoblja neliječene psihoze (engl. *duration of untreated psychosis* – DUP) izravno povezuje s povećanim rizikom od agresivnog ponašanja, povećanim stopama suicidalnosti, povećanim stopama terapijske rezistencije te lošijim dugoročnim ishodima osnovne bolesti (3).

Zbog toga se prvih nekoliko mjeseci trajanja bolesti smatra kritičnim razdobljem tijekom kojeg rana dijagnostika i početak liječenja obećavaju značajno bolje dugoročne ishode u smislu postizanja simptomatskog i funkcionalnog oporavka te prevencije svih oštećenja koja bolest donosi u biopsihosocijalnom kontekstu. Takvi su zaključci potvrđeni brojnim kliničkim istraživanjima. Koliko smo god svjesni važnosti ranih intervencija tijekom kritičnog razdoblja bolesti, razdoblje neliječene psihoze (DUP) i dalje traje između jedne i čak tri godine. Ključnu ulogu imaju obitelj, učitelji, školski psiholozi te liječnici školske i obiteljske medicine koji trebaju biti educirani u tolikoj mjeri da prepoznaju ključne simptome (ne nužno i točnu dijagnozu) po kojima će mladu osobu uputiti psihijatru (4). Ti simptomi uključuju socijalno povlačenje, pretjeranu

sumnjičavost, izlaganje opasnosti, promjene raspoloženja, pretjeranu religioznost, ali i druge promjene u uobičajenom ponašanju i preklapaju se s brojnim drugim psihijatrijskim poremećajima koji se uobičajeno javljaju u toj dobi.

## Neurobiologija shizofrenije

Dobro je postaviti pitanje kada se zapravo razvija shizofrenija. Počinje li ona s prvim simptomima ili ipak značajno ranije (4)? Zbog postojanja potrebe odgovora na to pitanje konstruirani su klinički sindromi kao što je „Stanje povišenog rizika za mentalne bolesti“ (engl. *at risk mental state* – ARMS) koje možemo dijagnosticirati s naznakama prvih simptoma. Ipak, vjerojatnije je da je bolest počela i prije toga, i to s kognitivnim simptomima, te da se nakon razdoblja ARMS-a nastavlja u prvu psihotičnu epizodu (engl. *first episode psychosis* – FEP) ili u prvu epizodu shizofrenije (engl. *first episode schizophrenia* – FES). Dokazi da bolest počinje značajno ranije su brojni i uglavnom se temelje na slikovnim (engl. *neuroimaging*) studijama. Podatci sugeriraju rano, doduše diskretno, ali primjetno smanjenje intrakranijalnog volumena i u osoba koje boluju godinama od shizofrenije te uzimaju antipsihotike, ali i u osoba koje su tek dijagnosticirane te nikada nisu uzimale lijekove za shizofreniju ili bolesti iz spektra shizofrenije. Intrakranijalni volumen dobar je pokazatelj u ovom kontekstu jer dobro korelira sa stupnjem i opsegom razvoja mozga. Mozak doseže svoj najveći volumen rano u adolescenciji u dobi između 12 i 14 godina. Takvi nalazi sugeriraju neurorazvojnu komponentu bolesti. Ukupna masa mozga je, dakle, manja i to na račun sive i bijele tvari u osoba oboljelih od shizofrenije i ranije nego što se manifestiraju prvi simptomi, a svakako prije nego što osoba dođe u kontakt sa psihofarmacima.

Značajan je podatak da je volumen bijele tvari u sličnoj mjeri reduciran u kroničnih kao i u pacijenata koji nikada nisu uzimali lijekove, dok je gubitak sive tvari progresivan te je veći u grupi kroničnih bolesnika, što opet sugerira i neurodegenerativnu komponentu bolesti. Takvi bi se nalazi mogli interpretirati na način da manjak bijele tvari može značiti predispoziciju za bolest, ali ne i samu bolest, dok se razvojem bolesti događa dodatna atrofija sive tvari (potpomognuta konzumacijom THC-a /tetrahidrokanabinola/ i relapsima bolesti).

Spomenuti gubitak bijele moždane tvari nije ujednačeno raspoređen po cijelome mozgu. On se predominantno nalazi u asocijativnim vlaknima, dok se siva tvar reducira primarno u frontalnim i temporalnim područjima velikog mozga, insuli, gornjoj temporalnoj vijuzi te u prednjem cingulumu.

