

Uloga programa plućne rehabilitacije kod kroničnih opstruktivnih plućnih bolesti (astma, KOPB): prikaz rezultata kod 122-je bolesnika

The Role of Pulmonary Rehabilitation Programme in Chronic Obstructive Lung Disease (asthma, COPD): Presentation of Results in 122 Patients

TAJANA JALUŠIĆ GLUNČIĆ, LATINKA BASARA TOROMANOVIĆ, OLIVERA MALETIĆ

KBC Zagreb

Klinika za plućne bolesti Jordanovac

10000 Zagreb, Jordanovac 104

SAŽETAK CILJ: Pokazati kako je interdisciplinarni program plućne rehabilitacije provoden u našoj ustanovi utjecao na stupanj izraženosti simptoma, parametre plućne funkcije, toleranciju napora, dužinu hodne pruge i kvalitetu života smanjenjem varijabla psihološkog distresa.

ISPITANICI I METODE: U istraživanje je bilo uključeno 122-je bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (astmom i KOPB-om), koji su unatoč redovitu uzimanju preporučene terapije imali slabu toleranciju napora i brzo zamaranje. Svi su provodili isti program četiri tjedna, uz nastavak uzimanja svoje medikamentne terapije.

REZULTATI: Pokazano je statistički značajno poboljšanje ($p < 0,05$) ovih vrijednosti: forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV_1), inspiratorni kapacitet (IC), šestominutni test hoda (6MWT), test kontrole astme (ACT), test procjene kronične opstruktivne plućne bolesti (CAT) i kvalitete života (QOL) uz smanjenje simptoma depresivnosti, anksioznosti, stresa.

ZAKLJUČAK: Plućna rehabilitacija očito utječe na poboljšanje kvalitete života. Povećao se subjektivni osjećaj kontrole bolesti, uz objektivno smanjenje stupnja depresivnosti i anksioznosti. Bolesnici su postigli bolju toleranciju napora uz dužu hodnu prugu nakon rehabilitacije. U parametrima plućne funkcije došlo je do poboljšanja FEV_1 i IC, dok forsirani vitalni kapacitet (FVC) i vršni ekspiratorni protok zraka (PEF) nisu pokazali značajne promjene.

KLJUČNE RIJEČI: program plućne rehabilitacije, KOPB, astma, kvaliteta života

SUMMARY AIM: To show how the interdisciplinary programme of pulmonary rehabilitation implemented in our institution affected the severity of disease symptoms, lung function, exercise capacity, walking distance length and quality of life by decreasing psychological distress variables.

PATIENTS AND METHODS: The study included 122 patients with chronic obstructive lung disease (asthma, COPD), who despite regular use of the recommended therapy experienced reduced tolerance to exertion and rapid fatigue. All patients went through the same four-week programme.

RESULTS: There was a statistically significant improvement in the following values: Forced Expiratory Volume in the first second (FEV_1), Inspiratory Capacity (IC), Six Minute Walk Test (6MWT), Asthma Control Test (ACT), COPD Assessment Test (CAT) and Quality of Life (QOL) with the reduction of depression, anxiety and stress symptoms.

CONCLUSION: Pulmonary rehabilitation obviously contributes to improvement in the quality of life by increasing subjective control of the disease and by alleviating depression, anxiety and stress symptoms. Patients achieved better exercise capacity and longer walking distance. Among the parameters of lung function, FEV_1 and IC improved significantly while forced vital capacity (FVC) and peak expiratory flow (PEF) showed no significant changes.

KEY WORDS: pulmonary rehabilitation program, COPD, asthma, quality of life



Plućna rehabilitacija (PR) opsežan je, interdisciplinarni program za bolesnike s kroničnom bolesti dišnog sustava koji unatoč standardnom liječenju imaju simptome i ograničenje dnevnih aktivnosti. Program je temeljen na dokazima, prilagođen svakom bolesniku prema njegovim mogućnostima i uključuje edukaciju, promjenu

ponašanja i poboljšanje psihofizičkog statusa (1). Cilj je plućne rehabilitacije smanjenje simptoma, poboljšanje funkcionalnog statusa bolesnika te stabilizacija bolesti uz smanjenje sustavnih manifestacija koji u konačnici znače rjeđe i kraće bolničko liječenje, što dovodi do smanjenja troškova zdravstvenih usluga.

TABLICA 1. KARAKTERISTIKE BOLESNIKA UKLJUČENIH U STUDIJU

	SVI	ASTMA	KOPB	PROSJEČNA DOB
KARAKTERISTIKE	N=122	N=43	N=79	
ŽENE	56 (46%)	28 (65%)	28 (35%)	55 GOD.(ASTMA)/ 64 GOD.(KOPB)
MUŠKARCI	66 (54%)	15 (35%)	51 (65%)	62 GOD.

Učinci plućne rehabilitacije odnose se na poboljšanje kvalitete života s naglaskom primarnih ciljeva rehabilitacije koji uključuju učenje tehnika disanja, vježbanje dišnih mišića, vježbanje donjih i gornjih ekstremiteta, edukaciju o bolesti, psihosocijalnu potporu, prestanak pušenja, terapiju kisikom, bronhodilatatorima, antibioticima i prehrambenu potporu (2).

Indikacija za plućnu rehabilitaciju ne temelji se samo na stupnju težine bolesti pluća već i na dugotrajnom perzistiranju simptoma, nesposobnosti za obavljanje svakodnevnih aktivnosti i invalidnosti.

Koristi od plućne rehabilitacije vidljive su čak i kod ireverzibilnih plućnih bolesti, jer velik dio invaliditeta i teškoća nije posljedica same osnovne bolesti, već komorbiditeta koji se često ne prepoznaju, a potencijalno su izlječivi.

Uloga plućne rehabilitacije u smanjenju stope mortaliteta kod kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB) nije dokazana, ali je pokazan veći stupanj preživljenja kod bolesnika kod kojih se nakon provedenog programa plućne rehabilitacije povećao funkcionalni kapacitet i smanjio stupanj zaduhe (3). Također se pokazala i manja smrtnost kod bolesnika koji su proveli plućnu rehabilitaciju odmah nakon egzacerbacije KOPB-a (4).

Iako je KOPB najčešća i glavna bolest koja se uključuje u program plućne rehabilitacije, on je prikladan i za druge kronične bolesti kao što su astma, bolesti torakalne stijenke, cistična fibroza pluća, bronhiektazije, intersticijske plućne bolesti, rak pluća, neuromuskularne bolesti, kao i za perioperativnu pripremu za torakalnu ili abdominalnu operaciju, transplantaciju pluća ili resekciju plućnog parenhima.

Kriteriji isključenja iz programa podrazumijevaju promjene koje bi ometale rehabilitacijski proces ili koje mogu prouzročiti rizik tijekom vježbi i treninga (npr. kognitivna disfunkcija, jaka plućna hipertenzija, nestabilna *angina pectoris*, nedavni infarkt miokarda).

Unatoč značajnoj varijabilnosti u provođenju programa dokumentirana je učinkovitost plućne rehabilitacije koja se provodi bolnički, ambulantno ili kod kuće (5).

Program nudi holistički pristup zdravstvenoj skrbi suradnjom unutar interdisciplinarnog tima na čelu s liječnikom specijalistom pulmologom, vještim u procjeni

kardiopulmonalnog, neuromuskularnog i mišićno-koštanog sustava, kao i procjeni kognitivnih funkcija. Ostali članovi rehabilitacijskog tima su fizikalni terapeut, respiratorni terapeut, radni terapeut, rehabilitacijska medicinska sestra, socijalni radnik i psiholog. Uspješnost tima odražava se u koordinaciji, suradnji i otvorenoj komunikaciji u kojima svaki član tima mora poznavati temeljne postupke koje provode ostali suradnici (6).

