

Spolne razlike u psihotičnim poremećajima: od ranog rizika do terapijskog odgovora

Sex Differences in Psychotic Disorders: From Early Risk to Treatment Response

IGOR FILIPČIĆ^{1,2,3,4}, IVONA ŠIMUNOVIĆ FILIPČIĆ^{3,5}

¹Klinika za psihijatriju Sveti Ivan, Zagreb; ²Zdravstveno veleučilište Zagreb; ³Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku; ⁴Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu; ⁵Klinika za psihijatriju i psihološku medicinu, KBC Zagreb

SAŽETAK — Psihotični poremećaji predstavljaju značajan javnozdravstveni izazov zbog ranog početka, kroničnog tijeka i visoke razine onesposobljenosti. Iako su spolne razlike u psihijatrijskim poremećajima dobro dokumentirane, njihova klinička i terapijska važnost često se zanemaruje u svakodnevnoj kliničkoj praksi, ali i istraživanjima. Muškarci i žene razlikuju se u ranim rizicima, simptomima, tijekom i ishodima psihotičnih poremećaja. Muškarci obično pokazuju raniji početak bolesti, izraženije negativne i kognitivne simptome te slabije socijalno funkcioniranje, dok žene češće imaju afektivne simptome, kasniji početak i bolju adherenciju na liječenje. Estrogen se smatra potencijalnim zaštitnim čimbenikom koji pridonosi povoljnijemu ranom tijeku bolesti i višim stopama remisije u žena. Spolne razlike prepoznate su i u farmakološkom odgovoru: žene u prosjeku postižu bolji terapijski učinak pri nižim dozama antipsihotika, dok muškarci češće zahtijevaju veće doze i pokazuju veći rizik metaboličkih komplikacija. Istodobno, žene su sklonije hormonskim i endokrinim nuspojavama, uključujući hiperprolaktinemiju i debljanje. Uz to, kronične tjelesne bolesti i multimorbiditeti značajno doprinose mortalitetu i zahtijevaju spolno osjetljiv pristup tjelesnom zdravlju. U kliničkoj praksi i istraživanjima nužno je razvijati spolno diferencirane pristupe koji uključuju ranu detekciju rizika, preciznu dijagnostiku, prilagođeno doziranje lijekova i praćenje nuspojava, kao i integraciju psihosocijalnih i rehabilitacijskih intervencija. Spolno osjetljiv, personaliziran model skrbi može poboljšati terapijske ishode, smanjiti smrtnost i unaprijediti kvalitetu života osoba sa psihotičnim poremećajima.

KLJUČNE RIJEČI: psihotični poremećaji, muškarci, spolne razlike, klinička slika, farmakološki odgovor

SUMMARY — Psychotic disorders pose a major public-health challenge due to their early onset, chronic course, and substantial disability. Although sex differences in psychiatric disorders are well documented, their clinical and therapeutic relevance is often neglected in everyday practice and research. Men and women differ in early risk factors, symptom profiles, illness trajectories, and outcomes. Men typically present with earlier onset, more pronounced negative and cognitive symptoms, and poorer social functioning, whereas women more often show affective symptoms, later onset, and better treatment adherence. Estrogen is considered a potential protective factor that may contribute to a more favorable early course and higher remission rates in women. Sex differences also extend to pharmacological response: on average, women achieve greater therapeutic benefit at lower antipsychotic doses, while men more often require higher doses and are at increased risk of metabolic complications. Conversely, women are more susceptible to hormonal and endocrine adverse effects, including hyperprolactinemia and weight gain. In addition, chronic physical diseases and multimorbidity substantially contribute to excess mortality, underscoring the need for sex-sensitive approaches to somatic health. In both clinical practice and research, it is essential to develop sex-differentiated strategies that encompass early risk detection, accurate diagnosis, individualized dosing and systematic side-effect monitoring, alongside the integration of psychosocial and rehabilitative interventions. A sex-sensitive, personalized model of care has the potential to improve treatment outcomes, reduce mortality, and enhance quality of life for people living with psychotic disorders.

KEY WORDS: psychotic disorders, men, sex differences, clinical presentation, pharmacological response



Uvod

Zbog velikog tereta koji predstavljaju, psihijatrijski poremećaji su 2019. godine rezultirali gubitkom oko 125 milijuna godina života prilagođenih nesposobnosti, što ih svrstava među najvažnije javnozdravstvene izazove (1). Iako su spolne razlike u psihijatrijskim poremećajima dobro dokumentirane, i dalje je izazovno smanjiti jaz u psihičkom

zdravlju na koji upozorava Svjetska zdravstvena organizacija (2). Razumijevanje spolnih razlika u pojavnosti i tijeku psihotičnih poremećaja postaje ključno za razvoj učinkovitijih preventivnih i terapijskih pristupa. Razlike među spolovima u kliničkoj slici i ishodima shizofrenije te drugih psihotičnih poremećaja odavno su predmet znanstvenog interesa. Brojna su istraživanja pokazala da muškarci i žene ne proživljava-