U podlozi ovih zbivanja nalazi se nekoliko patofizioloških procesa koji su u međusobnoj interakciji:

- poremećena glutamatergička neurotransmisija (hipofunk-

cionalnost/insuficijencija NMDA receptora na GABA inter-neuronu)

- dopaminergička disregulacija (mezolimbčki „višak“ te mezokortikalni „manjak“ dopamina)
- imunološka disregulacija / proinflamatorno stanje mozga (5).

## ARMS – „stanje povećanog rizika za mentalne bolesti“ (prodromalna faza shizofrenije)

Obilježen je kognitivnim zatajivanjem, promjenama raspoloženja, anksioznošću, atenuiranim psihotičnim simptomima te postupnim (šuljajućim) propadanjem u socijalnom i profesionalnom (školskom) okruženju. Ponovno treba naglasiti ako tko prolazi kroz ARMS, ne znači da će razviti shizofreniju ili bilo koju drugu bolest iz spektra shizofrenije. Najbolji prediktor daljnjeg tijeka ARMS-a jest upravo kognitivno funkcioniranje (3). Upravo zato koriste se i razvijaju novi alati za ranu detekciju kognitivnog zatajivanja u adolescentnoj dobi koji bi se mogli koristiti kao probir (engl. *screening*) za ARMS (6).

## Liječenje prve epizode psihotičnih poremećaja

### Antipsihotici

U ovom trenutku ne postoji konsenzus vezano za psihofarmakološke intervencije tijekom ARMS faze bolesti. Postoje dokazi o učinkovitosti glutamatergičke ili protuupalne terapije u ovoj fazi bolesti. Svakako je uputno pomno praćenje uz psihosocijalne intervencije te zadržavanje kontakta sa zdravstvenim sustavom.

Što se tiče psihofarmakološkog liječenja prve epizode shizofrenije i poremećaja iz spektra, prva linija terapije u svakom slučaju je antipsihotik (II. i III. generacije).

Antipsihotici su u modernoj medicini dostupni od 1952. (klorpromazin). Izrazito su heterogena skupina lijekova koji se međusobno značajno razlikuju, no osnovni je koncept dopaminsko serotoninski (SDA), a svima je zajednička blokada dopaminergičkih D2 receptora.

Bitan dio učinka antipsihotika može se pripisati i blokadi mikroglijalne aktivacije.

Za osobe oboljele od prve epizode psihotičnih poremećaja karakterističan je manjkav uvid kao i manjkava suradljivost, jednako kao i relativno dobar odgovor na liječenje. Postavlja se i pitanje koliko dugo uzimati lijekove nakon prve epizode psihotičnih poremećaja (2). Tu kontradiktornu problematiku dijelom olakšava dostupnost formulacija antipsihotika s produljenim otpuštanjem. Uključivanje obitelji u proces liječenja kao i psihoedukacija u kontekstu biopsihosocijalnih intervencija je ključna.

Možemo reći da su antipsihotici najučinkovitiji u liječenju prvih epizoda shizofrenije i poremećaja iz spektra jer

TABLICA 1. Podjela antipsihotika

		DOPAMINSKI ANTAGONIST	SEROTONINSKI ANTAGONIST	ADRENERGIČKI ANTAGONIST	KOLINERGIČKI (MUSKARINSKI) ANTAGONIST	HISTAMINSKI ANTAGONIST	OSTALO
Antipsihotici prve generacije (stari/tipični antipsihotici)	haloperidol	+++	-	++	-		
	flufenazin	+++	+/-	+	-		
	promazin	+	-	+	++		
	levomepromazin	+	-	++	++		
	cuklopentiksol	++	+/-	+	+		
	loksapin	++	++	+	+	+	D3, D4
Antipsihotici druge generacije (novi/atipični antipsihotici)	klozapin	+	++	+++	+++	+++	NMDA*
	olanzapin	++	++	+	++	+++	
	risperidon	+++	+++	+++	-	-	
	paliperidon	+++	+++	++	+	-	
	amisulprid	+++	+	-	-	-	
	sulpirid	+++	-	-	-	-	
	kvetiapin	+	++	+++	++	+++	NET**
	sertindol	++	++	++	-	-	
	asenapin	++	+++	+	+	+++	
	ziprazidon	+++	+++	+	-	-	NET**/ SERT***
	lurasidon	+++	++++	+	-	-	
iloperidon	++	+++	+	+	+		
Antipsihotici treće generacije (novi/atipični antipsihotici)	aripiprazol	parcijalni agonist/ antagonist /D2	+++	++	-	+	
	brekspiprazol	parcijalni agonist/ antagonist /D3/ D2	+++(+)	+	+	+	NET**; 5HT2b, GABA b****, ŠAMPA
	kariprazin	parcijalni agonist/ antagonist D3/D2	+++	++	+	+++	D3/D5

\*N-metil-D-aspartat receptor, \*\*noradrenergički transporter, \*\*\*serotoninergički transporter, \*\*\*\*GABAB receptor za gama-aminomaslačnu kiselinu tipa B, § receptor  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propionske kiseline

naknadnim recidiviranjem i kronificiranjem raste učestalost rezidualnih oštećenja i terapijske rezistencije te je prognoza u pravilu sve lošija.

