

Terapija prve psihotične epizode

First Psychotic Episode Treatment

DRAŽENKA OSTOJIĆ, ANTE SILIĆ, SUZANA KOS, ILARIA ČULO, ALEKSANDAR SAVIĆ

Klinika za psihijatriju „Vrapče“, Zagreb

SAŽETAK Pravodobno otkrivanje i liječenje oboljelih od prvih psihotičnih poremećaja jedan je od najvećih izazova suvremene psihijatrije. Suvremeni pristupi liječenju psihotičnih poremećaja naglasak stavljaju na funkcionalni ishod bolesti. Osnova i temelj liječenja shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije jest primjena antipsihotika. Antipsihotici se rabe i u liječenju svih ostalih psihotičnih poremećaja. Ovisno o indikaciji, može se razlikovati preporučena duljina primjene antipsihotika. Zbog specifičnosti farmakoterapije u prvoj psihotičnoj epizodi potrebni su uvođenje antipsihotika druge ili treće generacije kao prve linije terapije, započinjanje niskom dozom te pažljivo i polako titriranje radi postizanja minimalne učinkovite doze lijeka. Psihosocijalne intervencije (u biopsihosocijalnom kontekstu) sastavni su dio liječenja prve psihotične epizode i tijekom akutnog liječenja i u fazi postizanja i održavanja remisije.

KLJUČNE RIJEČI: prva psihotična epizoda, antipsihotici, rane intervencije, psihosocijalne metode liječenja

SUMMARY Early detection and treatment of those suffering from psychotic disorders is one of the biggest challenges of modern psychiatry. Present approaches to treating psychotic disorders focus on the functional outcome of the disorder. The basis and the foundation for treating schizophrenia and other schizophrenia spectrum psychotic disorders is the application of antipsychotics. Antipsychotics are also used in the treatment of all other psychotic disorders. Depending on the indication, the recommended duration of antipsychotic treatment may vary. Specificities of pharmacotherapy in the first psychotic episode include the need for the application of second and third generation antipsychotics as the first line of treatment with a low dose initiation and careful and slow titration in order to attain a minimal effective dose of the medication. Psychosocial interventions (in the biopsychosocial context) are an integral part of the treatment of a first psychotic episode, both during the acute phase of the treatment as well as when achieving and maintaining remission.

KEY WORDS: first psychotic episode, antipsychotics, early interventions, psychosocial treatment methods

Uvod

Pravodobno otkrivanje i liječenje oboljelih od prvih psihotičnih poremećaja jedan je od najvećih izazova suvremene psihijatrije. Iako se pojavnost psihotičnih poremećaja ne doima velikom, njihova cjeloživotna prevalencija iznosi između 0,2 i 3,5% (1, 2), a jednogodišnja incidencija između 0,01 i 0,035 (2, 3). Psihotični poremećaji, posebice shizofrenija, jedan su od najčešćih uzroka disabiliteta (invaliditeta) odraslih osoba jer znatan broj oboljelih s progresijom bolesti iskazuje bitan pad na svim područjima funkcioniranja. Navedeno rezultira i individualnim i općedruštvenim opterećenjem (2, 4, 5). Razlog tomu nalazi se u činjenici da se psihotični poremećaji često javljaju u mlađoj životnoj dobi u kojoj se ostvaruje psihološka maturacija i realiziraju edukacijski, radni i socijalni potencijali svake osobe, ali i u činjenici da većina psihotičnih poremećaja ima kroničan, cjeloživotni tijek, što, posebice u shizofreniji, potencijalno dovodi do kronifikacije bolesti i znatne redukcije svih nivoa ličnosti. Potrebno je istaknuti da se 10 do 15% psihoza javlja prije 18. godine života (psihoze s ranim početkom), a 1 do 3% prije 13. godine (psihoze s vrlo ranim početkom) (2, 6). Diferencijalna dijagnostika prvih psihotičnih poremećaja

obuhvaća niz dijagnostičkih područja: shizofreniju, shizoafektivni poremećaj, shizotipni poremećaj, perzistirajući sumanutni poremećaj, akutni psihotični poremećaj, induciranu sumanutost, ostale neorganske i nespecificirane psihotične poremećaje, depresiju sa psihotičnim simptomima, maniju sa psihotičnim simptomima, bipolarni afektivni poremećaj sa psihotičnim simptomima, psihotični poremećaj uvjetovan psihoaktivnim tvarima, organski uvjetovan psihotični poremećaj, demenciju sa psihotičnim simptomima, postpartalnu psihozu, autizam, psihotične simptome u sklopu poremećaja osobnosti i opsesivno-kompulzivnog poremećaja itd. Navedeno upućuje na nužnost vrlo pomnoga diferencijalnodijagnostičkog kliničkog promišljanja u postavljanju dijagnoze pri čemu je potrebno poštovati sve specifičnosti dijagnostičkih kriterija pojedine dijagnostičke kategorije (7). Pri tome treba imati na umu da se u kliničkom radu često nailazi na atipičnu kliničku prezentaciju prvih psihotičnih poremećaja, što može biti posljedica komorbiditeta, npr., zloraba ili ovisnost o psihoaktivnim tvarima. U tim slučajevima prednost treba dati dimenzionalnom pristupu (pratiti simptomatski kontinuum), a u odnosu prema striktno kategorijskom pristupu („čvrsto“ definirana dija-

TABLICA 1. KRITERIJI ZA SINDROME ULTRAVISOKOG RIZIKA OD RAZVOJA PSIHOZA IZ SPEKTRA SHIZOFRENIJE

<p>Sindrom atenuiranih pozitivnih simptoma</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tijekom protekle godine javljanje atenuiranih (supkliničkih pozitivnih simptoma), ali ne i pravih simptoma psihoze • Javljanje simptoma najmanje jedanput na tjedan u posljednjih mjesec dana
<p>Kratki, intermitentni psihotični sindrom</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kratka, vremenski ograničena, prava psihotična iskustva dogodila su se tijekom protekla 3 mjeseca • Spomenuta iskustva ne zadovoljavaju kriterije vrijedeće klasifikacije za psihotični poremećaj • Simptomi se javljaju na nekoliko minuta (ne dulje od 60 minuta) na dan, do 4 dana na tjedan • Simptomi nisu opasni i ne dovode do dezorganiziranosti
<p>Genetski rizik i sindrom recentne deterioracije</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osoba ima ili shizotipni poremećaj ličnosti ili rođaka u prvom koljenu koji boluje od psihoze • U protekloj godini funkcioniranje je bilo smanjeno za najmanje 30 bodova na ljestvici GAF tijekom bar mjesec dana