vaju psihozu na jednak način, što se odražava u različitim tijeku bolesti, simptomima i terapijskim potrebama. Takva su opažanja otvorila put prema razvoju preciznijih i učinkovitijih terapijskih strategija usmjerenih na specifične potrebe pacijenata. U kliničkoj praksi to znači prilagođavanje doza i vrsta lijekova, različitu dinamiku terapijskih intervencija te širi spektar psihosocijalnih postupaka. Posebno je važno istaknuti da se spolne razlike mogu prepoznati i iz dimenzionalne perspektive psihoze, već u ranoj fazi razvoja poremećaja, pa i prije njegove kliničke prezentacije. Ovakav pogled potiče promišljanje o ranom prepoznavanju i individualiziranom pristupu, s ciljem da se pravovremenim intervencijama umanjiti teret bolesti i unaprijedi kvaliteta života oboljelih.

Rani rizik i spolne razlike: što doista znamo?

U posljednja dva desetljeća znanstveni i klinički interes usmjeren je na rano prepoznavanje psihotičnih poremećaja i što raniju intervenciju, s ciljem poboljšanja prognoze bolesti. Najčešće se svrstavaju u tri skupine: mlade osobe s ublaženim pozitivnim simptomima prepoznatima kroz strukturirane intervju, osobe s dijagnosticiranim, ali prolaznim psihotičnim simptomima koji se nisu stabilizirali u sindrom, te osobe s povećanim genetskim rizikom (bliski srodnici oboljelih od psihotičnih poremećaja) ili sa shizotipnim poremećajem ličnosti, kod kojih se već uočavaju simptomi pogoršanja (3). U tom su kontekstu razvijeni kriteriji za osobe s povišenim rizikom za psihozu (engl. *at-risk mental state*, ARMS), operacionalizirani kao ultra-visok rizik (engl. *ultra-high-risk*, UHR) i klinički visok rizik (engl. *clinical high-risk*, CHR) (4 – 7). Međutim, unatoč značajnom napretku u ovom području pristupi ranoj detekciji i intervenciji u pravilu nisu uzeli u obzir spolne razlike, dijelom zbog ograničenog broja istraživanja koja su se sustavno bavila ovom temom.

Iako bi prema hipotezi o kontinuumu psihoze spolno specifični obrasci prisutni u kliničkoj bolesti trebali biti uočljivi i u subkliničkim fazama, nalazi su neujednačeni. Neke longitudinalne studije ne nalaze razlike u stopama konverzije među spolovima (8, 9), dok druge ukazuju na veći rizik prijelaza u psihozu u muškaraca, osobito kod shizotipne strukture ličnosti (i do četiri puta veći rizik prijelaza u shizofreniju). Razlike u rezultatima djelomično se objašnjavaju dijagnostičkim kriterijima: kriteriji UHR-a temelje se ponajprije na pozitivnim simptomima, što može pogodovati boljoj detekciji prodromalnih slučajeva u žena, dok negativni simptomi, češći u muškaraca, ostaju nedovoljno prepoznati (10, 11). Također, nalaz Spauwena i suradnika ukazuje na dobno specifične razlike: veća incidencija subkliničkih psihotičnih iskustava u muškaraca od 17. do 21. godine izjednačuje se s incidencijom u žena u kasnijoj dobi (22 – 28 godina) (12).

Zanimljivo je da istraživanja transgeneracijskog prijenosa psihotičnih poremećaja pokazuju spolno specifične obrasce: djeca očeva sa psihotičnim poremećajem češće oboljevaju ako su ženskog spola, dok je kod oboljelih majki rizik veći za muške potomke (13). Ovi nalazi naglašavaju važnost uzimanja u obzir spolnih razlika pri konceptualizaciji rizika razvoja psihotičnih poremećaja (11).

Na prividne razlike mogu utjecati i ponašajni obrasci: žene češće traže stručnu pomoć, pozitivnije vrednuju farmakoterapiju i otvorenije izražavaju emocije, što može poboljšati prepoznavanje, ali i povećati rizik postavljanja pogrešne dijagnoze (npr. afektivni poremećaj) (14, 15). Nedostatak konsenzusa o definiranju kriterija visokog rizika, kao i odsustvo diferenciranih strategija detekcije prema spolu, dodatno otežavaju tumačenje nalaza. Stoga u epidemiološkom smislu još nije moguće potvrditi kontinuitet spolnih razlika između subkliničkih i kliničkih faza psihotičnog poremećaja (11).

Klinička slika i trajanje neliječene psihoze

Spolne razlike u prezentaciji simptoma imaju važan klinički značaj jer mogu utjecati na izbor terapijskih postupaka i razumijevanje različitih odgovora na liječenje. Najdosljednije repliciran obrazac govori da žene češće imaju afektivne simptome, dok su negativni simptomi češći i izraženiji u muškaraca, pojavnost pozitivnih simptoma podjednak je u oba spola (9). Ovaj se obrazac prepoznaje i prije kliničke prezentacije: ženski spol povezan je s većom vjerojatnošću afektivne psihoze, a muški s izraženijim negativnim i kognitivnim poteškoćama (16).