Djelotvornost programa ocjenjuje se prema utjecaju na kvalitetu života bolesnika koja se procjenjuje na osnovi simptoma, fizičke aktivnosti i psihosocijalnog stanja.

Cilj ovog istraživanja bio je pokazati kako interdisciplinarni program plućne rehabilitacije koji je proveden u našoj ustanovi u trajanju od četiri tjedna tijekom protekle godine utječe na:

1. stupanj izraženosti simptoma
2. parametre plućne funkcije
3. bolju toleranciju napora (dužinu hodne pruge)
4. kvalitetu života

Metode

Ispitanici

U istraživanje je bilo uključeno 122-je bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (astma, KOPB), koji su unatoč redovitu uzimanju preporučene terapije slabo podnosili napore i brzo se umarali.

Karakteristike bolesnika prikazane su u tablici 1.

Postupak

Svi su provodili isti program četiri tjedna, što je uključivalo 15-20 dolazaka. Tijekom sudjelovanja u programu ispitanici su nastavili uzimati svoju medikamentnu terapiju. Radi procjene psihološkog i funkcionalnog oštećenja ispitanici su na početku ispunjavali upitnike o stupnju težine bolesti (CAT, engl. *COPD Assessment Test*, ACT, engl. *Asthma Control Test*), upitnik o kvaliteti života (QOL), učinili funkcionalnu obradu pluća i 6-minutni test hoda (6MWT). Na osnovi tih početnih parametara određen je program treninga te se započelo s vježbama disanja uz opterećenje gornjih i donjih ekstremiteta, učenjem tzv. nordijskog hoda i hoda po

TABLICA 2. DESKRIPTIVNA STATISTIKA ZA MJERENE VARIJABLE

VARIJABLA	mean	SD
ACT - 1	17,14	5,024
ACT - 2	21,09	2,715
CAT - 1	15,61	7,264
CAT - 2	11,51	6,961
FVC - 1	89,43	20,767
FVC - 2	90,54	20,347
PEF - 1	77,02	26,044
PEF - 2	78,02	25,917
FEV ₁ - 1	66,07	26,151
FEV ₁ - 2	67,92	25,511
IC - 1	2,80	0,923
IC - 2	2,87	0,918
6MWT - 1	375,99	94,570
6MWT - 2	398,17	99,935
QOL - 1	6,22	2,521
QOL - 2	7,78	2,195
DEPRESIVNOST - 1	9,68	11,180
DEPRESIVNOST - 2	5,00	7,400
ANKSIOZNOST - 1	9,63	9,373
ANKSIOZNOST - 2	5,10	6,142
STRES - 1	13,18	10,982
STRES - 2	7,15	8,411

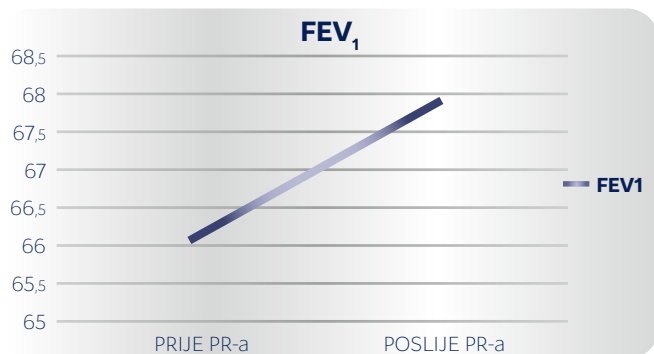
1 – PRIJE PROGRAMA PLUĆNE REHABILITACIJE

2 – NAKON PROGRAMA PLUĆNE REHABILITACIJE

stubama. Intenzitet se za svakog bolesnika određivao prema njegovim limitirajućim faktorima (2-3 puta na tjedan provedena je spiroergometrija na 60% predviđenoga maksimalnog opterećenja, nordijski hod kod svakog dolaska trajao je 30 minuta na 75% submaksimalne srčane frekvencije). Provođen je inspiratorni trening mišića (IMT), vježbe snage

i izdržljivosti dijafragme. Provodila se edukacija o bolesti, pravilnom uzimanju inhalacijske terapije, prehrani (pitanje respiratorne kaheksije, debljine). Pušači su bili uključeni u školu nepušenja. Na kraju programa ponovljena su mjerenja parametara plućne funkcije, 6MWT, kao i ispunjavanje upitnika CAT ili ACT i QOL.

GRAF 1. PRIKAZ PROMJENE VRIJEDNOSTI FORSIRANOG EKSPIRATORNOG VOLUMENA U 1. SEKUNDI (FEV_1) IZRAŽENIH U POSTOTCIMA PREDIKTIVNE VRIJEDNOSTI PRIJE I NAKON PROGRAMA PLUĆNE REHABILITACIJE (PR)



Statistička analiza

Statistička analiza provedena je s pomoću statističkoga programskog paketa SPSS verzija 11.5. Svi testovi provedeni su uz unaprijed određenu razinu značajnosti od 5%. Podskupine bolesnika dijele neke zajedničke karakteristike i kroz program prolaze u „miješanim“ grupama te je stoga i u ovom istraživanju analiza provedena za cijeli uzorak s obzirom na to da ih na takav način tretiramo u programu plućne rehabilitacije.

Testiran je normalitet raspodjele podataka za sve mjerene varijable *Kolmogorov-Smirnovljevim* testom.

Sve varijable osim depresivnosti distribuiraju se prema normalnoj raspodjeli te se u njihovoj obradi rabio test parametrijske statistike – t-test za zavisne uzorke, a za testiranje razlika između zavisnih uzoraka za navedenu varijablu depresivnosti rabio se neparametrijski – *Wilcoxonov* test ekvivalentnih parova.

Rezultati

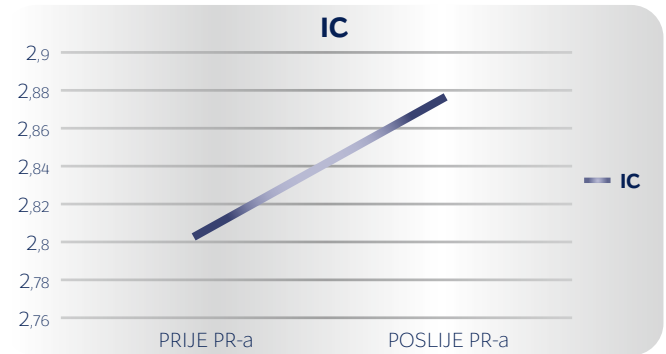
Na uzorku od 122 bolesnika s kroničnim opstruktivnim plućnim bolestima pokazano je statistički značajno poboljšanje vrijednosti FEV_1 ($p < 0,05$) i IC-a ($p < 0,05$), što je prikazano na grafu 1, odnosno grafu 2.

U 6MWT-u došlo je do produženja hodne pruge kod 72 bolesnika, u prosjeku za 58 m ($p < 0,05$), što je prikazano na grafu 3. Statistički značajno poboljšanje pokazalo se i u subjektivnoj kontroli simptoma astme mjerene uz pomoć ACT-a ($p < 0,05$) i izraženosti simptoma bolesti kod bolesnika s KOPB-om, mjereno uz pomoć CAT-a ($p < 0,05$), što je prikazano na grafu 4.

Kod bolesnika je došlo do poboljšanja kvalitete života (QOL) ($p < 0,05$), što je prikazano na grafu 5. Na skalama psihičkih simptoma došlo je do smanjenja simptoma depresivnosti, anksioznosti i stresa ($p < 0,05$), što je prikazano na grafu 6.

Nije nađena statistički značajna razlika između mjerenja prije i nakon plućne rehabilitacije za vrijednosti FVC i PEF, što je prikazano u tablici 2.