Terapijska je rezistencija sve češća što osoba dulje boluje, tj. što je doživjela više relapsa i/ili recidiva, no može se sresti i u prvim epizodama psihotičnih poremećaja. Tada svakako treba razmotriti antipsihotike kojima dopaminska blokada nije osnovni mehanizam djelovanja kao što je, primjerice, klozapin, primjenu lijekova koji će korigirati NMDA hipofunkciju i primjenu protuupalnih strategija za mozak. Brojne molekule s djelovanjem na glutamatergički sustav ispitivane su i razvijane kao pomoćna ili čak osnovna terapija shizofrenije i poremećaja iz spektra shizofrenije. Učinci su u do sada provedenim studijama oprečni. To

svakako dovodimo u kontekst trajanja neurorazvojnih promjena uoči same manifestacije bolesti (7). Do registracije primarno glutamatergičke molekule koja će biti učinkovita u liječenju shizofrenije i poremećaja iz spektra to ostaje zanimljivo istraživačko područje uz primjenu klozapina te nekih dodataka prehrani.

Jednako tako razina dokaza za upotrebu protuupalnih lijekova u liječenju shizofrenije i poremećaja iz spektra shizofrenije još je u fazi brojnih istraživanja s obećavajućim rezultatima (8). Postoji značajna razina dokaza o učinkovitosti acetilsalicilne kiseline, n-acetilcisteina ili estrogena. S druge strane, dokazi su manje impresivni za cox-2 selektivne nesteroidne antireumatike, omega-3 masne kiseline te antibiotike kao što je minociklin (5).

Važno je spomenuti i nefarmakološke intervencije. I u ARMS i u FEP (FES) fazi bolesti tjelovježba je intervencija za koju postoji značajna razina dokaza o učinkovitosti. Jedna studija dokazuje veću učinkovitost tjelovježbe na pozitivne i negativne simptome shizofrenije u usporedbi s okupacijskom terapijom (9). Tjelovježba aktivira ekspresiju protuupalnih procesa, umanjuje nepovoljne metaboličke učinke nekih psihofarmaka, poboljšava kognitivne funkcije te povećava zapremninu hipokampusa.

Osim tjelovježbe, u nefarmakološke intervencije spada i transkranijalna magnetska stimulacija (rTMS) i druge neuromodulatorne intervencije (elektrokonvulzivna terapija – EKT) (10). Takve intervencije primarno djeluju putem pojačavanja GABA-ergičke transmisije.

### **Farmakoeconomika (*cost-effectiveness* rane dijagnostike i liječenja psihotičnih poremećaja)**

Učinkovitost i važnost ranih intervencija u liječenju shizofrenije i poremećaja iz spektra je nedvojbeno. Kako se radi o neurorazvojnoj i neurodegenerativnoj bolesti, što se ranije dijagnosticira i učinkovito liječi, postižu se bolji rezultati u smislu postizanja boljih dugoročnih ishoda, ali svakako i u smislu manjih troškova liječenja te očuvanja, između ostalog, i radne sposobnosti (11). Naime, tijekom neadekvatno liječene shizofrenije i bolesti iz spektra shizofrenije karakteriziran je brojnim relapsima ili recidivima koji svaki traži novu hospitalizaciju, nove lijekove ili kombinacije lijekova. Nadalje, tijekom neadekvatno liječene bolesti karakteriziran je brojnim somatskim komorbiditetima u kontekstu metaboličkog sindroma

koji opet zahtijevaju dijagnostiku i adekvatno liječenje. Bez ikakve dvojbe možemo reći da su rane intervencije u liječenju shizofrenije i poremećaja iz spektra shizofrenije u kontekstu sekundarne prevencije definitivno „isplative“ (12).

### **Zaključak**

Koncept dijagnostike i liječenja prvih epizoda psihotičnih poremećaja ostaje u biopsihosocijalnom kontekstu. Dakle, radi se o multidisciplinarnom timu koji uključuje liječnika školske medicine, obiteljskog liječnika, dječjeg psihijatra, psihijatra, školskog psihologa, učitelja, ali i članove obitelji. Jedino aktivnim pristupom svih nabrojanih stručnjaka moguće je izdiferencirati patološko od fiziološkog te intervenirati na vrijeme.