Brojna istraživanja pokazuju da se prvi simptomi javljaju kasnije u žena nego u muškaraca, prosječno gotovo tri godine kasnije, iako postoje i nalazi bez razlike (17). Žene ujedno češće traže stručnu pomoć, pokazuju bolju suradljivost i općenito imaju bolju socijalnu podršku, što može skratiti trajanje neliječene psihoze (engl. *duration of untreated psychosis*, DUP). Ipak, većina studija ne nalazi dosljedne spolne razlike u DUP-u: u mnogim je uzorcima DUP nešto kraći u žena, no razlike često ne dosežu stabilnu statističku značajnost. Biološki i socijalni čimbenici međusobno se isprepliću u oblikovanju ranog tijeka bolesti. Potencijalna objašnjenja uključuju brže i teže pogoršanje simptoma u muškaraca, ali i biološke čimbenike poput zaštitnog učinka estrogena ili razlika u sazrijevanju mozga (11, 18). Takvi se obrasci ranih simptoma i DUP-a prelijevaju na socijalno funkcioniranje i kvalitetu života već u prodromalnim fazama poremećaja. Muškarci u pravilu imaju lošije socijalno funkcioniranje i manju podršku, a razina socijalnog funkcioniranja pokazuje se jačim prediktorom progresije bolesti kod muškaraca nego kod žena. Stoga su ciljane intervencije usmjerene na negativne simptome i socijalnu rehabilitaciju posebno važne za muškarce, dok je kod žena nužno posvetiti veću pozornost afektivnim simptomima i dijagnostičkoj preciznosti (11).

Socijalno funkcioniranje

Kumulativni podatci dosljedno pokazuju da žene imaju bolje premorbidno i socijalno funkcioniranje od muškaraca (11), iako postoje i nalazi bez razlika, a proturječnosti se najčešće objašnjavaju malim uzorcima ili različitim mjerama procjene (19, 20). Osim toga, sličan obrazac vrijedi i u visokorizičnim populacijama: muškarci imaju niže razine funkcioniranja i manju socijalnu podršku, dok žene češće navode veći osjećaj prihvaćenosti u obitelji i među prijateljima. Dodatno, razlike u premorbidnom funkcioniranju postaju izraženije u adolescenciji (8, 11, 21). Uočeno je i da su socijalno funkcioniranje i funkcioniranje u ulogama važni prediktori konverzije u psihozu, osobito kod mladih u riziku, pri čemu se čini da su ti odnosi naglašeniji u muškaraca. Time se potvrđuje važnost spolno diferenciranih prediktora u razumijevanju ranog razvoja psihoze, kao i potreba za algoritmima prepoznavanja rizika koji u obzir uzimaju varijablu spola (8, 11, 21).

Kognitivno funkcioniranje

Studije o kognitivnom funkcioniranju kod poremećaja iz psihotičnog spektra izvještavaju o spolnim razlikama u neurokognitivnom funkcioniranju, premda su rezultati ponekad kontradiktorni. Najdosljednije replicirani nalaz ukazuje na bolje kognitivno funkcioniranje u žena. Pretpostavlja se da prodromalno razdoblje uključuje poremećaje u sazrijevanju mozga, što se odražava na neurokognitivne sposobnosti, pa su brojna istraživanja ispitivala kogniciju kod osoba s povišenim rizikom za psihozu (11, 22, 23). Istraživanja uglavnom potvrđuju prisutnost širokih kognitivnih deficita već prije prve psihotične epizode iako metodološka ograničenja – poput malih uzoraka i nedostatka longitudinalnih proučavanja – otežavaju donošenje konačnih zaključaka.

Posebno je zanimljiva longitudinalna studija adolescenata u riziku koja je pokazala da žene koje razvijaju psihotičnu epizodu imaju lošije rezultate na više neurokognitivnih mjera, uključujući verbalno pamćenje, u odnosu na žene koje ne razvijaju psihozu, dok kod muškaraca takva razlika nije utvrđena (8). Iako je broj ženskih sudionica u ovoj skupini bio mali, nalazi ukazuju na mogućnost postojanja spolno diferenciranih obrazaca kognitivnog propadanja (8). Uz to, spolno specifične neurohormonalne fluktuacije tijekom adolescencije i rane odrasle dobi mogu imati važnu ulogu u prijelazu prema psihozi (8). Potrebna su daljnja longitudinalna istraživanja koja će pratiti kohorte od premorbidnih faza do klinički visokog rizika i nastupa psihoze. Takav bi pristup omogućio preciznije definiranje neurokognitivnih profila i jasniju procjenu uloge spola u predviđanju prijelaza u psihozu.

Poremećaji iz spektra shizofrenije

Učestalost psihotičnih poremećaja među spolovima nije jednoznačno utvrđena. Neka istraživanja navode jednaku

prevalenciju, dok druga ističu veću učestalost u muškaraca (omjer muškarci : žene $\approx 1,4 : 1$) (24 – 26).