GRAF 2. PRIKAZ PROMJENE VRIJEDNOSTI INSPIRATORNOG KAPACITETA (IC) IZRAŽENOG U LITRAMA PRIJE I NAKON PR-a



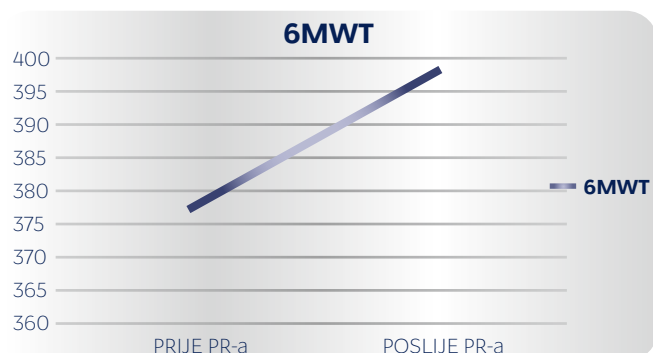
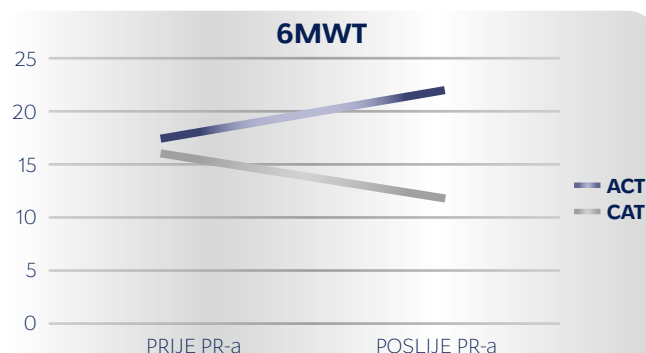
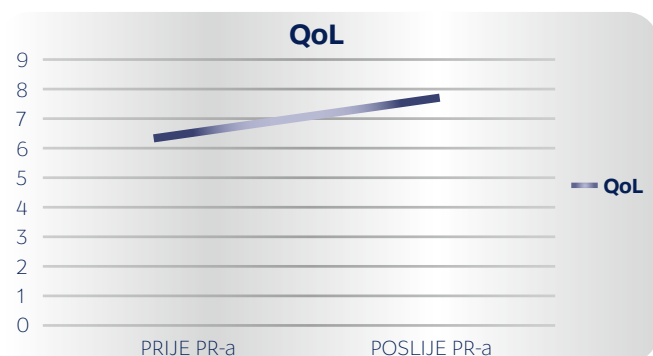
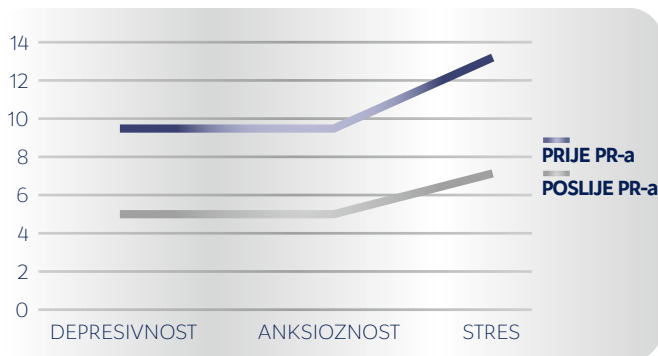
Rasprava

Istraživanjem smo pokazali da je nakon provedenog interdisciplinarnog programa plućne rehabilitacije u trajanju od četiri tjedna kod bolesnika s opstruktivnom plućnom bolesti (astma, KOPB) postignuto važno poboljšanje vrijednosti nekih parametara plućne funkcije (FEV_1 i IC), dok su drugi parametri (FVC i PEF) bili bez važnije promjene. Također je u većine ispitanika (72 bolesnika) zabilježeno signifikantno produljenje hodne pruge za 58 m u 6MWT-u, što govori za bolju toleranciju napora. Uočljivo je i poboljšanje u subjektivnoj procjeni kontrole simptoma i stupnju težine bolesti (ACT i CAT). Poboljšanje kvalitete života vidi se u smanjenju varijabla psihološkog distresa (smanjenju simptoma depresivnosti, anksioznosti i razine stresa). Programom plućne rehabilitacije pokušali smo utjecati na mijenjanje životnog stila te pridonijeti boljoj sposobnosti za obavljanje rutinskih dnevnih aktivnosti, što za naše bolesnike u konačnici znači i bolju kvalitetu života.

Sewell i suradnici u svojoj su studiji pokazali da je u bolesnika s umjerenim do teškim KOPB-om plućna rehabilitacija (40 bolesnika) u usporedbi s uobičajenom terapijom bez rehabilitacije (40 bolesnika) dovela do poboljšanja funkcije pluća, zdravstvenog statusa i indeksa tjelesne mase (BMI) (7). U drugoj studiji provedenoj na 20 bolesnika s opstruktivnom plućnom bolesti (astma, KOPB) pokazalo se da ambulantno provođenje programa plućne rehabilitacije dovodi do poboljšanja tolerancije napora, duže hodne pruge i poboljšanja kvalitete života (8).

Optimalno trajanje programa za sada još nije strogo određeno, ali nije se pokazala velika razlika između programa koji su trajali 4 ili 7 tjedana (9). Smatra se da je korist to veća što je trajanje programa duže (5, 10).

Naše istraživanje, koje je provedeno na puno većem broju bolesnika (122) tijekom četiri tjedna pokazalo je slične rezultate. Za procjenu stupnja izraženosti simptoma koristili smo se CAT i ACT-upitnicima. *Ringbaek* i suradnici pokazali su dobru povezanost između SGRQ (SGRQ, engl. *St George's Respiratory Questionnaire*) i CAT-upitnika kod bolesnika s

GRAF 3. PRIKAZ PROMJENE VRIJEDNOSTI 6MWT-a IZRAŽENOG U PRIJEĐENIM METRIMA PRIJE I NAKON PR-a**GRAF 4.** PRIKAZ PROMJENE U VRIJEDNOSTI NA TESTOVIMA KONTROLE SIMPTOMA ASTME (BODOVI NA ACT-u) I IZRAŽENOSTI SIMPTOMA KOPB-a (BODOVI NA CAT-u), PRIJE I NAKON PR-a**GRAF 5.** PRIKAZ PROMJENE VRIJEDNOSTI U PROCJENI KVALITETE ŽIVOTA IZRAŽENIH U BODOVIMA NA UPITNIKU PRIJE I NAKON PR-a**GRAF 6.** PRIKAZ PROMJENE U REZULTATIMA NA UPITNICIMA DEPRESIVNOSTI, ANKSIOZNOSTI I STRESA IZRAŽENIH U BODOVIMA NA UPITNIKU PRIJE I NAKON PR-a

teškim KOPB-om koji su bili uključeni u plućnu rehabilitaciju. Otkrili su da CAT ima prednost jer je jednostavniji i brže se ispunjava od SGRQ-a. Potreba za pomoći pri rješavanju SGRQ-a osobito je bila izražena u bolesnika s nižim stupnjem obrazovanja (11).

Treniranje skeletnih mišića najučinkovitije je ako su mišići preopterećeni, tj. moraju postići odgovarajući intenzitet i trajanje za postizanje učinka. Provodi se na najmanje 60% od maksimalnoga predviđenog spiroergometrijskog opterećenja (12, 13). I slabiji intenzitet vježbanja pokazao je korist (14). Nordijsko je hodanje izvedivo, jednostavno i učinkovito u provođenju vježbanja, značajno produljuje hodnu prugu (6MWT). Osim toga, pokazano je da nordijsko hodanje pozitivno utječe na dnevne tjelesne aktivnosti bolesnika s KOPB-om (15). U obradi prije transplantacije pluća nordijski se hod pokazao vrlo učinkovitim u poboljšanju 6MWT-a i FVC-a (16).

