

Učinkak quetiapina u terapiji poremećaja u ponašanju u adolescenata

Efficacy of quetiapine in treatment of behavioral disorders in adolescents

Daša Bosanac*, Ilijana Stanivuk

Psijatrijska bolnica Lopača

Primljeno: 12. 4. 2010.

Prihvaćeno: 24. 9. 2010.

Sažetak. Cilj: Monoterapija quetiapinom pokazala se iznimno učinkovitom kod shizofrenih i shizoafektivnih bolesnika, kod bolesnika s PTSP-om te u redukciji depresivnih²¹ i anksioznih simptoma. Slijedom objavljenih studija o primjeni antipsihotika kod djece i adolescenata, ispitali smo djelovanje i učinkovitost quetiapina na skupini adolescenata s poremećajem u ponašanju. **Metode i materijali:** Kroz razdoblje od 12 tjedana pratili smo učinak lijeka kod 16 adolescenata hospitaliziranih u Psijatrijskoj bolnici Lopača. Izdvojena skupina imala je naglašenu agresivnost, impulzivnost, delinkventni obrazac ponašanja te depresivne simptome. U deset bolesnika postavljena je dijagnoza F91.2 (socijalizirani poremećaj ponašanja s dobrom integracijom u skupinu vršnjaka), kod četiri bolesnika dijagnoza F92 (mješoviti poremećaj ponašanja i emocija), a kod dva bolesnika F93 (emocionalni poremećaj). Kao mjere promjene ponašanja koristili smo Skalu strahova i anksioznosti za djecu i adolescente (SKAD-62), Beckov upitnik depresivnosti (BDI-II), Upitnik za mjerenje agresivnosti (A-87) te subtest impulzivnosti u ADHD-testu. Bolesnici su testirani po dolasku na hospitalno liječenje i nakon 12 tjedana unutar kojih se po shemi u terapiju uvodio quetiapin do djelotvorne terapijske doze. Učinjene su standardne laboratorijske pretrage, bolesnici su izvangani. **Rezultati:** Upotreba quetiapina dovodi do značajne redukcije manifestne verbalne i fizičke agresivnosti te impulzivnosti. Zabilježena je tendencija k redukciji anksioznosti. S obzirom na dijagnozu zabilježen je značajan pad depresivnosti kod bolesnika dijagnosticiranih kao F92 i F93. Zabilježen je značajan porast tjelesne mase. **Rasprava i zaključak:** Unatoč kontroverznoj primjeni i nedovoljnom broju registriranih antipsihotika za liječenje djece i adolescenata, primjena quetiapina u našem istraživanju pokazala se značajnom u redukciji socijalno nepoželjnih bihevioralnih obrazaca kod adolescenata s poremećajem u ponašanju. Rezultati su preliminarni i potrebna su daljnja istraživanja na većem broju ispitanika.

Ključne riječi: antipsihotici, farmakoterapija djece i adolescenata, poremećaj ponašanja, quetiapin

Abstract. Objective: Quetiapin monotherapy has been efficient in the therapy of schizophrenia, PTSP and depression. Following the published studies on the use of antipsychotics in children and adolescents, we examined the effects and effectiveness of quetiapine on a group of adolescents with behavioral disorders. **Methods and patients:** During a period of 12 weeks, we have monitored the effect of the drug at 16 adolescents hospitalized in the Psychiatric Hospital Lopača. Featured groups of patients had outlined aggressiveness, impulsivity, delinquent pattern and depressive symptoms. Ten patients were diagnosed as socialized conduct disorder with good integration into the group of peers (F91.2), four patients as Mixed disorder of conduct and emotions (F92) and two patients were diagnosed as Emotional disorder (F93). As a measure of behavioral change we have used the Scale of fear and anxiety for children and adolescents (SKAD-62), Beck's depression questionnaire (BDI-II), Questionnaire for aggressiveness (A-87) and the impulsivity subtest in the ADHD test. Patients were tested upon arrival at the hospital treatment and after 12 weeks, within which we introduced the quetiapine in therapy, by the scheme to effective therapeutic doses. Standard laboratory tests and weight control measures were made. **Results:** The use of quetiapin shows significant reduction of manifest verbal and physical aggressiveness and impulsiveness. There is also a trend towards reduction of anxiety. A significant decrease in depression was recorded in patients diagnosed as F92 and F93. There was a significant increase in body weight. **Discussion and conclusion:** Despite the controversial implementation and insufficient number of registered antipsychotics for the treatment of children and adolescents, the use of quetiapine in our study showed a significant reduction in the socially undesirable behavioral patterns for adolescents with behavioral disorders. The results are preliminary and require further research on multiple subjects.