U kliničkoj slici pozitivni simptomi javljaju se podjednako među spolovima, ali negativni simptomi i slabija socijalna prilagodba češći su u muškaraca, dok žene češće pokazuju afektivne i akutne psihotične značajke (27). Afektivni simptomi imaju modulirajuću ulogu u procesu oporavka, a estrogen se smatra zaštitnim čimbenikom koji može odgoditi početak bolesti i ublažiti simptome, što doprinosi povoljnijemu ranom tijeku i većim stopama remisije u žena sve do menopauze (27, 28).

Također, dostupni podatci pokazuju da je učestalost pokušaja suicida tijekom liječenja veća kod žena, što se povezuje s izraženijom prisutnošću afektivnih simptoma, iako i ovi podatci u literaturi imaju kontradiktorne nalaze (24, 27, 29 – 31). Nasuprot tome, muškarci češće pokazuju sklonost nasilnom ponašanju te zlouporabi psihoaktivnih tvari, osobito alkohola, kanabisa i kokaina, i to kako prije tako i nakon početka bolesti (24, 27, 29, 30). Ovi obrasci ponašanja djelomično pridonose težem i kroničnijem tijeku bolesti u muškaraca te slabijim dugoročnim funkcionalnim ishodima, što se dodatno povezuje sa slabijim premorbidnim razvojem i većom učestalošću komorbidne ovisnosti.

Žene, naprotiv, u prosjeku ostvaruju povoljniji tijek bolesti, više stope oporavka i bolju adherenciju na farmakoterapiju, uz manji broj i kraće trajanje hospitalizacija (31, 32). U populaciji s prvom psihotičnom epizodom, muški spol, slabije premorbidno socijalno funkcioniranje i izraženiji negativni simptomi prepoznaju se kao ključni rizični čimbenici lošijeg oporavka (31, 33).

Premorbidno funkcioniranje u žena u pravilu je bolje, osobito u području obrazovanja i profesionalnog statusa (34). Ta se razlika uočava već u prodromalnoj fazi i održava tijekom tijeka bolesti jer žene češće uspijevaju zadržati profesionalnu aktivnost i socijalne uloge unatoč prisutnosti psihotičnog poremećaja. Osim toga, žene pokazuju bolje socijalno funkcioniranje – češće su u braku i imaju djecu – dok noviji nalazi upućuju da majke imaju bolje premorbidno prilagođavanje, a muškarci bez djece češće konzumiraju kanabis i duhan (27). Takvi podatci dodatno potvrđuju da spolne razlike u ponašanju, socijalnim ulogama i životnom stilu imaju važan utjecaj na klinički tijek, ishod i dugoročno funkcioniranje osoba sa psihotičnim poremećajima.

Spolne razlike u učinkovitosti i nuspojavama antipsihotika

Muškarci sa psihotičnim poremećajima u pravilu pokazuju slabiji terapijski odgovor na antipsihotike u usporedbi sa ženama. Brojna istraživanja upućuju na to da žene, osobito u premenopauzi, ostvaruju bolji klinički učinak pri nižim dozama lijekova, što se dijelom objašnjava neuroprotektivnim djelovanjem estrogena te boljom adherencijom i socijalnom

podrškom (31). Suprotno tome, muškarci često zahtijevaju više doze za postizanje sličnoga terapijskog učinka, a izraženiji negativni simptomi i slabije premorbidno funkcioniranje dodatno otežavaju liječenje (31).

Nalazi velike kliničke studije CATIE pokazuju da opće razlike u učinkovitosti antipsihotika između spolova nisu značajne, no spolno specifične razlike postoje kod pojedinih lijekova (35). Nadalje, sustavni pregled Ercis et al. (2024), koji je obuhvatio više od 100 studija, potvrđuje da žene u prosjeku imaju bolji terapijski odgovor na antipsihotike, dok muškarci ostvaruju lošije kliničke odgovore i češće pokazuju kroničniji tijek bolesti (36).

Spolne razlike u terapijskom odgovoru na pojedine antipsihotike potvrđene su u više studija. U liječenju olanzapinom žene su pokazale brži i izraženiji pad psihotičnih simptoma u odnosu na muškarce, dok su u skupini na haloperidolu žene u prvoj epizodi imale slabiji, a kronične pacijentice bolji odgovor od muškaraca (31). Kod risperidona i amisulprida, razlike u učinkovitosti bile su manje izražene, ali muškarci su u prosjeku trebali više doze za postizanje usporedivoga kliničkog učinka (31). Ovi nalazi naglašavaju potrebu za individualiziranim, spolno osjetljivim pristupom koji kod muškaraca uključuje ranije prepoznavanje lošijega terapijskog odgovora i češće kombiniranje farmakoterapije sa psihosocijalnim intervencijama (35, 36).

Muškarci i žene razlikuju se i u profilu nuspojava i podnošljivosti antipsihotika. Dok žene češće prijavljuju subjektivne nuspojave poput zatvora, suhoće usta, sedacije, hiperprolaktinemije i povećanja tjelesne mase, muškarci su skloniji metaboličkim komplikacijama – osobito dislipidemiji, inzulinskoj rezistenciji i povećanome kardiovaskularnom riziku (31, 37). Prema nalazima novijih studija i sustavnih pregleda, žene općenito lošije podnose antipsihotike te češće razvijaju endokrine i metaboličke nuspojave, dok muškarci, iako rjeđe doživljavaju hormonske poremećaje, imaju veći rizik od metaboličkih i fizičkih komplikacija, što dugoročno može pogoršati funkcionalne ishode (35, 36). Ovi obrasci vjerojatno odražavaju spolno specifične farmakokinetičke i farmakodinamske mehanizme, ali i razlike u životnim navikama, prehrani i adherenciji (31, 35).