Beckerman i suradnici pokazali su kod bolesnika s KOPB-om nakon provođenja inspiratornoga mišićnog treninga (IMT) značajno povećanje tolerancije napora, kvalitete života te smanjenje zaduhe. U istom se radu navodi da dugotrajno vježbanje može smanjiti korištenje zdravstvenih usluga i broj dana provedenih u bolnici (17).

IMT dovodi do značajnog poboljšanja maksimalne inspiratorne snage mišića i izdržljivosti mišića, produljenja dužine hodne pruge i poboljšanja kvalitete života. Kad se IMT doda općemu programu vježbanja, poboljšava se maksimalni inspiratorni tlak (PI maks), dok se funkcionalni kapacitet vježbanja povećava u bolesnika s inspiratornom slabosti mišića (PI maks <math><60\text{ cmH}_2\text{O}</math>) (18). Naši su bolesnici nakon provođenja IMT-a u sklopu cijelog programa pokazali značajno povećanje IC-a i FEV_1 , no bez značajne promjene u FVC-u i PEF-u. Ward i suradnici nisu pronašli statistički značajnu razliku u promjeni FVC-a, kao ni u promjeni FEV_1 nakon provedenog programa plućne rehabilitacije u 34 bolesnika s KOPB-om. Njihovi bolesnici nisu provodili IMT i nordijski hod (19). Dobiveni rezultati u ovom istraživanju u skladu su sa smjernicama koje se temelje na dokazima (dokazi razine Ia – poboljšanje tolerancije napora, poboljšanje kvalitete života te dokazi razine IIa i IIb – poboljšanje sposobnosti za obavljanje rutinskih dnevnih aktivnosti, smanjenje osjećaja anksioznosti i depresije, poboljšanje tolerancije napora koje traje između 6-12 mjeseci (20).

Željeli smo pokazati koliko je važno uključivati bolesnike u programe plućne rehabilitacije koji im mijenjaju životne navike i omogućuju bolju kvalitetu života unatoč njihovoj bolesti.

ZAKLJUČAK

Ovim istraživanjem pokazali smo da interdisciplinarni program plućne rehabilitacije kod bolesnika s opstruktivnom plućnom bolesti (astma, KOPB) očito utječe na poboljšanje kvalitete života. Povećava se subjektivni osjećaj kontrole bolesti, uz objektivno smanjenje stupnja depresivnosti i anksioznosti,

bolesnici postižu bolju toleranciju napora uz dužu hodnu prugu nakon rehabilitacije. U parametrima plućne funkcije dolazi do poboljšanja FEV₁ i IC-a, a FVC i PEF ne pokazuju značajne promjene. Dobiveni rezultati u skladu su sa smjernicama koje se temelje na dokazima. Naši bolesnici dobili su preporuku da ponove rehabilitaciju za 6 mj.

LITERATURA

1. NICI L, DONNER C, WOUTERS E i sur. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1390-413.
2. TROOSTERS T, CASABURI R, GOSSELINK R i sur. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:19-38.
3. COTE CG, CELLI BR. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J* 2005;26:630-6.
4. PUHAN MA, SCHARPLATZ M, TROOSTERS T i sur. Respiratory rehabilitation after acute exacerbation of COPD may reduce risk for readmission and mortality – a systematic review. *Respir Res* 2005;6:54.
5. Du MOULIN M, TAUBE K, WEGSCHEIDER K i sur. Home-based exercise training as maintenance after outpatient pulmonary rehabilitation. *Respiration* 2009;77:139-45.
6. SHARMA S, ARNEJA A. Pulmonary Rehabilitation. *eMedicine* 2012. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/319885-overview>. Datum pristupa: 21.5.2013.
7. STAV D, RAZ M, SHPIRER I. Three years of pulmonary rehabilitation: inhibit the decline in airflow obstruction, improves exercise endurance time, and body-mass index, in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med* 2009;9:26.
8. BINGISSER RM, JOOS L, FRÜHAUF B i sur. Pulmonary rehabilitation in outpatients with asthma or chronic obstructive lung disease. A pilot study of a “modular” rehabilitation programme. *Swiss Med Wkly* 2001;131:407-11.
9. SEWELL L, SINGH SJ, WILLIAMS JE i sur. How long should outpatient pulmonary rehabilitation be? A randomized controlled trial of 4 weeks versus 7 weeks. *Thorax* 2006;61:767-71.
10. SALMAN GF, MOSIER MC, BEASLEY BW i sur. Rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med* 2003;18:213-21.
11. RINGBAEK T, MARTINEZ G, LANGE P. A comparison of the assessment of quality of life with CAT, CCQ, and SGRQ in COPD patients participating in pulmonary rehabilitation. *COPD* 2012;9:12-5.
12. RIES AL, BAULDOFF GS, CARLIN BW i sur. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007; 131(5 Suppl):4S-42S.
13. NICI L, DONNER C, WOUTERS E i sur. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1390-413.
14. PUENTE-MAESTU L, SÁNZ ML, SÁNZ P i sur. Comparison of effects of supervised versus self-monitored training programmes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000;15:517-25.
15. BREYER MK, BREYER-KOHANSAL R, FUNK GC i sur. Nordic walking improves daily physical activities in COPD: a randomised controlled trial. *Respir Res* 2010;11:112.
16. JASTRZEBSKI D, OCHMAN M, ZIORA D i sur. Pulmonary rehabilitation in patients referred for lung transplantation. *Adv Exp Med Biol* 2013;755:19-25.
17. BECKERMAN M, MAGADLE R, WEINER M i sur. The Effects of 1 Year of Specific Inspiratory Muscle Training in Patients With COPD. *Chest* 2005;128:3177-82.
18. GOSSELINK R, De VOS J, Van den HEUVEL SP i sur. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD what is the evidence? *ERJ* 2011;37:416-25.
19. WARD JA, AKERS G, WARD DG i sur. Feasibility and effectiveness of a pulmonary rehabilitation programme in a community hospital setting. *Br J Gen Pract* 2002;52:539-42.
20. RIES AL. Pulmonary Rehabilitation: Summary of an evidence-based guideline. *Respir Care* 2008;53:1203-7.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Dr. Tajana Jalušić Glunčić, specijalist pulmolog
KBC Zagreb
Klinika za plućne bolesti „Jordanovac“
10000 Zagreb, Jordanovac 104
e-mail: tajana.jalusic-gluncic@inet.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

23. 4. 2013.
April 23, 2013

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

14. 5. 2013.
May 14, 2013



Vitamini skupine B u psihijatriji

Vitamin B Complex in Psychiatry

DANIELA BUNDALO¹, AZIJADA SRKALOVIĆ IMŠIRAGIĆ²

¹KBC Sestre milosrdnice
Klinika za psihijatriju
10000 Zagreb, Vinogradska cesta 29

²Neuropsihijatrijska bolnica „Dr. Ivan Brbot”
44317 Popovača, Jelengradska 1

SAŽETAK U ovome preglednom radu opisana su potencijalna djelovanja vitamina skupine B u ovim psihijatrijskim entitetima: depresiji, shizofreniji i alkoholizmu. Manjak vitamina B2 (riboflavina) povezan je s razvojem depresije, a njegov nedostatak jedna od najčešćih hipovitaminoza u prehrani našeg stanovništva koja se povezuje s nedovoljnom potrošnjom mlijeka i mliječnih proizvoda. Uz nutritivni deficit folata, malapsorpcija vitamina B12 česta je pojava i može biti povezana s patofiziologijom shizofrenije. Zloupotreba alkohola i alkoholni sindrom su stezanja povezani su s više neuropsihijatrijskih sindroma od kojih su neki etiološki vezani za nedostatak vitamina B-grupe i stoga nadoknada tih vitamina ima važnu ulogu u profilaksi i liječenju ovih sindroma. Ovo je posebno važno za prevenciju Wernickeove encefalopatije. Zato se za prevenciju razvoja Wernickeove encefalopatije preporučuje pri prijemu u intenzivnu njegu svim osobama koje su pod rizikom od razvoja te bolesti prije primjene glukoze ili drugih ugljikohidratnih otopina dati parenteralno 200 mg tiamina. U nekim se zemljama kod svih pacijenata s epileptičkim statusom parenteralno daje tiamin prije bilo koje infuzije ugljikohidrata. Za primjenu u alkoholizmu peroralni pripravak vitamina B (Plibex) ima i registriranu indikaciju koja glasi: liječenje hipovitaminoze i avitaminoze (beriberi, ariboflavinoza, pelagra); bolesti kože, neuritisa, neuralgija, polineuritisa i kardiomiopatije zbog nedostatka vitamina u kroničnih alkoholičara.