GAF = Global Assessment of Functioning
Prilagođeno prema ref. 26

gnoza) kriterija Međunarodne klasifikacije bolesti MKB-10 i/ili američke klasifikacije DSM-5 (*Diagnostic and statistical manual of mental disorder*) (8, 9). Individualni i dimenzionalni pristup pri odabiru terapijskih intervencija posebno treba poštovati kod osoba visokog rizika od javljanja psihotičnog poremećaja i u (suspektnim) prodromalnim fazama bolesti kada je klinička prezentacija često krajnje nespecifična. Istraživanja su pokazala da oboljeli od psihotičnih poremećaja imaju i do pet godina prije jasne kliničke slike psihoze neke rizične simptome i često narušeno psihosocijalno funkcioniranje (10). Također, prve psihotične manifestacije kod djece i adolescenata (psihotični poremećaji s vrlo ranim i ranim početkom) impliciraju krajnje pomno dijagnostičko, terapijsko i rehabilitacijsko postupanje (11).

Liječenje – farmakoterapija i psihosocijalne intervencije

Suvremeni pristupi liječenju psihotičnih poremećaja stavljaju naglasak na funkcionalni ishod bolesti. Pri tome se ranim terapijskim intervencijama nastoji prevenirati i/ili reducirati javljanje psihotične dekompenzacije kod osoba s visokim rizikom od javljanja psihotičnih poremećaja te prevenirati psihičku i funkcionalnu deterioraciju bolesnika s jasnim prvim psihotičnim simptomima postizanjem simptomatske i funkcionalne remisije i, u konačnici, oporavka s primjerenom kvalitetom života oboljelih (12, 13). Ti terapijski ciljevi impliciraju nužnost što je moguće ranijeg provođenja adekvatnih i sveobuhvatnih farmakoloških i multidisciplinarnih psihosocijalnih terapijskih i rehabilitacijskih intervencija primjerenih svakomu pojedinom bolesniku.

U prilog nužnog provođenja pravodobnih preventivnih i terapijsko-rehabilitacijskih postupaka govori i činjenica prema kojoj se najvažnija kognitivna deterioracija bolesnika oboljelih od shizofrenije javlja u prve dvije do pet godina od pojave prvih simptoma bolesti („kritični period“) (12, 14). Izostanak pravodobnog i adekvatnog liječenja često, uz progresiju kognitivnih simptoma, dovodi i do progresije negativnih simptoma psihotičnog procesa, što znatno pridonosi redukciji kapaciteta bolesnika za samostalno funkcioniranje i dodatno limitira uspješnost liječenja. Stoga je trajanje neliječene psihoze vrlo bitan parametar koji determinira niz komponenata ishoda psihotičnih procesa. Pri tome će kraće trajanje prve neliječene psihotične epizode rezultirati boljim ishodom bolesti, no međudnos trajanja neliječene psihoze i niza promatranih ishodnih varijabla još nije jednoznačan i posve jasan (15 – 18).

U svakodnevnoj psihijatrijskoj praksi nerijetko svjedočimo da kliničari često iz „poštednih razloga“ ne navode „točnu“ dijagnozu prve manifestacije psihoze čime nastoje izbjeći i reducirati socijalnu stigmatizaciju i autostigmatizaciju bolesnika koja se vrlo često veže uz psihoze, posebice shizofreniju (19).

Potrebno je istaknuti da se farmakološke, psihoterapijske i socioterapijske intervencije kod osoba s visokim rizikom od javljanja psihoze i bolesnika oboljelih od prvih psihotičnih poremećaja često razlikuju od terapijskih postupaka koji se primjenjuju kod osoba s višestrukim psihotičnim epizodama. Mnogobrojni su razlozi koji determiniraju specifičan pristup prvim psihotičnim poremećajima. Ponajprije je potrebno poštovati individualni kontekst svakoga pojedini-

nog bolesnika: kliničku sliku, premorbidne karakteristike, simptome prodromalne faze, trajanje neliječene psihoze, komorbidne dijagnoze, socijalnu potporu, suradljivost u liječenju i drugo (13). Poštujući te specifičnosti, koncept ranih intervencija u prvim psihotičnim poremećajima posljednjih je dvadesetak godina operacionaliziran osnivanjem specijaliziranih izvanbolničkih i bolničkih centara u kojima se ti koncepti nastoje implementirati, a jedini takav bolnički centar u našoj državi od 2004. g. djeluje u Klinici za psihijatriju Vrapče – Odjel za prve psihotične poremećaje s dnevnom bolnicom za prve psihotične poremećaje (7).

Prodromalna faza i rane intervencije

Pojam latentne shizofrenije rabio se dugo kako bi se opisala klinička prezentacija koja ne zadovoljava kriterije za punu dijagnozu toga psihotičnog poremećaja, ali je mogući period njegova razvoja. U zadnje je vrijeme taj naziv ustupio mjesto drugim specifičnim izrazima koji opisuju period javljanja prodroma poremećaja ili, pak, populaciju koja je pod povišenim rizikom od razvoja poremećaja iz spektra shizofrenije. Pitanje prodromalnih simptoma psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije i dalje je, neovisno o nomenklaturi, većinom koncept retrogradnog pogleda na tijek bolesti nakon što su se prvi jasni simptomi psihoze već pojavili (20).

Pod prodromom shizofrenije u užem smislu mislimo na period javljanja prvih nespecifičnih simptoma ili odstupanja od prethodno optimalnog funkcioniranja (npr., promjene raspoloženja, kognitivne promjene, perceptualne promjene, socijalno zakazivanje) (21, 22). Simptomi i promjene iz spektra negativnih i kognitivnih simptoma, ali i depresije, mogu prethoditi javljanju „prave“ psihoze u prosjeku 2 do 5 godina, a promjene slabijeg intenziteta iz spektra pozitivnih simptoma u prosjeku oko godinu dana (23). Prodromi se javljaju najčešće u adolescenciji i ranoj odrasloj dobi. Otprilike 80 – 90% pacijenata sa shizofrenijom imalo je neku vrstu prodromalne faze poremećaja, karakteriziranu promjenama u kogniciji, raspoloženju, afektu, ponašanju ili percepciji, koje su prethodile nastupu jasnih simptoma psihoze (24).