Stoga je kod muškaraca nužno sustavno praćenje metaboličkih parametara, odabir antipsihotika s povoljnijim metaboličkim profilom te interdisciplinarni pristup liječenju koji uključuje edukaciju, savjetovanje i motivacijske programe radi poboljšanja adherencije i dugoročnih terapijskih ishoda (35 – 37).

Spolne razlike u tjelesnom zdravlju

Spoznaja o povećanoj učestalosti kroničnih tjelesnih bolesti među osobama sa psihotičnim poremećajima poznata je više od stoljeća, no unatoč brojnim dokazima, ta se činjenica još uvijek nedovoljno odražava u svakodnevnoj kliničkoj praksi (37, 38). Brojni dokazi upućuju da su upravo kronične

tjelesne bolesti, koje je danas moguće prevenirati i/ili učinkovito liječiti, glavni uzrok prerane smrti bolesnika (37). Oko 60 % smrti u oboljelih od psihotičnih poremećaja uzrokovano je kroničnim tjelesnim i zaraznim bolestima od čega najveći udio otpada na kardiovaskularne bolesti i malignome povezane s pretiološću (37). Nedavna istraživanja dodatno pokazuju da osobe sa psihotičnim poremećajima, osim povećanog rizika za pojedine tjelesne bolesti, imaju i veću vjerojatnost razvoja kroničnoga tjelesnog multimorbiditeta u usporedbi s općom populacijom (37 – 41). Na pojavu i tijek kroničnih tjelesnih bolesti mogu utjecati spolne razlike u psihopatologiji, životnim navikama, pristupu zdravstvenim uslugama i biološkim karakteristikama. Muškarci općenito češće pokazuju rizična ponašanja, poput pušenja i zloupotrebe alkohola, te su izloženiji različitim oblicima traume. Uz to, neke kronične tjelesne bolesti kod muškaraca javljaju se ranije, što se djelomično objašnjava nezdravim životnim stilom, ali i biološkim čimbenicima koji još nisu u potpunosti razjašnjeni (37). S druge strane, pojedine studije ukazuju na veću incidenciju kroničnih tjelesnih bolesti kod žena te na različite obrasce multimorbiditeta između spolova (42). Pojedini autori tu povećanu incidenciju u žena objašnjavaju duljim životnim vijekom, lošijim zdravstvenim stanjem, češćom upotrebom zdravstvenih usluga, ali i zbunjujućim učinkom izbora pojedinih kroničnih tjelesnih bolesti koji su uključeni u pojedine studije. Ako su točne hipoteze o nepovoljnom djelovanju kroničnih tjelesnih bolesti na ishode psihijatrijskog liječenja, razumno je pretpostaviti da spol može imati važan moderirajući učinak u tom odnosu. Dodatno, moguće je da spol i dob međusobno djeluju u oblikovanju povezanosti između kroničnih tjelesnih multimorbiditeta i psihijatrijskih ishoda, osobito u mlađih bolesnika i bolesnika sa psihotičnim poremećajima (42 – 44).

Implikacije za kliničku praksu i smjernice

Spolne razlike u riziku, kliničkoj slici, tijeku i ishodima psihotičnih poremećaja imaju izravne implikacije za dijagnostiku, liječenje i planiranje oporavka. U svakodnevnoj kliničkoj praksi potrebno je primjenjivati pristupe koji uzimaju u obzir specifičnosti muških i ženskih pacijenata kako bi se unaprijedila preciznost dijagnostike i učinkovitost liječenja.

1. Rano prepoznavanje i procjena rizika

U procjeni ranog rizika potrebno je kombinirati pozitivna i negativna obilježja s pokazateljima funkcioniranja (socijalno i ulogovno). Posebnu pozornost valja usmjeriti na negativne simptome i socijalno povlačenje u mlađih muškaraca te na afektivne simptome i njihovu diferencijaciju od afektivnih poremećaja u mlađih žena. Rano prepoznavanje spolno specifičnih obrazaca pridonosi preciznijoj dijagnostici i skraćuje trajanje neliječene psihoze.

2. Diferencijalna dijagnostika i edukacija

U žena s izraženim afektivnim simptomima važno je izbje-

ći pogrešnu atribuciju isključivo afektivnom poremećaju, dok se u muškaraca negativni simptomi ne smiju tumačiti samo kao posljedica socijalne disfunkcije. Edukacija kliničara o specifičnostima kliničke slike u muškaraca i žena te informiranje pacijenata i obitelji o spolno različitim obrascima tijeka bolesti mogu poboljšati suradljivost i adherenciju.