KLJUČNE RIJEČI: vitamini B, depresija, shizofrenija, Wernickeova encefalopatija

SUMMARY This paper describes potential effects of vitamin B complex in the following psychiatric entities: depression, schizophrenia and alcoholism. Vitamin B2 (riboflavin) deficiency is associated with depression and is one of the most frequent hypovitaminoses related with the insufficient consumption of milk and dairy products. Along with nutritional folate deficiency, vitamin B 12 malabsorption is common and may be related to the pathophysiology of schizophrenia. Alcohol abuse and alcohol withdrawal syndrome are related with a number of neuropsychiatric syndromes, some of which are etiologically connected with vitamin B complex deficiency. Consequently, the replacement of vitamin B complex plays an important role in the prophylaxis and treatment of these syndromes. This is especially important in the prevention of Wernicke's encephalopathy. Therefore, in order to prevent Wernicke's encephalopathy in risk patients admitted to intensive care units, the parenteral administration of 200 mg of thiamine is recommended before that of glucose or other carbohydrate solutions. In some countries, thiamine is administered parenterally before any carbohydrate infusion to all epileptic patients. The registered indication of the oral preparation of vitamin B (Plibex) in alcoholism is: treatment of hypovitaminosis and avitaminosis (beriberi, ariboflavinosis, pellagra); skin diseases, neuritis, neuralgia, polyneuritis and cardiomyopathy due to vitamin deficiency in chronic alcoholism.

KEY WORDS: vitamin B, depression, schizophrenia, Wernicke's encephalopathy

Vitamin B



Svi vitamini B grupe jesu tvari topljive u vodi. Nama poznati B-kompleks obuhvaća ove vitamine:

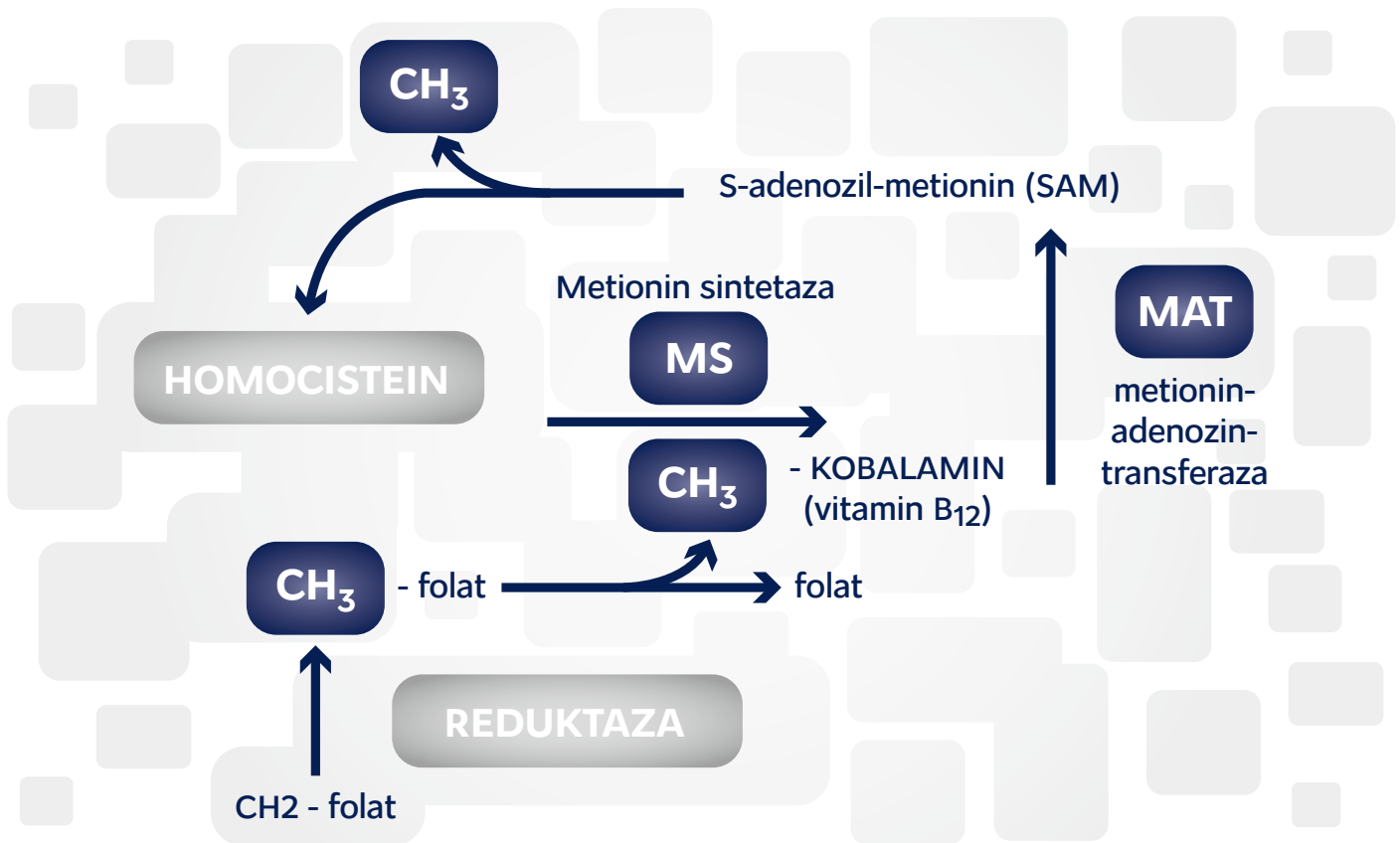
- vitamin B1 - tiamin
- vitamin B2 - riboflavin
- vitamin B3 - niacin
- vitamin B5 - pantotenska kiselina
- vitamin B6 - piridoksin
- vitamin B12 - cijanokobalamin
- biotin
- kolin
- folna kiselina (folati)
- inozitol
- PABA (para-aminobenzojeva kiselina)

Grupiranje ovih, kemijski različitih spojeva u zajedničku skupinu B-kompleks, učinjeno je zbog toga što se često nalaze zajedno u mnogim namirnicama i zajedničkim djelovanjem utječu na očuvanje i poboljšanje metabolizma, imunskog odgovora i rada živčanoga sustava. Zajedničkim djelovanjem mogu pozitivno utjecati na smanjenje stresa, potištenosti, bolesti srca i krvnih žila (1).

U ovome tekstu bit će riječi o potencijalnom djelovanju vitamina skupine B u ovim psihijatrijskim entitetima: depresiji, shizofreniji i alkoholizmu.

Za primjenu u alkoholizmu peroralni pripravak vitamina B (Plibex) ima i registriranu indikaciju koja glasi: liječenje hipovitaminoze i avitaminoze (beriberi, ariboflavinoza, pelagra); bolesti kože, neuritisa, neuralgija, polineuritisa i

SLIKA 1. DEFICIT FOLATA I VITAMINA B12 DOVODI DO SMANJENOG STVARANJA S-ADENOZIL-METIONINA I POVEĆANE RAZINE HOMOCISTEINA (PREUZETO S DOZVOLOM AUTORA PROF. DR. SC. MIRE JAKOVLJEVIĆA IZ "DEPRESIVNIH POREMEĆAJA – OD RANOG PREPOZNAVANJA DO USPJEŠNOG LIJEČENJA", IZDAVAČ PRO MENTE D.O.O. 2004.) (3).



kardiomiopatije zbog nedostatka vitamina u kroničnih alkoholičara (2).