Keywords: antipsychotics, conduct disorder, pharmacotherapy for children and adolescents, quetiapine

Adresa za dopisivanje:

*Daša Bosanac, dipl. psiholog-prof.

Psijatrijska bolnica Lopača

Lopača 11, 51 218 Dražice

e-mail: dbosanac@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB-10), poremećaj ponašanja (F91) karakterizira ponavljano nedruštveno, agresivno i prkosno ponašanje koje prerasta nasilnost koja se očekuje u odgovarajućoj dobnoj skupini. Ako se uz takva ponašanja evidentiraju depresivna raspoloženja, strah i emocionalno uzbuđenje, tada govorimo o mješovitom poremećaju ponašanja i osjećaja (F92). Od ostalih poremećaja u ponašanju i osje-

Psihofarmakoterapija djece i adolescenata vrlo je kompleksno i zahtjevno područje. Ona mora uključivati poznavanje bioloških i psiholoških čimbenika te razlučivati što je posljedica lijeka, a što posljedica dinamike razvoja. Intenzivne psihofizičke promjene karakteristične za tu dob i mali broj opsežnih kliničkih studija nameću potrebu za dodatnim oprezom i edukacijom terapeuta. Pravovremeno prepoznavanje prednosti, kao i mogućih štetnih djelovanja, preduvjet je za sigurno liječenje.

ća koji se pojavljuju u djetinjstvu i adolescenciji čest je i emocionalni poremećaj (F93) kojeg karakterizira više preuveličavanje normalnog trenda razvoja, nego fenomen kvalitativno abnormalan sam po sebi¹.

Učestalost pojave različitih poremećaja u adolescentnoj populaciji proteže se od 8 % u Nizozemskoj do 57 % u nekim dijelovima SAD-a (San Diego, California). Istraživanje na nacionalnoj razini u Australiji pokazalo je da je kod 14 % adolescenata mlađih od 18 godina u godinu dana dijagnosticiran mentalni poremećaj ili poremećaj zlouporabe tvari, a taj se broj penje na 27 % za dobnu skupinu od 18 do 24 godine starosti². Općenito, istraživanja ukazuju na to da svaki četvrti do peti adolescent u općoj populaciji boluje od nekog psihičkog poremećaja. Osim toga, od početka 90-ih zabilježen je porast suicida u Kini i Indiji, zemljama s brzim socijalnim promjenama³. Gotovo je nemoguće odrediti razlog porasta poremećaja i delinkventnog ponašanja u adolescentnoj dobi. Adekvatne odgovore, koji ujedno olakšavaju pristup rješavanju problema, treba tražiti u razvojinim teškoćama, genetskim predispozicijama, so-

cijalnim i obiteljskim relacijama, kognitivnim deficitima te emocionalnim kapacitetima^{4,5}.