Jedan od najvećih izazova u području ranih intervencija jest identificiranje populacije s klinički povišenim rizikom (engl. *Clinical high risk* – CHR) od razvoja psihoze kod koje bi rane intervencije imale smisla, čak i u slučaju javljanja samo nespecifičnih simptoma. Jasno je postojanje povišenog rizika kod osoba koje u obitelji u prvom koljenu imaju osobu oboljelu od shizofrenije ili psihotičnog poremećaja iz tog spektra, no genetske su studije pokazale rizik od psihoze u ovoj skupini na razini od 10 do 20% (25). Kako bi se dodatno identificirala skupina pojedinaca koja je pod „ultra visokim rizikom“ od razvoja psihotičnog poremećaja (engl.

ultra-high risk – UHR), autori su konceptualizirali tri sindroma koja čine dio takve skupine izrazito visokog rizika: sindrom atenuiranih pozitivnih simptoma, kratki intermitentni psihotični sindrom te genetski rizik i sindrom recentne deterioracije (26, 27).

Tablica 1. pokazuje kriterije za navedena tri sindroma koja čine UHR-skupinu.

Osim gore navedenih UHR-kriterija koji su originalno razvijeni da bi se identificirali pojedinci s rizikom od razvoja prve epizode psihoze tijekom idućih 12 mjeseci, u sklopu pokušaja identificiranja CHR-populacije, razvijeni su i drugi pristupi poput koncepta bazičnih simptoma koji je razvijen kako bi se rizik od psihoze prepoznao što prije. Pristup bazičnih simptoma uključuje identifikaciju postojanja kognitivno-perceptivnih bazičnih simptoma (COPER) i kognitivnih smetnja (COGDIS) rabeći specifične instrumente (28). Preporuke za uporabu UHR-kriterija i kriterija bazičnog simptoma izložene su u europskim smjernicama za rano prepoznavanje (29).

U CHR-populaciji često postoji potreba za intervencijama neovisno o riziku od razvoja psihoze, a s obzirom na to da određeni dio tih osoba zadovoljava kriterije za druge psihičke poremećaje kao što su depresija, anksiozni poremećaji ili štetna uporaba psihoaktivnih tvari, ali i zbog općenito povišene razine distresa koja narušava funkcioniranje osoba što ih svrstavamo u tu populaciju. Kako stanja povišenog rizika od razvoja psihoze nisu trenutačno dio valjanih dijagnostičkih klasifikacija, postoje brojni prijepori oko ciljanih terapijskih intervencija u tim fazama potencijalnog razvoja poremećaja, odnosno u tako identificiranim populacijama osoba s povišenim rizikom. Unatoč tome, sve veći broj istraživanja intervencija u CHR-populaciji omogućava i formiranje smjernica za postupanje s osobama koje smo identificirali kao one s povišenim rizikom. Tako Europsko psihijatrijsko udruženje u svojim smjernicama za rane intervencije (30) preporučuje ove postupke:

- rana intervencija kod osobe s klinički povišenim rizikom od razvoja psihoze trebala bi ne samo prevenirati prvu epizodu afektivnog ili neafektivnoga psihotičnog poremećaja nego spriječiti i nastanak ili razvoj funkcijskih (socijalnih, obrazovnih ili radnih) smetnja
- bilo kakve planirane intervencije trebale bi biti samo kod pojedinaca čiji je CHR-status potvrđen u skladu sa smjernicama Europskoga psihijatrijskog društva o ranom prepoznavanju stanja klinički povišenog rizika od razvoja psihoze
- psihološke intervencije (kognitivno-bihevioralna terapija – KBT), kao i farmakološke intervencije, mogu prevenirati ili barem odgoditi prvu epizodu psihoze u odraslih CHR-bolesnika

- odrasle CHR-bolesnike treba uključiti u organizirani model intervencija koje će u prvoj liniji uključivati KBT. Ako se psihološke intervencije pokažu nedostatnima, treba ih kod odraslih CHR-bolesnika nadopuniti niskom dozom antipsihotika druge generacije, s primarnim ciljem postizanja stabilizacije koja bi dopustila učinkovitu aplikaciju psiholoških intervencija
- uvijek treba uzimati u obzir trenutačne potrebe osobe te druge potencijalno prisutne psihičke poremećaje (komorbiditete), napose depresiju i anksioznost te ih tretirati u skladu s odgovarajućim smjernicama za liječenje
- djeci i adolescentima mogu se ponuditi specifične psihološke intervencije radi popravljivanja funkcioniranja, a mogu se nadopuniti intervencijama za druge psihosocijalne probleme i komorbidne psihičke poremećaje u skladu sa smjernicama za njihovo liječenje. Sadašnji dokazi o vrijednosti CHR-kriterija za predviđanje psihoze i o učinkovitosti psiholoških i farmakoloških intervencija kod djece i mlađih adolescenata nisu dovoljni da bi opravdali intervencije radi primarne prevencije u ovoj populaciji.

Farmakoterapija prve psihotične epizode —

Osnova i temelj liječenja shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije jest primjena antipsihotika. Antipsihotici se rabe i u liječenju svih ostalih psihotičnih poremećaja. Ovisno o indikaciji, može se razlikovati preporučena duljina primjene antipsihotika. Antipsihotici su lijekovi koje možemo podijeliti na starije (prva generacija/„tipični“) i novije (druga i treća generacija/„atipični“). Temeljni mehanizam djelovanja antipsihotika jest antagonističko djelovanje na postsinaptičke dopaminske receptore (prve i druge generacije) ili parcijalno postsinaptičko dopaminsko agonističko/antagonističko djelovanje (treće generacije). Osim djelovanja na dopaminske receptore, antipsihotici prve generacije djeluju i na histaminske i muskarinske receptore. Antipsihotici druge generacije djeluju i na postsinaptičke serotoninske receptore, dok su oni treće generacije parcijalni dopaminski agonisti/antagonisti. Iz navedenog proizlazi da su antipsihotici heterogena skupina lijekova, različitih mehanizama djelovanja i ne možemo izdvojiti neke antipsihotike kao posebnu preporuku. Razlog tomu je i shizofrenija, koja je heterogeni poremećaj, i u svojoj neurobiologiji i u kliničkoj prezentaciji. Naime, u različitim fazama bolesti i ovisno o vodećoj kliničkoj slici – psihopatologiji odlučujemo se za određeni antipsihotik, temeljem njegova mehanizma djelovanja.

Antipsihotici nove generacije terapija su prvog izbora radi šireg spektra mehanizama djelovanja i bolje podnošljivosti, a osnovni princip na početku liječenja jest početi s nižim dozama koje se polako podižu (*start low-go slow*).