Moguća etiologija psihičkih smetnji nastalih zbog nedostatka folata i vitamina B12 u psihičkim poremećajima

U nedostatku folata i vitamina B12 zbog smanjenog unosa prehranom ili smanjene resorpcije smanjuje se aktivnost metionin sintetaze (MS) koja sudjeluje u pretvorbi homocisteina u S-adenozil metionin (SAM). SAM djeluje antidepresivno, a homocistein u suvišku u novije se vrijeme povezuje s mogućom etiologijom psihičkih poremećaja (3).

Vitamini skupine B u depresiji

Tiamin (B1) prvi je poznati vitamin topljiv u vodi, a ima djelovanje koenzima. Dugotrajnim se kuhanjem hrane koja ga sadržava može izgubiti tiamin. U mesu šarana i nekih drugih riba nalazi se enzim tiaminaza koja razgrađuje vitamin B1. Zato kod ljudi, ili društvenih skupina, koje jedu veliku količinu sirove ribe može doći do manjka vitamina B1. U XIX. stoljeću bolest beriberi pojavila se u „epidemijskim” razmjerima u Japanu, Kini i južnoj Aziji (1). Deficit tiamina (vitamin B1) može pridonijeti pojavi simptoma depresije kao što su strah, nesanica, konfuzija i promjenjivo raspoloženje (4). Manjak vitamina B2 (riboflavina) jedna je od najčešćih hipovitaminoza u prehrani

našeg stanovništva i povezuje se s malom potrošnjom mlijeka i mliječnih proizvoda. Trudnice i dojilje trebaju više riboflavina (1). Riboflavin (vitamin B2) ima važnu ulogu u transformaciji aminokiselina u neurotransmitere (4). U studiji na 3067 dječaka i 3450 djevojčica u dobi od 12 do 15 godina u Okinavi (Japan), unos riboflavina bio je obrnuto proporcionalan s depresivnim simptomima u djevojčica, ali ne i u dječaka (5). Veća prevalencija marginalne deficijencije riboflavina nađena je i u odraslih depresivnih žena (uzorak 98 medicinskih sestara) (6). Također na uzorku od 865 žena za vrijeme trudnoće i poslije porođaja nađeno je da umjerena potrošnja riboflavina može imati zaštitnu ulogu protiv postpartalne depresije (7). Niacinamid (vitamin B3) također je veoma važan za normalno funkcioniranje živčanog sustava (4). On je potentni imunomodulator (8) i kao takav smanjuje imunosnu disregulaciju koja nastaje u depresiji. Piridoksin (vitamin B6) važan je za stvaranje serotonina čija disregulacija ima ulogu u nastanku anksioznih i depresivnih poremećaja (4). B6 u dozama do 100 mg/dan mogao bi imati blagotvorno djelovanje u liječenju predmenstrualne depresije (9). Cijanokobalamin (vitamin B12) izravno utječe na aktivnost živčanih stanica, na replikaciju DNA i na tvorbu SAM-a (S-adenozin-L-metionin) koji ima važnu ulogu u raspoloženju. Njegov deficit može izazvati raznovrsne psihičke smetnje, osjećaj kroničnog umora, nesanicu, neurološke teškoće i anemiju (4). Folna kiselina nužna je za sintezu DNA te izravno utječe

TABLICA 1. DRUGA NEUROLOŠKA I PSIHIJATRIJSKA STANJA IZAZVANA NEDOSTATKOM VITAMINA SKUPINE B U ALKOHOLIČARA (27)

NEDOSTATAK VITAMINA SKUPINE B	NEUROLOŠKO I/ILI PSIHIJATRIJSKO STANJE U ALKOHOLIČARA
B1 (TIAMIN)	NEURASTENIJA, DEPRESIJA, PERIFERNA NEUROPATIJA, LEIGHOVA BOLEST (SUBAKUTNA NEKROTIZIRAJUĆA ENCEFALOMIOPATIJA)
BIOTIN	ANOREKSIJA, NESANICA, ISCRPLJENOST
B5 (PANTOTENSKA KISELINA)	UMOR, IRITABILNOST, PERIFERNA NEUROPATIJA
B6 (PIRIDOKSIN)	IRITABILNOST, KONFUZIJA I LETARGIJA, DEPRESIJA, PERIFERNA NEUROPATIJA
B12 (CIJANOKOBALAMIN)	NEURASTENIJA, DEPRESIJA, PSIHOZA, DEMENCIJA, EPILEPTIČKI NAPADAJI
FOLATI	DEPRESIJA, DEMENCIJA, PERIFERNA NEUROPATIJA
B3 (NIKOTINSKA KISELINA, NIKOTINAMID)	NEURASTENIJA, DEPRESIJA, PSIHOZA, EPIL. NAPADAJI, SPASTIČKA PARALIZA, ATAKSIJA, TREMOR, RETROBULBARNI NEURITIS, NAGLUHOST, PERIFERNA NEUROPATIJA
RIBOFLAVIN	LETARGIJA, SNIŽENO RASPOLOŽENJE, HIPOHONDRIJAZA

na stvaranje SAM-a koji ima važnu ulogu u raspoloženju (4). U studiji u koju su bila uključena 2682 muškarca u dobi od 42 do 60 godina iz istočne Finske pronađeno je da je prenizak unos folata u prehrani udružen s povećanim simptomima depresije (10). U jednom istraživanju pacijentima s depresijom koji nisu odgovarali na liječenje SSRI-jem davan je l-metilfolat. U studiji koja je provedena na ukupno 223 pacijenta s rezistentnom depresijom nađeno je da ta aktivna supstancija djeluje pozitivno na smanjenje depresivnih simptoma (11). Ovo je istraživanje preliminarne naravi jer l-metil folat nije uspoređen s drugim adjuvantnim tvarima koje se rabe u depresiji, niti ovaj preparat ima dugotrajnu uporabu u liječenju depresije. U više studija nađeno je da bazično viša razina folata u organizmu, odnosno suplementacija folnom kiselinom i njezinim derivatima, kao i drugim vitaminima B-skupine u pacijenata liječenih antidepresivima poboljšava ishod liječenja depresije tako što ubrzava odgovor na antidepresive i pojačava njihov učinak te prevenira relaps (12-18).

Vitamini skupine B u shizofreniji

Postoji nekoliko teorija koje govore o ulozi deficita vitamina B-skupine u patofiziologiji shizofrenije.

Homocisteinska teorija

Homocistein je potentan glutaminergički agonist (19). Nadalje homocistein je aminokiselina koja ima središnju ulogu u metabolizmu folata, kao i glutamat koji je glavni ekscitatorni neurotransmiter u mozgu. Povišena koncentracija homocisteina može imati ekscitotoksični učinak. Nađeno je da povišena razina homocisteina u plazmi znači rizik od Alzheimerove bolesti i od cerebralne vaskularne bolesti te je povećan rizik od razvoja nekih čimbenika rizika koji mogu ubrzati ili povećati težinu različitih bolesti i procesa u SŽS-u. Ukupna razina homocisteina u plazmi mjerena kod 193 bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom bila je povišena u odnosu na 762 zdrava ispitanika. Povišena razina homocisteina u mladih muških bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom može biti vezana za patofiziološke procese u pozadini te bolesti (20).