3. Planiranje liječenja i terapijski pristup

Muškarci češće pokazuju negativne simptome, slabije pre-morbidno funkcioniranje i nižu adherenciju, zbog čega im najviše koristi kombinacija farmakoterapije i psihosocijalnih intervencija, poput kognitivne remedijacije, treninga socijalnih vještina i podržanog zapošljavanja. U žena je važna rana dijagnostika afektivnih simptoma, procjena suicidalnosti te terapijski postupci usmjereni na emocionalnu regulaciju i održavanje socijalnih uloga.

4. Farmakoterapija

Spolne razlike u farmakokinetici i farmakodinamici antipsihotika zahtijevaju prilagodbu doziranja i pažljivo praćenje nuspojava. Muškarci češće trebaju veće doze za postizanje usporedivoga terapijskog učinka i podložniji su metaboličkim komplikacijama, dok žene obično bolje reagiraju na niže doze, ali češće razvijaju hormonske i endokrine nuspojave. U praksi se preporučuje individualizirano doziranje, odabir antipsihotika s povoljnijim metaboličkim profilom u muškaraca, te redovito laboratorijsko praćenje, uključujući razine prolaktina, tjelesnu masu i menstrualne promjene u žena.

5. Praćenje tjelesnog zdravlja i komorbiditeta

Potrebno je sustavno pratiti metaboličke i kardiovaskularne parametre, uz promicanje zdravih životnih navika i prevenciju ovisnosti. U muškaraca s povećanim rizikom

od zlouporabe alkohola, nikotina i psihoaktivnih tvari potrebno je provoditi ciljane intervencije. U žena je naglasak na praćenju endokrinih i metaboličkih nuspojava te očuvanju reproduktivnog zdravlja. Cjelovit pristup tjelesnom zdravlju treba uzeti u obzir spolne razlike u rizicima i prioritetima skrbi.

6. Oporavak i dugoročna skrb

Budući da muškarci češće imaju kroničniji tijek bolesti i slabije funkcionalne ishode, važno je rano uključiti rehabilitacijske programe i osigurati kontinuiranu psihosocijalnu podršku. Kod žena prioritet treba dati očuvanju profesionalne aktivnosti, obiteljskih uloga i prevenciji relapsa, osobito tijekom hormonalnih prijelaznih razdoblja poput menopauze.

Zaključak

Spolne razlike u psihotičnim poremećajima obuhvaćaju sve faze bolesti – od ranog rizika i prodroma do terapijskog odgovora i funkcionalnog oporavka. Muškarci u prosjeku imaju raniji početak bolesti, izraženije negativne simptome i veći rizik metaboličkih komplikacija, dok žene pokazuju kasniji početak, bolju adherenciju i povoljniji terapijski i socijalni ishod, ali i viši rizik suicidalnosti tijekom liječenja. Spolno osjetljiv, personaliziran model skrbi trebao bi postati standard u liječenju psihotičnih poremećaja. Takav pristup uključuje ranu detekciju rizika, preciznu dijagnostiku, prilagođene farmakološke i psihosocijalne intervencije te integriranu brigu o tjelesnom zdravlju. U budućnosti je potrebno razviti spolno diferencirane kliničke smjernice i algoritme liječenja koji će omogućiti individualiziran pristup i pridonijeti boljoj kvaliteti života osoba sa psihotičnim poremećajima.