Antipsihotici su lijekovi prvog izbora za liječenje:

- shizofrenije
- shizoafektivnog poremećaja
- perzistirajućega sumanutog poremećaja
- akutnoga psihotičnog poremećaja
- ostalih neorganskih i nespecificiranih psihotičnih poremećaja
- organski uvjetovanih psihotičnih poremećaja
- psihotične dekompenzacije afektivnih poremećaja (BAP-a, depresije)
- postpartalne psihoze
- psihotične dekompenzacije u okviru demencije
- psihotičnog poremećaja uvjetovanoga psihoaktivnim tvarima.

Specifičnosti prve psihotične epizode

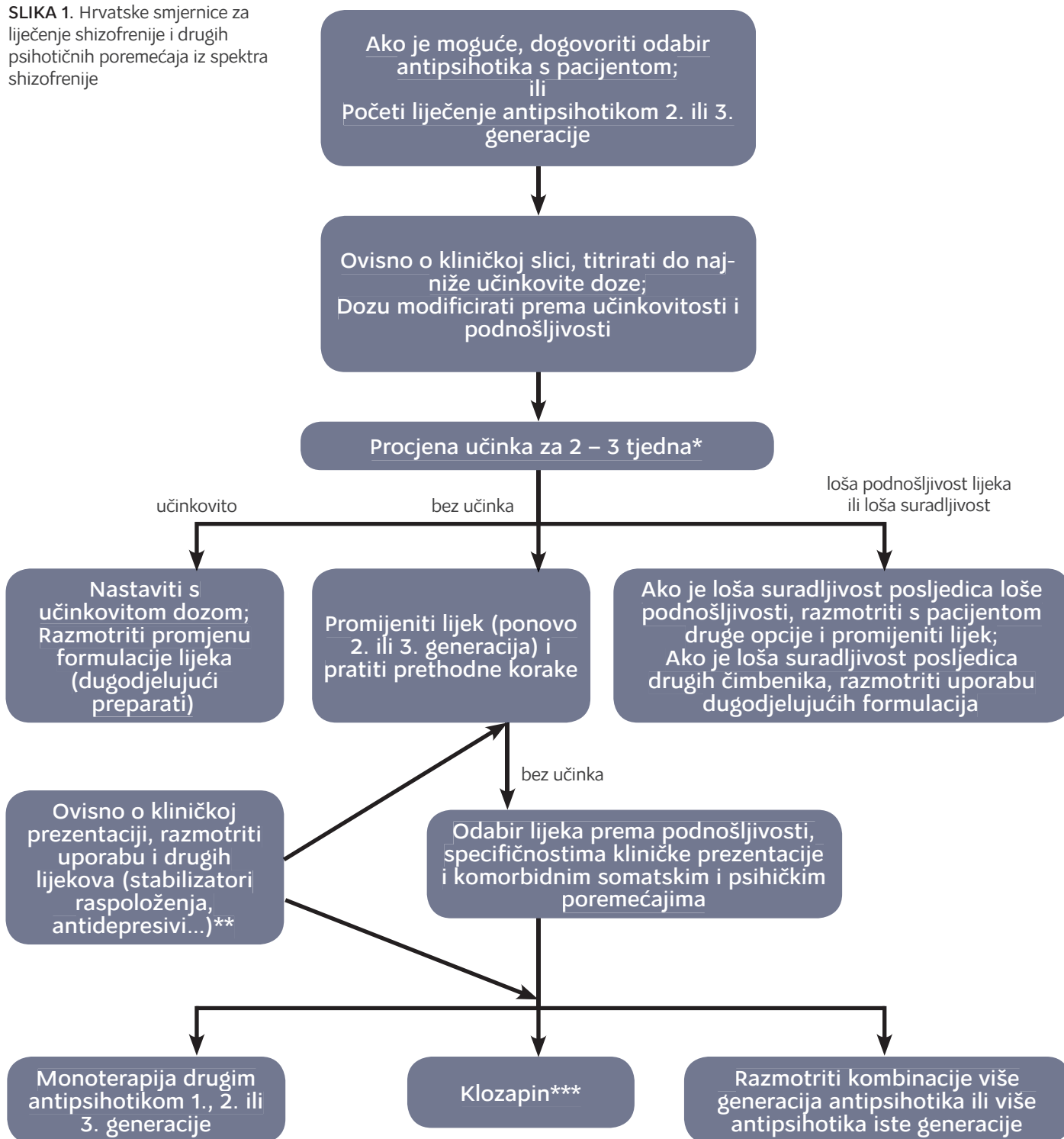
U prvoj psihotičnoj epizodi potrebno je posebnu pozornost obratiti na:

- ciljeve liječenja – redukcija i/ili prevencija:
 - psihotičnih simptoma/sindroma
 - neurobioloških i neuropatoloških oštećenja
 - sekundarnoga psihijatrijskog i somatskog morbiditeta
 - deterioracije općeg funkcioniranja bolesnika
 - individualnog i obiteljskoga stresnog iskustva
 - stigmatizacije bolesnika i njegove okoline
 - recidiva bolesti
 - direktnih i indirektnih troškova
- razumijevanje individualnog konteksta bolesnika
- osiguravanje sigurnog okruženja bolesniku i njegovoj obitelji
- pravodobne terapijske intervencije radi skraćivanja trajanja neliječene psihoze
- strukturiranje terapijskog saveza s bolesnikom i njegovom obitelji
- razvoj plana liječenja koji obuhvaća remisiju akutne epizode, snižavanje rizika relapsa te promociju oporavka
- redukciju traumatskog iskustva
- pružanje realistične nade i optimizma
- edukaciju o bolesti i načinu liječenja
- informiranje i potporu obitelji kako bi umanjili stres i omogućili bolje funkcioniranje.

U odabiru antipsihotika vodimo se:

- **vodećim simptomima: halucinacije, sumanute ideje, anksioznost, negativni simptomi, željeni stupanj sedacije, nesаница, varijacije tlaka**
- **potencijalnim nuspojavama: ekstrapiramidni simptomi (EPS), promjene tjelesne težine, promjene razine prolaktina**
- **prijašnjim terapijskim odgovorom**

SLIKA 1. Hrvatske smjernice za liječenje shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije



* Učinak liječenja trebao bi biti vidljiv tijekom 2 – 3 tjedna nakon postizanja adekvatne doze antipsihotika. Ako postoji djelomičan odgovor, povisiti dozu sljedeća 2 – 3 tjedna. Liječenje je potrebno nastaviti najmanje 4 tjedna prije promjene lijeka.

** Ovisno o postojanju popratnih simptoma, moguća je uporaba drugih psihofarmaka. Za detalje uporabe drugih psihofarmaka u liječenju psihotičnih poremećaja vidi odgovarajuću tablicu.