Povišena razina homocisteina prije rođenja mogući je čimbenik rizika od razvoja shizofrenije. 63 ispitanika s dijagnosticiranom shizofrenijom i drugim sličnim poremećajima (uglavnom shizoafektivnim) uspoređivala su se sa 122 ispitanika u kontrolnoj skupini bez dijagnosticiranih psihičkih poremećaja. Ispitanici su združeni po spolu, datumu rođe-

nja i dostupnosti uzoraka krvi majčina seruma. U ovome modelu promatrana je razina homocisteina u trećem trimestru trudnoće i nađeno je da povišena razina homocisteina više nego dvostruko povećava rizik od razvoja shizofrenije, što je bilo statistički signifikantno ($p=0,02$). Vjerojatan način na koji povišena razina homocisteina povećava rizik od razvoja shizofrenije jest njegovim razvojnim utjecajem na moždane strukture i funkcije i/ili jedva primjetnim oštećenjem placentalnih krvnih žila, što smanjuje dotok kisika fetusu (21).

Molekularnogenetičke studije istraživale su povezanost između shizofrenije i polimorfizma dvaju gena metilentetrahidrofolat reduktaze (MTHFR) i cistationin-beta-sintaze (CBS) koji su uključeni u konverziju homocisteina u metionin i cistein. Grupa autora iz Rusije također je pronašla povezanost između smanjene pažnje u shizofreničara i polimorfizma CBS-gena (22).

Nasuprot ovomu, istraživanje iz 2012. godine na 198 ispitanika našlo je povezanost između povišene razine homocisteina i shizofrenije ili bipolarnog poremećaja, ali nije nađena poveznica između MTHFR C677T i polimorfizma (23). U skladu s ovime nije sasvim jasna etiologija hiperhomocisteinemije u shizofreničnih bolesnika, ali između ostalog ona može biti posljedica deficita folata i vitamina B12. Snižanje razine homocisteina davanjem folne kiseline, vitamina B12 i piridoksina može imati povoljan učinak u liječenju shizofrenije (19).

Niacinska teorija

Pronađeno je da je odgovor na niacinski test u obliku crvenila kože smanjen u shizofreniji, što je vjerojatno posljedica poremećaja fosfolipidne membrane stanica sa smanjenim brojem i kvalitetom niacinskih receptora u bolesnika oboljelih od shizofrenije (24). Niacinska teorija (19) objašnjava i nisku učestalost reumatoidnog artritisa u oboljelih od shizofrenije. Za proizvodnju prostaglandina E2 između ostalog nužna je stimulacija niacinskog receptora u fosfolipidnoj membrani. Kako je broj ovih receptora u shizofrenih bolesnika smanjen, snižena je razina prostaglandina E2 koji ima važnu ulogu u patofiziologiji RA (19).

Folatna teorija

Odavno je uočena veza između folata i shizofrenije. Deficit folata opisan je u 25-35% oboljelih od shizofrenije. Genski deficit u metabolizmu folata može uzrokovati sindrome nalik na shizofreniju (19). Također smatra se da bi suplementacija vitaminom D, željezom i folnom kiselinom tijekom trudnoće mogla imati zaštitnu ulogu u razvoju nutritivnog deficita u trudnoći za koji je nađeno da povećava rizik od shizofrenije (25). Nadalje povišena razina homocisteina u trećem trimestru trudnoće koja može povećati rizik od nastanka shizofrenije upućuje na poremećaj u metabolizmu folata (21, 25).

Vitamin B12 i shizofrenija

Uz nutritivni deficit folata, malapsorpcija vitamina B12 česta je pojava i može biti povezana s patofiziologijom shizofrenije (18). Nađen je veoma čest nedostatak vitamina B12 u hospitaliziranih kroničnih psihijatrijskih bolesnika. Ovaj nedostatak obično se ne otkriva rutinskim laboratorijskim pretragama (26).

Vitamini skupine B u alkoholizmu

Zloupotreba alkohola i alkoholni sindrom sustezanja vezani su s više neuropsihijatrijskih sindroma od kojih su neki vezani za značajni morbiditet i mortalitet. Neki od ovih sindroma etiološki su vezani za nedostatak vitamina B-grupe i stoga nadoknada tih vitamina ima važnu ulogu u profilaksi i liječenju ovih sindroma (27).

Vitamin B1

Sindrom koji je vezan uz manjak B1-vitamina jest *Wernickeova* encefalopatija (WE). To je sindrom koji je ponajprije vezan uz dugotrajni alkoholizam, ali može biti vezan i za kroničnu malnutriciju druge etiologije (28).

Bolest je karakterizirana trijasom sindroma:

- konfuzijom koja se manifestira oštećenjem neposrednog prisjećanja i recentne memorije
- oftalmoplegijom, pojavom horizontalnog i vertikalnog nistagmusa, kljenuti pogleda, ev. gubitkom reakcije zjenica na svjetlo,
- trunkalnom ataksijom

Također mogu biti prisutne tahikardija i ortostatska hipotenzija kao posljedica poremećaja autonomnoga živčanog sustava, kao i hipotermija kao posljedica oštećenja hipotalamusa.

Dugotrajna posljedica neliječene ili neadekvatno liječene *Wernickeove* encefalopatije jest *Korsakovljev* sindrom i nadovezuje se na ovu encefalopatiju. *Korsakovljev* sindrom karakteriziran je amnestičkim poremećajem koji pokazuje karakteristike anterogradne i retrogradne amnezije, uz relativno očuvanu budnost, pažnju i ponašanje bolesnika. Osnova poremećaja je nemogućnost spremanja (engramiranja) nove memorije te se sindrom očituje poremećajem kratkotrajnog pamćenja, no oštećeno je u manjoj mjeri i dugotrajno pamćenje. Karakteristične su konfabulacije koje označavaju izmišljena zbivanja, a kojima bolesnik nastoji prikriti gubitke sjećanja (28).

Liječenje i prevencija

Ima više shema za liječenje *Wernickeove* encefaloptije i u svima se daju više doze tiamina intravenski prvih nekoliko dana u rasponu od 100 do 600 mg, pa i do 1000 mg na dan u infuziji glukoze ili fiziološke otopine, a zatim se do kraja drugog tjedna daju niže doze od 100 do 250 mg na dan, nakon čega se može prijeći na peroralnu primjenu niskih doza

preparata tiamina ili preparata koji u sebi sadržavaju tiamin (28, 29). Ako tiamin ne djeluje u višoj dozi, potrebno mu je dodati preparate magnezija *per os* (29). Peroralnu nadoknadu tiamina treba provoditi sljedećih nekoliko mjeseci, a po nekim autorima i trajno, pogotovo ako pacijent opet konzumira alkohol (29, 30). Peroralna primjena nije učinkovita u akutnoj fazi liječenja *Wernickeove* encefalopatije zbog otežane resorpcije kod izmijenjene sluznice u alkoholičara. Uglavnom, vrijedi pravilo da je bolje dati višu dozu tiamina prerano i u previsokoj dozi nego prekasno i u preniskoj dozi (31). Postoji strah od alergijske reakcije pri intravenskoj primjeni tiamina pa neki praktičari primjenjuju ampule tiamina u jednakim dozama im.

S obzirom na to da nedostatak tiamina može često biti klinički nevidljiv, WE se može precipitirati ili pogoršati. U nekim se zemljama kod svih pacijenata s epileptičkim statusom parenteralno daje tiamin prije bilo koje infuzije karbohidrata.

Zato se za prevenciju razvoja *Wernickeove* encefalopatije preporučuje pri prijmu u intenzivnu njegu svim osobama koje su pod rizikom od razvoja te encefalopatije prije primjene glukoze ili drugih ugljikohidratnih otopina dati parenteralno 200 mg tiamina (31).