LITERATURA

- GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022 Feb;9(2):137-150. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00395-3.
- Riecher-Rössler A. Prospects for the classification of mental disorders in women. *Eur Psychiatry*. 2010 May;25(4):189-96. doi: 10.1016/j.eurpsy.2009.03.002.
- Olsen KA, Rosenbaum B. Prospective investigations of the prodromal state of schizophrenia: assessment instruments. *Acta Psychiatr Scand*. 2006 Apr;113(4):273-82. doi: 10.1111/j.1600-0447.2005.00698.x.
- Simon AE, Dvorsky DN, Boesch J, Roth B, Isler E, Schueler P i sur. Defining subjects at risk for psychosis: a comparison of two approaches. *Schizophr Res*. 2006 Jan 1;81(1):83-90. doi: 10.1016/j.schres.2005.10.006.
- Cornblatt BA, Lencz T, Smith CW, Correll CU, Auther AM, Nakayama E. The schizophrenia prodrome revisited: a neurodevelopmental perspective. *Schizophr Bull*. 2003;29(4):633-51. doi: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a007036.
- Yung AR, McGorry PD, McFarlane CA, Jackson HJ, Patton GC, Rakkar A. Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. *Schizophr Bull*. 1996;22(2):283-303. doi: 10.1093/schbul/22.2.283.
- Cornblatt BA, Lencz T, Smith CW, Olsen R, Auther AM, Nakayama E i sur. Can antidepressants be used to treat the schizophrenia prodrome? Results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents. *J Clin Psychiatry*. 2007 Apr;68(4):546-57. doi: 10.4088/jcp.v68n0410.
- Walder DJ, Holtzman CW, Addington J, Cadenhead K, Tsuang M, Cornblatt B i sur. Sexual dimorphisms and prediction of conversion in the NAPLS psychosis prodrome. *Schizophr Res*. 2013 Mar;144(1-3):43-50. doi: 10.1016/j.schres.2012.11.039.
- Lemos-Giraldez S, Vallina-Fernández O, Fernández-Iglesias P, Vallejo-Seco G, Fonseca-Pedrero E, Paíno-Piñeiro M i sur. Symptomatic and functional outcome in youth at ultra-high risk for psychosis: a longitudinal study. *Schizophr Res*. 2009 Dec;115(2-3):121-9. doi: 10.1016/j.schres.2009.09.011.
- Amminger GP, Leicester S, Yung AR, Phillips LJ, Berger GE, Francey SM i sur. Early-onset of symptoms predicts conversion to non-affective psychosis in ultra-high risk individuals. *Schizophr Res*. 2006 May;84(1):67-76. doi: 10.1016/j.schres.2006.02.018.
- Barajas A, Ochoa S, Obiols JE, Lalucat-Jo L. Gender differences in individuals at high-risk of psychosis: a comprehensive literature review. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:430735. doi: 10.1155/2015/430735.
- Spauwen J, Krabbendam L, Lieb R, Wittchen HU, van Os J. Sex differences in psychosis: normal or pathological? *Schizophr Res*. 2003 Jul 1;62(1-2):45-9. doi: 10.1016/S0920-9964(03)00063-x.
- Goldstein JM, Cherkertzian S, Seidman LJ, Petryshen TL, Fitzmaurice G, Tsuang MT i sur. Sex-specific rates of transmission of psychosis in the New England high-risk family study. *Schizophr Res*. 2011 May;128(1-3):150-5. doi: 10.1016/j.schres.2011.01.019.
- Möller-Leimkühler AM. Barriers to help-seeking by men: a review of sociocultural and clinical literature with particular reference to depression. *J Affect Disord*. 2002 Sep;71(1-3):1-9. doi: 10.1016/S0165-0327(01)00379-2.
- Folnegović Z, Folnegović-Smalc V. Schizophrenia in Croatia: age of onset differences between males and females. *Schizophr Res*. 1994 Dec;14(1):83-91. doi: 10.1016/0920-9964(94)90012-4.
- Corcoran CM, Kimhy D, Parrilla-Escobar MA, Cressman VL, Stanford AD, Thompson J i sur. The relationship of social function to depressive and negative symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis. *Psychol Med*. 2011 Feb;41(2):251-61. doi: 10.1017/S0033291710000802.
- Häfner H. Schizophrenia: do men and women suffer from the same disease? *Arch Clin Psychiatry (São Paulo)*. 2002;29(6):267-92. Dostupno na: <https://www.scielo.br/j/rpc/a/qkcXgdJQV53DZqhSRNHYYK-g/?lang=en>, pristupljeno 12. listopada 2025.
- Gayer-Anderson C, Morgan C. Social networks, support and early psychosis: a systematic review. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2013 Jun;22(2):131-46. doi: 10.1017/S2045796012000406.
- Galderisi S, Bucci P, Ūćok A, Peuskens J. No gender differences in social outcome in patients suffering from schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2012 Aug;27(6):406-8. doi: 10.1016/j.eurpsy.2011.01.011.
- Bottlender R, Strauss A, Möller HJ. Social disability in schizophrenic, schizoaffective and affective disorders 15 years after first admission. *Schizophr Res*. 2010 Jan;116(1):9-15. doi: 10.1016/j.schres.2009.10.008.
- Willhite RK, Niendam TA, Bearden CE, Zinberg J, O'Brien MP, Cannon TD. Gender differences in symptoms, functioning and social support in patients at ultra-high risk for developing a psychotic disorder. *Schizophr Res*. 2008 Sep;104(1-3):237-45. doi: 10.1016/j.schres.2008.05.019. Epub 2008 Jun 24.
- Brewer WJ, Wood SJ, Phillips LJ, Francey SM, Pantelis C, Yung AR i sur. Generalized and specific cognitive performance in clinical high-risk cohorts: a review highlighting potential vulnerability markers for psychosis. *Schizophr Bull*. 2006 Jul;32(3):538-55. doi: 10.1093/schbul/sbj077.
- Hawkins KA, Keefe RS, Christensen BK, Addington J, Woods SW, Callahan J i sur. Neuropsychological course in the prodrome and first episode of psychosis: findings from the PRIME North America Double Blind Treatment Study. *Schizophr Res*. 2008 Oct;105(1-3):1-9. doi: 10.1016/j.schres.2008.07.008.
- Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J. Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. *Schizophr Res Treatment*. 2012;2012:916198. doi: 10.1155/2012/916198.
- McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med*. 2004 Apr 28;2:13. doi: 10.1186/1741-7015-2-13.