*** Rana uporaba klozapina povećava vjerojatnost postizanja terapijskog odgovora više nego druge farmakološke intervencije.

**** Kombinacija antipsihotika rabi se iznimno, u skladu sa specifičnostima kliničke slike, uz oprez i praćenje nuspojava. Kad god je to moguće, težiti monoterapiji. U slučaju uvođenja kombinacije antipsihotika, nakon postizanja stabilizacije stanja razmotriti mogućnost postupne redukcije i povratka na monoterapiju.

- **prijašnjim nuspojavama**
- **psihijatrijskim i somatskim komorbiditetima**
- **željama bolesnika.**

Predloženi postupnik *Hrvatskih smjernica za liječenje shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije* za farmakoterapijske intervencije kod prve psihotične epizode shizofrenije i psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije prikazan je na slici 1.

Specifičnosti farmakoterapije u prvoj psihotičnoj epizodi:

- uvođenje antipsihotika druge ili treće generacije kao prve linije terapije
- započeti niskom dozom i pažljivo i polako titrirati – postići minimalnu učinkovitu dozu lijeka
- u slučaju nedjelotvornosti nakon primjene najmanje 2 antipsihotika druge i/ili treće generacije ili razvoja nuspojava – uvođenje antipsihotika prve generacije, s obzirom na to da antipsihotici druge generacije, u odnosu prema prvoj generaciji, nisu učinkovitiji gledajući smanjivanje simptoma ili suradljivost, međutim, antipsihotici novijih generacija znatno su podnošljiviji od antipsihotika starije generacije, stoga imaju prednost jer bolje preveniraju relaps
- češće praćenje nuspojava lijekova – oboljeli od prvih psihotičnih poremećaja izrazito su osjetljivi na nuspojave lijekova (osobito porast tjelesne težine, sedaciju i ekstrapiramidne učinke)
- primijeniti monoterapiju, osim u slučaju neučinkovitosti i potrebe kupiranja dodatnih simptoma u prvoj fazi liječenja kada je indicirano uvođenje dodatnih lijekova
- dugodjelujuće formulacije antipsihotika mogu se primijeniti nakon što je na oralni pripravak lijeka dokazana učinkovitost/podnošljivost
- dijagnostičko diferenciranje kliničke prezentacije može uvjetovati češće adaptacije vrste i doze psihofarmaka
- pratiti terapijsku suradljivost – intervenirati farmakološkim (dugodjelujuće formulacije) i nefarmakološkim (motivacijski intervju, psihoedukacija) metodama
- pratiti terapijski odgovor, omogućiti dovoljno vremena za njegovu procjenu.

Titracija doze antipsihotika mora biti u okvirima preporučenih terapijskih doza. U slučaju simptoma agitacije/agresivnosti, moguća je uporaba kratkodjelujućih intramuskularnih pripravaka. Pri upitnoj suradljivosti moguća je uporaba i brzoraspadljivih formulacija lijeka.

Ako nema učinka, razmotriti:

- nesuradljivost
- ovisnost/zlouporebu sredstava ovisnosti (čimbenik rizika za relaps, parcijalan odgovor ili suicid)
- brzi metabolizam antipsihotika (koncentracije, CYP, glikoprotein P)
- terapijsku rezistenciju.

Mnogo je razloga zašto s primjenom psihofarmaka treba početi što je prije moguće. Jedan od najvažnijih jest smanjenje patnje bolesnika. Dalje, sve više dokaza govori u prilog da rana intervencija može promijeniti tijek i poboljšati dugoročne ishode takve bolesti (14, 31 – 34). Jednako je važno napomenuti da učinkovita rana intervencija može poboljšati stajalište bolesnika i njegove okoline prema liječenju te na taj način smanjiti sveprisutnu stigmiju vezanu uz psihotične poremećaje. Trenutačno dostupne intervencije u liječenju psihotičnih poremećaja nisu savršeno učinkovite, ali su svakako znatno učinkovitije ako se primijene ranije (35 – 39).

Ključno je za ovo razmišljanje postaviti pitanje u kojem trenutku psihotičan proces poprima svoj konačan oblik i tijek. Kraepelin je, govoreći o demenciji *praecox*, rekao da je tijek bolesti karakteriziran postupnom i trajnom deterioracijom (40). Današnja saznanja i naše kliničko iskustvo ipak nisu u skladu s ovom tvrdnjom. Često susrećemo bolesnike koji imaju popriličan broj smetnja i simptoma rano u tijeku bolesti, a koji kasnije tijekom života dožive znatna simptomatska i funkcionalna poboljšanja. Prijašnje stajalište kliničara bilo je da većina bolesnika razvije socijalne disabilitete prije početka floridnih psihotičnih simptoma te da se psihotična epizoda superponira na ovu podlogu. Ipak, jasno je da je opseg negativnih simptoma veći nakon epizode bogate pozitivnim simptomima. Uzroci su brojni, njihov je međudnos složen i ne mogu se promišljati izvan biopsihosocijalnog konteksta.

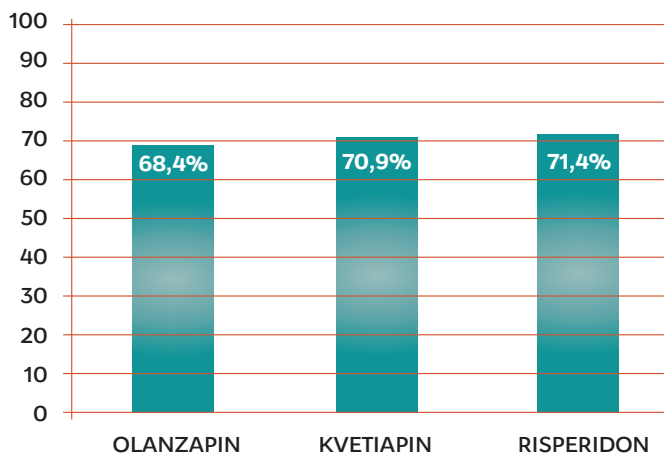
Danas možemo jasno definirati neke specifičnosti kliničke slike na samom početku liječenja i njihovu prediktivnu vrijednost za kasnije ishode liječenja (41).

Imajući u vidu sve navedeno, rana pojavnost pozitivne simptomatike kritičan je period za terapijsku intervenciju. Rana intervencija može smanjiti tendenciju razvoja negativnih simptoma, kao i tendenciju recidiviranja pozitivnih simptoma bolesti (32).