Alkoholna pelagra

Nedostatak nikotinamida u alkoholičara može rezultirati puno rjeđim stanjem - encefalopatijom uzrokovanom nedostatkom nikotinamida i ovo može imati sličnu kliničku prezentaciju kao WE. Češće kliničke manifestacije jesu konfuzija, opozicijski hipertonus, mioklonus, rigidnost, refleks sisanja, halucinacije, nesanica, tremor, ataksija, urinarna i fekalna inkontinencija. Također se mogu pojaviti periferna neuropatija, anksioznost, depresivnost, uzbuđenost i neurastenija.

Ovo stanje brzo reagira na peroralne ili parenteralne doze nikotinamida koje su jednake kao one za liječenje pelagre (27).

Osim WE i alkoholne pelagre postoji niz drugih neuroloških i psihijatrijskih stanja uzrokovanih nedostatkom vitamina skupine B u alkoholičara.

ZAKLJUČAK

Dodatna primjena vitamina skupine B može biti korisna u različitim psihijatrijskim stanjima, posebice u osoba koje zlorabe ili učestalo piju alkohol. Kod razvijenih neuropsihijatrijskih stanja i sindroma koji su nastali zbog insuficijencije vitamina skupine B potrebno je dati ove vitamine u terapijskim dozama i prikladnoj dozi.

LITERATURA

1. KATALINIĆ V. Temeljno znanje o prehrani. Sveučilišni priručnik 2011. Dostupno na: http://tkojetko.irb.hr/documents/13794_1687.pdf. Datum pristupa: 1. 2. 2013.
2. Plibex. Sažetak opisa svojstava lijeka. Nositelj odobrenja: Pli-va Hrvatska d.o.o Datum rješenja: 25. 3. 2008. Klasa UP/I-530-09/05-02/686 Dostupno na: <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-05-02-686.pdf> Datum pristupa: 1. 2. 2013.
3. JAKOVLJEVIĆ M. Etiopatogeneza depresivnih poremećaja. U: Miro Jakovljević, ur. Depresivni poremećaji - Od ranog prepoznavanja do uspješnog liječenja. Zagreb: Pro Mente 2004;137-59.
4. JAKOVLJEVIĆ M. Prirodni lijekovi za liječenje depresije. U: Miro Jakovljević, ur. Depresivni poremećaji - Od ranog prepoznavanja do uspješnog liječenja. Zagreb: Pro Mente 2004;267-76.
5. MURAKAMI K, MIYAKE Y, SASAKI S, TANAKA K, ARAKAWA M. Dietary folate, riboflavin, vitamin B-6, and vitamin B-12 and depressive symptoms in early adolescence: the Ryukyus Child Health Study. *Psychosom Med* 2010;72:763-8.
6. NAGHASHPOUR M, AMANI R, NUTR R, NEMATPOUR S, HAGHIGHIZADEH MH. Riboflavin status and its association with serum hs-CRP levels among clinical nurses with depression. *J Am Coll Nutr* 2011;30:340-7.

7. MIYAKE Y, SASAKI S, TANAKA K i sur. Osaka Maternal and Child Health Study Group. Dietary folate and vitamins B12, B6, and B2 intake and the risk of postpartum depression in Japan: the Osaka Maternal and Child Health Study. *J Affect Disord* 2006;96:133-8.
8. UNGERSTEDT JS, BLÖMBAK M, SÖDERSTRÖM T. Nicotinamide is a potent inhibitor of proinflammatory cytokines. *Clin Exp Immunol* 2003;131:48-52.
9. WYATT KM, DIMMOCK PW, JONES PW, SHAUGHN O'BRIEN PM. Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ* 1999;318:1375-81.
10. TOLMUNEN T, VOUTILAINEN S, HINTIKKA J i sur. Dietary folate and depressive symptoms are associated in middle-aged Finnish men. *J Nutr* 2003;133:3233-6.
11. NELSON JC. The Evolving Story of Folate in Depression and the Therapeutic Potential of 1-Methylfolate. *Am J Psychiatry* 2012;169:1223-5.
12. FAVA M, BORUS JS, ALPERT JE, NIERENBERG AA, ROSENBAUM JF, BOTTIGLIERI T. Folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:426-8.
13. COPPEN A, BAILEY J. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo controlled trial. *J Affect Disord* 2000;60:121-30.
14. ALPERT JE, MISCHOULON D, RUBENSTEIN GE, BOTTONARI K, NIERENBERG AA, FAVA M. Folinic acid (Leucovorin) as an adjunctive treatment for SSRI-refractory depression. *Ann Clin Psychiatry* 2002;14:33-8.
15. ALPERT M, SILVA RR, POUGET ER. Prediction of treatment response in geriatric depression from baseline folate level: interaction with an SSRI or a tricyclic antidepressant. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:309-13.
16. TAYLOR MJ, CARNEY SM, GOODWIN GM, GEDDES JR. Folate for depressive disorders: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol* 2004;18:251-6.
17. PAPAKOSTAS GI, PETERSEN T, MISCHOULON D i sur. Serum folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder, Part 1: predictors of clinical response in fluoxetine-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1090-5.
18. PAPAKOSTAS GI, PETERSEN T, MISCHOULON D i sur. Serum folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder, Part 2: predictors of relapse during the continuation phase of pharmacotherapy. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1096-8.
19. JAKOVLJEVIĆ M. Biološki teorije shizofrenije. U: Miro Jakovljević. *Shizofrenija u teoriji i praksi*. Knjiga I. Ontologija i klinička fenomenologija. Etiopatogeneza i klinička slika. Zagreb: Pro Mente 2011; 65-142.
20. De HAAN L, Van AMELSVOORT T, LINSZEN DH. Elevated homocysteine levels in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:1131-2.
21. BROWN AS, BOTTIGLIERI T, SCHAEFER CA i sur. Elevated prenatal homocysteine levels as a risk factor for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:31-9.
22. GOLIMBET VE, LEBEDEVA IS, ALFIMOVA MV i sur. Homocysteine-related genes and attention in patients with schizophrenia and schizoaffective psychosis. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2010;110:86-9.
23. KEVERE L, PURVINA S, BAUZE D i sur. Elevated serum levels of homocysteine as an early prognostic factor of psychiatric disorders in children and adolescents. *Schizophr Res Treatment* 2012;2012:373261. doi: 10.1155/2012/373261.
24. BURETIĆ-TOMLJANOVIĆ A, GIACOMETTI J, NADALIN S, RUBESA G, VULIN M, TOMLJANOVIĆ D. Phospholipid membrane abnormalities and reduced niacin skin flush response in schizophrenia. *Psychiatr Danub* 2008;20:372-83.
25. McGRATH J, BROWN A, St CLAIR D. Prevention and schizophrenia—the role of dietary factors. *Schizophr Bull* 2011;37:272-83.
26. SILVER H. Vitamin B12 levels are low in hospitalized psychiatric patients. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2000;37(1):41-5.
27. COOK CC, HALLWOOD PM, THOMSON AD. B Vitamin deficiency and neuropsychiatric syndromes in alcohol misuse. *Alcohol* 1998;33:317-36.
28. BRINAR V i sur. *Neurologija za medicinare*. Zagreb: Medicinska naklada, 2009.
29. THOMSON AD, GUERRINI I, MARSHALL EJ. Wernicke's Encephalopathy: Role of Thiamine. *Practical Gastroenterology* 2009;33:21-30.
30. ZUBARAN C, FERNANDES JG, RODNIGHT R. Wernicke-Korsakoff syndrome. *Postgrad Med J* 1997;73:27-31.
31. GALVIN R, BRÅTHEN G, IVASHYNKA A, HILLBOM M, TANASESCU R, LEONE MA. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol* 2010;17:1408-18.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Daniela Bundalo, dr. med.
 KBC Sestre milosrdnice
 Klinika za psihijatriju
 10000 Zagreb, Vinogradska cesta 29
 e-mail: dbundalovrbanc@yahoo.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

14. 1. 2013.
 January 14, 2013

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

12. 4. 2013.
 April 12, 2013