26. Jongsma HE, Turner C, Kirkbride JB, Jones PB. International incidence of psychotic disorders, 2002-17: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2019 May;4(5):e229-e244. doi: 10.1016/S2468-2667(19)30056-8.
27. Salvadó A, Golay P, Abrahamyan L, Bonnarel V, Solida A, Alameda L i sur. Gender differences in first episode psychosis: Some arguments to develop gender specific treatment strategies. *Schizophr Res*. 2024 Sep;271:300-308. doi: 10.1016/j.schres.2024.07.046.
28. Giordano GM, Bucci P, Mucci A, Pezzella P, Galderisi S. Gender Differences in Clinical and Psychosocial Features Among Persons With Schizophrenia: A Mini Review. *Front Psychiatry*. 2021 Dec 22;12:789179. doi: 10.3389/fpsy.2021.789179.
29. Ruby E, Polito S, McMahon K, Gorovitz M, Corcoran C, Malaspina D. Pathways Associating Childhood Trauma to the Neurobiology of Schizophrenia. *Front Psychol Behav Sci*. 2014 Jan 1;3(1):1-17.
30. Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*. 2010;22(5):417-28. doi: 10.3109/09540261.2010.515205.
31. Seeman MV. Men and women respond differently to antipsychotic drugs. *Neuropharmacology*. 2020 Feb;163:107631. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.05.008.
32. Cascio MT, Cella M, Preti A, Meneghelli A, Cocchi A. Gender and duration of untreated psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Early Interv Psychiatry*. 2012 May;6(2):115-27. doi: 10.1111/j.1751-7893.2012.00351.x.
33. Seeman MV. Women and psychosis. *Womens Health (Lond)*. 2012 Mar;8(2):215-24. doi: 10.2217/whe.11.97.
34. Nordentoft M, Thorup A, Petersen L, Ohlenschlaeger J, Melau M, Christensen TØ i sur. Transition rates from schizotypal disorder to psychotic disorder for first-contact patients included in the OPUS trial. A randomized clinical trial of integrated treatment and standard treatment. *Schizophr Res*. 2006 Mar;83(1):29-40. doi: 10.1016/j.schres.2006.01.002.
35. Galbally M, Wynter K, Siskind D, Correll CU, Northwood K, Every-Palmer S. Sex Differences Between Female and Male Individuals in Antipsychotic Efficacy and Adverse Effects in the Treatment of Schizophrenia. *CNS Drugs*. 2024 Jul;38(7):559-570. doi: 10.1007/s40263-024-01089-w.
36. Ercis M, Sanchez-Ruiz JA, Webb LM, Solares-Bravo M, Betcher HK, Moore KM, Frye MA, Veldic M, Ozerdem A. Sex differences in effectiveness and adverse effects of mood stabilizers and antipsychotics: A systematic review. *J Affect Disord*. 2024 May 1;352:171-192. doi: 10.1016/j.jad.2024.02.038.
37. Firth J, Siddiqi N, Koyanagi A, Siskind D, Rosenbaum S, Galletly C i sur. The Lancet Psychiatry Commission: a blueprint for protecting physical health in people with mental illness. *Lancet Psychiatry*. 2019 Aug;6(8):675-712. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30132-4.
38. Filipčić IŠ, Bajić Ž, Filipčić I. The onset and accumulation of physical multimorbidity in severe and common mental disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2020 Sep;33(5):484-490. doi: 10.1097/YCO.0000000000000635.
39. Filipčić I, Filipčić IŠ. Mental disorders and physical diseases. *Medicus* 2017;26(2):205-208
40. Correll CU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P i sur. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry*. 2017 Jun;16(2):163-180. doi: 10.1002/wps.20420. Erratum in: *World Psychiatry*. 2018 Feb;17(1):120. doi: 10.1002/wps.20503.
41. Halstead S, Cao C, Høgnason Mohr G, Ebdrup BH, Pillinger T, McCutcheon RA i sur. Prevalence of multimorbidity in people with and without severe mental illness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2024 Jun;11(6):431-442. doi: 10.1016/S2215-0366(24)00091-9.
42. Šimunović Filipčić I, Ivezić E, Jakšić N, Mayer N, Grah M, Rojnić Kuzman M i sur. Gender differences in early onset of chronic physical multimorbidities in schizophrenia spectrum disorder: Do women suffer more? *Early Interv Psychiatry*. 2020 Aug;14(4):418-427. doi: 10.1111/eip.12867.
43. Bajić Ž, Vuk-Pisk S, Filipčić I, Šimunović Filipčić I. Sex and gender differences in cancer in individuals with severe mental disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2024 Sep 1;37(5):350-355. doi: 10.1097/YCO.0000000000000958.
44. Filipčić I, Šimunović Filipčić I, Ivezić E, Matic K, Tunjic Vukadinović N, Vuk Pisk S i sur. Chronic physical illnesses in patients with schizophrenia spectrum disorders are independently associated with higher rates of psychiatric rehospitalization; a cross-sectional study in Croatia. *Eur Psychiatry*. 2017 Jun;43:73-80. doi: 10.1016/j.eurpsy.2017.02.484.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

prof. prim. dr. sc. Igor Filipčić, dr. med.
Klinika za psihijatriju Sveti Ivan
Jankomir 11, pp 68, 10 090 Zagreb
e-mail: igor.filipcic@pbsvi.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

20. listopada 2025./October 20, 2025

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

18. studenoga 2025./November 18, 2025