Brojni su dokazi da je kod prvih epizoda psihotičnih poremećaja terapijski odgovor brži nego kod ponavljanih epizoda te da su za postizanje remisije potrebne niže doze psihofarmaka (33, 34, 42).

Specifično za bolesnike koji boluju od prvih epizoda psihotičnih poremećaja jest da rana negativna iskustva (fik-sacija, prisilno liječenje, prisilna aplikacija psihofarmaka, nuspojave) mogu ugroziti uspostavljanje terapijskog saveza i odnosa liječnik-bolesnik (35). Zato svakako rano u liječenju treba razmišljati o svojstvima odabranog psihofarmaka uzimajući u obzir njegovu podnošljivost, dugoročnu učinkovitost, nuspojave, rizik od slabe suradljivosti i sl. Dokazi koji govore o opravdanosti rane intervencije svakako su i oni koji govore da se dug period neliječene psihoze (engl.

SLIKA 2. Studija CAFE – postotak prekidanja uzimanja terapije nakon 52 tjedna



Prilagođeno prema ref. 33.

Duration of Untreated Psychosis – DUP povezuje s lošim ishodom bolesti (43 – 46).

Ovo je posebno vrijedno kada promatramo psihofarmake gdje je potrebna doza za postizanje remisije niža kod prvih epizoda psihotičnih poremećaja nego kod ponavljanih te je na taj način učinkovita doza ona koja izaziva i manje nuspojave, a tako povećava vjerojatnost dugoročnog uzimanja lijekova i pojačane suradljivosti.

Tako su, npr., srednje dnevne doze potrebne za postizanje remisije u randomiziranome kontroliranom ispitivanju u trajanju od 52 tjedna (studija CAFE) (33), provedenome na 400 bolesnika koji su bolovali od prvih epizoda psihotičnih poremećaja bile:

- olanzapin = 11,7 mg
- kvetiapin = 506 mg
- risperidon = 2,4 mg.

Kao što je već rečeno, još jedna specifičnost vezana uz prve epizode psihotičnih poremećaja jest manjkava suradljivost. Tako je u navedenoj studiji poslije postizanja remisije, a uz uputu o potrebi daljnjega redovitog uzimanja preporučene terapije, nakon 52 tjedna samo oko trećine bolesnika i dalje redovito uzimalo terapiju (slika 2.).

Budući da je za promatranu skupinu bolesnika specifična manjkava suradljivost, antipsihotici s produljenim otpuštanjem svakako su terapijska opcija kod liječenja bolesnika s prvim epizodama psihotičnih poremećaja.

Neka istraživanja govore da bi broj recidiva shizofrenije bio tri puta manji kada bi bolesnici stvarno i uzimali preporučene lijekove (47). Jedno jednogodišnje naturalističko praćenje 6662 bolesnika s prvim psihotičnim poremećajima zaključuje da nakon godinu dana trećina njih ne uzima preporučene lijekove, a od onih koji uzimaju, više od 20%

nije zadovoljavajuće suradljivo (39).

Kod osoba koje boluju od prvih epizoda psihotičnih poremećaja identificirani su brojni čimbenici koji utječu na dugoročni ishod bolesti (41). Tako je, na primjer, loš ishod povezan s muškim spolom, poviješću komplikacija tijekom porođaja, izraženijim pozitivnim simptomima (48) ili dužinom trajanja perioda neliječene psihoze (49). Nijedan od spomenutih čimbenika nije dostupan našoj korekciji te kao takvi mogu biti proglašeni klinički nevažnima.

S druge strane, neki prediktori dugoročnog ishoda bolesti klinički su itekako promjenjivi i dostupni te mogu biti specifični ciljevi liječenja.

U prvom redu tu spada rani klinički odgovor. Dobar rani klinički odgovor na primijenjenu terapiju vrlo je snažno statistički povezan s ishodom bolesti (50). Nekoliko autora, pozivajući se na ispitivanja provedena na osobama s prvim epizodama psihotičnih poremećaja (51, 52), navode da ako nema poboljšanja u prva dva tjedna liječenja, malo je vjerojatno da će do kliničkog odgovora doći u četvrtom tjednu. Tako rani klinički odgovor postaje vrijedan prediktor kasnijeg tijeka bolesti u smislu postizanja remisije i dugoročnog ishoda (53). Bolesnicima s lošim kliničkim odgovorom u navedenim ispitivanjima zajednički su bili dug period neliječene psihoze, kao i viša incidencija blagih neuroloških znakova (41).

Vrijednost ovakvog nalaza jest u tome što kod takvih bolesnika možemo razmotriti raniji prijelaz na drugu terapiju, ranije uvođenje viših doza ili kombinacija lijekova.

S obzirom na izrazitu heterogenost simptomatske prezentacije shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije, nužno je pravodobno farmakoterapijski intervenirati i s drugim skupinama psihofarmaka (antiepileptici/stabilizatori raspoloženja, benzodiazepini, benzodiazepinski agonisti, nebenzodiazepinski anksiolitici, inhibitori kolinesteraze, antidepresivi...).

Posebice se to odnosi na afektivne, negativne, kognitivne, agresivne simptome, na insomniju i anksioznost te u slučajevima terapijske rezistencije.

Psihosocijalne intervencije

Psihosocijalne intervencije sastavni su dio liječenja prve psihotične epizode, i tijekom akutnog liječenja i u fazi postizanja te održavanja remisije.

Psihosocijalni postupci uključuju: kognitivno-bihevioralnu terapiju, terapijski savez, psihoedukaciju, obiteljsku terapiju, trening socijalnih vještina, art-psihoterapiju, kognitivnu remedijaciju, metakognitivni trening, zapošljavanje uz potporu i zdrave stilove življenja.

Također, uključuju preporuke za izbor terapijske sredine liječenja i organizaciju liječenja kao što su bolničke službe i službe za liječenje u zajednici te postupke koji nalažu koordinaciju između različitih služba kao što je to, primjerice,

koordinirano liječenje (*case-management*), asertivni *case-management* i zapošljavanje uz potporu.

Teorijska osnova primjene psiholoških i psihosocijalnih postupaka jest psihobiosocijalni model bolesti u kojemu je važna stres-vulnerabilnost teorija, prema kojoj osoba ima vulnerabilnost za nastanak psihoze kojoj pridonose biološki, psihološki i socijalni čimbenici, zatim psihodinamske, kognitivno-bihevioralne i sistemske teorije te njihova kombinacija (54).