Prije eventualnih farmakoloških intervencija svakako se uključuju psihosocijalne intervencije jer na taj način postizemo najbolje moguće ishode dijagnostike i liječenja prvih epizoda psihotičnih poremećaja u toj izrazito osjetljivoj populaciji.

Moramo biti svjesni da se radi o dijagnozi koja je izrazito stigmatizirajuća za pacijenta, ali i za njegovu obitelj te da se psihoedukacijom svih uključenih ta stigma može svesti na najmanju moguću mjeru. Trenutno dostupna terapija nije idealna, ali je izrazito učinkovita i može značajno modulirati tijek bolesti u smislu postizanja pune funkcionalnosti i funkcionalnog oporavka.

U istraživanju se nalazi velik broj novih molekula koje će sigurno doprinijeti još sigurnijem i učinkovitijem liječenju prvih epizoda psihotičnih poremećaja u ne tako dalekoj budućnosti.

## LITERATURA

1. Albin K, Albin C, Jeffries CD, Perkins DO. Clinician Recognition of First Episode Psychosis. *J Adolesc Health*. 2021 Sep;69(3):457-464. doi: 10.1016/j.jadohealth.2020.12.138.
2. Begemann MJH, Thompson IA, Veling W i sur. To continue or not to continue? Antipsychotic medication maintenance versus dose-reduction/discontinuation in first episode psychosis: HAMLETT, a pragmatic multicenter single-blind randomized controlled trial. *Trials*. 2020 Feb 7;21(1):147. doi: 10.1186/s13063-019-3822-5.
3. Francey SM, Nelson B, Thompson A i sur. Who needs antipsychotic medication in the earliest stages of psychosis? A reconsideration of benefits, risks, neurobiology and ethics in the era of early intervention. *Schizophr Res*. 2010 Jun;119(1-3):1-10. doi: 10.1016/j.schres.2010.02.1071.
4. Kahn RS, Sommer IE. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2015 Feb;20(1):84-97. doi: 10.1038/mp.2014.66.
5. Maes M, Plaimas K, Suratane A, Noto C, Kanchanatawan B. First Episode Psychosis and Schizophrenia Are Systemic Neuro-Immune Disorders Triggered by a Biotic Stimulus in Individuals with Reduced Immune Regulation and Neuroprotection. *Cells*. 2021 Oct 28;10(11):2929. doi: 10.3390/cells10112929.
6. Howie C, Potter C, Shannon C, Davidson G, Mulholland C. Screening for the at-risk mental state in educational settings: A systematic review. *Early Interv Psychiatry*. 2020 Dec;14(6):643-654. doi: 10.1111/eip.12926.
7. Peitl V, Silić A, Orlović I, Vidrih B, Crnković D, Karlović D. Vitamin D and Neurotrophin Levels and Their Impact on the Symptoms of Schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2020;79(3):179-185. doi: 10.1159/000504577.
8. Schiavone S, Trabace L. The use of antioxidant compounds in the treatment of first psychotic episode: Highlights from preclinical studies. *CNS Neurosci Ther*. 2018 Jun;24(6):465-472. doi: 10.1111/cns.12847.
9. Scheewe TW, Backx FJ, Takken T i sur. Exercise therapy improves mental and physical health in schizophrenia: a randomised controlled trial. *Acta Psychiatr Scand*. 2013 Jun;127(6):464-73. doi: 10.1111/acps.12029. Epub 2012 Oct 26. PMID: 23106093.
10. Škrobo M, Peitl V, Silić A, Matošić A, Vidrih B, Karlović D. Electroconvulsive therapy during the covid-19 pandemic. *Archives of Psychiatry Research* 2021;57:187-190. doi:10.20471/dec.2021.57.02.14 Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/376217> Datum pristupa: 6. 7. 2023.
11. Karlović D, Peitl V, Silić A. *Shizofrenije Karlović D, Peitl V, Silić A. urednici. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2019.*
12. Pennington M, McCrone P. The Cost of Relapse in Schizophrenia. *Pharmacoeconomics*. 2017 Sep;35(9):921-936. doi: 10.1007/s40273-017-0515-3.



### ADRESA ZA DOPISIVANJE:

izv. prof. dr. sc. Ante Silić, dr. med.  
KBC Sestre milosrdnice  
Klinika za psihijatriju  
Vinogradska cesta 29, 10 000 Zagreb  
e-mail: ante.silic@gmail.com

### PRIMLJENO/RECEIVED:

6. lipnja 2023./June 6, 2023

### PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

30. lipnja 2023./June 30, 2023