Specifičnosti psihosocijalnih intervencija kod prvih psihotičnih poremećaja u odnosu prema standardnim psihosocijalnim programima, najviše proizlaze iz prilagodbe intervencija dobi pacijenata i trenutka života u kojem se bolest obično javlja.

Što nakon postizanja remisije kod prve epizode psihotičnog poremećaja? _____

Psihotični simptomi povlače se kod većine bolesnika nakon prve epizode (90% u prvih 12 mjeseci liječenja), ali pitanje koje se sve češće postavlja i oko kojega se vode žustre i argumentirane diskusije jest koliko dugo preporučiti uzimanje (i kojih) antipsihotika nakon postizanja remisije u liječenju prvoga psihotičnog poremećaja (55 – 57).

U ovom trenutku ne postoji općeprihvaćeni konsenzus vezan uz navedenu temu, ali iz recentnih publikacija možemo sistematizirati ove najcitiranije preporuke:

- **Preporučuje se terapija održavanja antipsihotikom od najmanje tri godine nakon prve psihotične epizode.**
- **Doze lijekova se snižavaju nakon prvih šest mjeseci liječenja ili prije, prema kliničkoj slici te se mogu sniziti na doze održavanja, odnosno minimalne učinkovite doze.**
- **Nakon prekida farmakoterapije potrebno je bolesnika pratiti još najmanje dvije godine.**
- **Prevenција relapsa provodi se i psihosocijalnim intervencijama u okviru integralnog pristupa liječenja psihoze (vidi smjernice za psihosocijalne metode liječenja psihoze).**

Trajanje farmakoterapije nakon prve epizode može biti i duže, npr., 3 – 5 godina uz sniženje doze ili potpuno prekidanje terapije antipsihoticima, 6 mjeseci nakon postizanja oporavka (!) kod bolesnika koji imaju trajanje neliječene psihoze (DUP) kraće od 6 mjeseci, kod bolesnika koji imaju manje izražene negativne, nespecifične, psihomotorne i kognitivne deficite premorbidno i na početku liječenja te kod bolesnika koji imaju manju izraženost afektivnih smetnja premorbidno ili na početku liječenja.

S druge strane, preporuke o trajanju liječenja antipsihoticima u periodu od 5 do 7 godina uz sniženje ili prekidanje

doze 6 mjeseci nakon postizanja oporavka (!) preporučuje se za bolesnike čiji tijek bolesti karakterizira dulje trajanje neliječene psihoze (DUP), više od 6 mjeseci, za bolesnike koji imaju veću izraženost negativnih, nespecifičnih, psihomotornih i kognitivnih deficita premorbidno i na početku liječenja te za bolesnike kod kojih su afektivne smetnje izraženije premorbidno ili na početku liječenja (55 – 57).

LITERATURA

1. Perala J, Suvisaari J, Saarni SI i sur. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:19–28. doi: 10.1001/archpsyc.64.1.19.
2. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J i sur. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21:655–79. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.07.018.
3. Kirkbride JB, Fearon P, Morgan C i sur. Heterogeneity in incidence rates of schizophrenia and other psychotic syndromes: findings from the 3-center AeSOP study. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:250–8.
4. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F i sur. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21:718–79. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.08.008.
5. Whiteford HA, Degenhardt TL, Rehm J i sur. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013;382:1575–86. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61611-6.
6. Schimmelmann BG, Schmidt SJ, Carbon M, Correll CU. Treatment of adolescents with early-onset schizophrenia spectrum disorders: in search of a rational, evidence-informed approach. *Curr Opin Psychiatry* 2013;26:219–30. doi: 10.1097/YCO.0b013e32835dcc2a.
7. Ostojić D i sur. *Suvremeni pristup prvim psihotičnim poremećajima*. Zagreb: Medicinska naklada, Klinika za psihijatriju Vrapče, 2015.
8. World Health Organization. *The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders*. Oxford: Oxford University Press; 1992.
9. DSM-5, Dijagnostički i statistički priručnik, 5. revizija DSM-5, Naklada Slap, Američko psihijatrijsko udruženje, 2014.
10. Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Berning J, Maier W, Klosterkötter J. Basic symptoms and ultrahigh risk criteria: symptom development in the initial prodromal state. *Schizophr Bull* 2010;36:182–91. doi: 10.1093/schbul/sbn072.
11. Petrić D. Psihotični poremećaji u adolescenciji. U: Ostojić D i sur. *Suvremeni pristup prvim psihotičnim poremećajima*. Zagreb: Medicinska naklada, Klinika za psihijatriju Vrapče; 2015, str. 35–42.
12. Liebermann JA, Perkins D, Belger A i sur. The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry* 2001;50:884–97.
13. Wunderink L, Sytema S, Nienhuis FJ, Wiersma D. *Clinical recov-*

- ery in first-episode psychosis. *Schizophr Bull* 2009;35:362–9. doi: 10.1093/schbul/sbn143.
14. Birchwood M, Todd P, Jackson T. Early interventions in psychosis. The critical period hypothesis. *Brit J Psychiatry Suppl* 1998;172:53–9.
 15. Eack SM, Newhill CE. Psychiatric symptoms and quality of life in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2007;33:1225–7.
 16. Singh SP. Outcome measures in early psychosis; relevance of duration of untreated psychosis. *Br J Psychiatry Suppl* 2007;50:s58–63.
 17. Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman A. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2005;162:1785–804. doi: 10.1176/appi.ajp.162.10.1785.
 18. Penttila M, Jääskeläinen E, Hirvonen N, Isohanni M, Miettunen J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2014;205:88–94. doi: 10.1192/bjp.bp.113.127753.
 19. Andreasen NC. DSM and the death of phenomenology in America: an example of unintended consequences. *Schizophr Bull* 2007;33:108–12. doi: 10.1093/schbul/sbl054.
 20. Yung AR, McGorry PD, McFarlane CA i sur. Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. *Schizophr Bull* 1996;22:283–303.
 21. McGlashan TH, Miller TJ, Woods SW. Pre-onset detection and intervention research in schizophrenia psychoses: current estimates of benefit and risk. *Schizophr Bull* 2001;27:563–570. doi: https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006896.
 22. Phillips LJ, McGorry P, Yung AR i sur. Prepsychotic phase of schizophrenia and related disorders: recent progress and future opportunities. *Br J Psychiatry Suppl* 2005;187:33–44. doi: 10.1192/bjp.187.48.s33.
 23. Hafner H, Maurer K, Löffler W i sur. Onset and early course of schizophrenia. U: Hafner H, Gattaz WF (ur.). *Search for the Causes of Schizophrenia III*. Berlin, Germany: Springer; 1995, str. 43–66.
 24. Yung AR, McGorry PD. The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects. *Aust N Z J Psychiatry* 1996;30:587–99. doi: 10.3109/00048679609062654.
 25. Cornblatt B, Obuchowski M. Update of high-risk research: 1987–1997. *Int Rev Psychiatry* 1997;9:437–47. doi: http://dx.doi.org/10.1080/09540269775303.
 26. Addington J. The prodromal stage of psychotic illness: Observation, detection or intervention? *J Psychiatry Neurosci* 2003;28:93–7.
 27. McGorry PD, Yung A, Phillips L. Ethics and early intervention in psychosis: keeping up the pace and staying in step. *Schizophr Res* 2001;51:17–29.
 28. Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Berning J, Maier W, Klosterkötter J. Basic symptoms and ultrahigh risk criteria: symptom development in the initial prodromal state. *Schizophr Bull* 2010;36:182–91. doi: 10.1093/schbul/sbn072.
 29. Schultze-Lutter F, Michel C, Schmidt SJ i sur. EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry* 2015;30:405–16. doi: 10.1016/j.eurpsy.2015.01.010.
 30. Schmidt SJ, Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG i sur. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry* 2015;30:388–404. doi: 10.1016/j.eurpsy.2015.01.013.
 31. Breier A, Buchanan A, Kirkpatrick RW i sur. Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151:20–6.
 32. Birchwood M (ur.). *Early Intervention in Psychosis: A Guide to Concepts, Evidence and Interventions*. John Wiley & Sons Ltd., 2002.
 33. McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO i sur. Efficacy and tolerability of Olanzapine, Quetiapine and Risperidone in the Treatment of Early Psychosis: A Randomized Double-Blind 52-Week Comparison. *Am J Psychiatry* 2007;164:1050–60. doi: 10.1176/appi.2007.164.7.1050.
 34. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter W i sur. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371:1085–97. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60486-9.
 35. Pereira S, Woollaston K. Therapeutic engagement in acute psychiatric inpatient services. *J Psychiat Intensive Care* 2007;3:3–11. doi: 10.1017/S1742646407001057.
 36. Kikkert MJ, Schene AH, Koeter MW i sur. Medication Adherence in Schizophrenia: Exploring Patients', Carers' and Professionals' Views. *Schizophr Bull* 2006;32:786–94. doi: 10.1093/schbul/sbl011.
 37. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS i sur. Effectiveness of Clozapine Versus Olanzapine, Quetiapine, and Risperidone in Patients With Chronic Schizophrenia Who Did Not Respond to Prior Atypical Antipsychotic Treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163:600–10. doi: 10.1176/appi.ajp.163.4.600.
 38. Stroup TS, Lieberman TS, McEvoy JP i sur. Effectiveness of Olanzapine, Quetiapine, Risperidone, and Ziprasidone in Patients With Chronic Schizophrenia Following Discontinuation of a Previous Atypical Antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2006;163:611–22. doi: 10.1176/appi.ajp.163.4.611.
 39. Cooper D, Moisan J, Gregoire JP. Adherence to atypical antipsychotic treatment among newly treated patients: a population-based study in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68:818–25.
 40. Kraepelin E. *Manic-Depressive Insanity and Paranoia*. 1. izd. Edinburgh: Livingstone, 1921:194.
 41. Boden R, Abrahamsson T, Holm G, Borg J. Psychomotor and cognitive deficits as predictors of 5-year outcome in first-episode schizophrenia. *Nord J Psychiatry* 2014;68:282–8. doi: 10.3109/08039488.2013.830771.
 42. Emsley R, Medori R, Koen L. Long-acting injectable risperidone in the treatment of subjects with recent-onset psychosis: a preliminary study. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:210–3. doi: 10.1097/JCP.0b013e318167269d.
 43. Fenton WS, McGlashan TH. Sustained remission in drug-free schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1987;144:1306–9. doi: 10.1176/appi.144.10.1306.

44. Coryell W, Tsuang MT. DSM-III schizophreniform disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:66–9. doi:10.1001/archpsyc.1982.04290010044008.
45. Helgason L. Twenty years' follow up of first psychiatric presentation of schizophrenia: what could have been prevented? *Acta Psychiatr Scand* 1990;81:231–5.
46. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM i sur. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992;149:1183–8.
47. Kissling W. Compliance, quality assurance and standards for relapse prevention in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994;328:16–24.
48. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM i sur. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156:544–9. doi: 10.1176/ajp.156.4.544.
49. Emsley R, Oosthuizen PP, Kidd M i sur. Remission in first-episode psychosis: predictor variables and symptom improvement patterns. *J Clin Psychiatr* 2006;67:1707–12.
50. 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.
51. Therapy of psychoses. Dostupno na: <http://www.psychosis-bipolar.com/therapy-of-psychoses-08.html>. Datum pristupa: 27. 1. 2015.
52. Leucht S, Busch R, Kissling W, Kane JM. Early prediction of anti-psychotic nonresponse among patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68:352–60.
53. Emsley R, Rabinowitz J, Medori R. Remission in early psychosis: Rates, predictors, and clinical and functional outcome correlates. *Schizophr Res* 2007;89:129–39. doi: 10.1016/j.schres.2006.09.013.
54. Štrkalj-Ivezić S, Jendričko T, Skočić D i sur. Biopsihosocijalni program Dnevne bolnice Zavoda za socijalnu psihijatriju Klinike za psihijatriju Vrapče u oporavku pacijenta. 6. hrvatski psihijatrijski kongres, Zagreb, 9. – 11. listopada 2014.
55. McGorry P, Alvarez-Himenez M, Killackey E. Antipsychotic Medication During the Critical Period Following Remission From First-Episode Psychosis: Less Is More. *JAMA Psychiatry* 2013;70:898–900. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.264.
56. Wunderink L, Nieborer RM, Wiersma D, Sytema S, Nienhuis FJ. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2013;70:913–20. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.19.
57. Matthews AM. A dose reduction/discontinuation strategy improves long-term recovery in people with remitted first-episode psychosis compared to maintenance therapy. *Evid Based Ment Health* 2014;17:10. doi: 10.1136/eb-2013-101613.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Doc. dr. sc. Draženka Ostojić, dr. med.
 Klinika za psihijatriju Vrapče, Zavod za dijagnostiku i intenzivno liječenje,
 Odjel za prve psihotične poremećaje
 Bolnička cesta 32, 10000 Zagreb
 e-mail: drazenkaostojic@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

16. 6. 2017./June 16, 2017

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

2. 7. 2017./July 2, 2017