LIJEČENJE POREMEĆAJA U PONAŠANJU

Dijagnostika i liječenje djece i adolescenata koji pokazuju određene abnormalnosti u psihološkom, bihevioralnom i emocionalnom funkcioniranju otvara niz kontroverznih pitanja. Prije postavljanja same dijagnoze, a samim time i osmišljavanja terapijskog plana, potrebno je uzeti u obzir etiološke, sociokulturološke, psihološke, biološke i neurološke faktore. Očito je da, zbog niza kvalitativnih i kvantitativnih razlika u dijagnosticiranju, teškoće liječenja djece i adolescenata s psihijatrijskim poremećajima počinju već kod prikupljanja podataka. Ponekad je teško izdiferencirati psihopatologiju te utvrditi eventualni komorbiditet koji se može pogrešno dijagnosticirati zbog djetetovih teškoća verbalizacije⁶. Uspijemo li prikupiti nužne podatke i naposljetku postaviti dijagnozu poremećaja u ponašanju, upitno je koliko je uopće moguće liječiti takav poremećaj, ako je poznato da on kod određenog broja adolescenata progredira u "neizlječivi" poremećaj osobnosti. Primarni tretman poremećaja ponašanja trebala bi biti psihoterapija, edukacija obitelji, trening vještina i ostali multimodalni psihoterapijski postupci. Postavlja se pitanje kolike su naše mogućnosti da takav tretman realiziramo i koliko zdravstveni sustav potiče takav tretman?

Većinu odstupajućih ponašanja kao što su samo-ozljeđivanje te ispadi bijesa i agresivnosti moguće je modificirati bihevioralnom i/ili kognitivno-bihevioralnom terapijom (KBT) uz prethodno dobro obavljenu funkcionalnu analizu ponašanja. KBT posebno se pokazala učinkovitom kod djece i adolescenata sa školskim problemima i blažim smetnjama u ponašanju⁷ te u redukciji impulzivnosti, čak i u dvostruko slijepim ili placebo-kontroliranim studijama⁸. Za ostale psihološke poremećaje koji su uzrokovani različitim traumatskim iskustvima neophodna je i individualna psihoterapija. Terapija medikamentima nikako ne bi smjela biti prva i jedina metoda u liječenju poremećaja u ponašanju. Optimalni tretman zahtijeva multimodalni pristup, s farmakološkim intervencijama kao samo jednom od rijetkih, ali ponekad nužnih komponenti "terapeutskog paketa"⁹.

PRIMJENA ANTIPSIHOTIKA KOD DJECE I ADOLESCENATA

Od njihovog uvođenja u kliničku praksu antipsihotici su korišteni u tretmanu djece i adolescenata kod različitih psihijatrijskih stanja; od psihoze, manije, ADHD-a, Tourettovog sindroma i poremećaja ponašanja¹⁰. Posljednjih godina, pojavom druge generacije antipsihotika, njihova je uporaba u tretmanu djece i adolescenata dodatno porasla, unatoč nedostatnom broju istraživanja o njihovoj učinkovitosti i sigurnosti¹¹.

Nakon što su zbog gotovo nezamjetnih neuroloških efekata prezentirani kao sigurniji u odnosu na antipsihotike prve generacije, uvidjelo se da su antipsihotici druge generacije rizični za pojavu ostalih, jednako problematičnih i opasnih nuspojava. Značajan porast nuspojava u vidu promjena u metabolizmu, pretilosti, pojave dijabetesa tipa II, pridruženih kardiovaskularnih smetnji i različitih alergijskih reakcija rezultirao je zabrinutošću i sumnjom kod stručnjaka i opće populacije. Stoga se posljednjih par godina postavlja pitanje o rasponu učinkovitosti, odnosno rizičnosti primjene novih antipsihotika. Iz istog je razloga European College of Neuro-psychopharmacology na sastanku održanom u Barceloni, u kolovozu 2008., objavio niz odrednica i sigurnosnih mjera kojih bi se trebalo pridržavati pri uporabi lijekova kod djece, temeljenih na dosadašnjim saznanjima iz kliničkih istraživanja¹¹. Slično njima reagirala je i skupina američkih autora, određivši smjernice kojih bi se trebalo pridržavati kad se govori o primjeni psihofarmaka na populaciji s mentalnim tegobama, a koje se temelje na personaliziranom medicinskom pristupu¹².

Prije pojave antipsihotika druge generacije najviše pripisivani antipsihotici za liječenje adolescenata s bihevioralnim problemima bili su thioridazin i haloperidol. Njihova je namjena prvenstveno bila u redukciji agresivnosti, samoozljeđivanja i stereotipnog ponašanja. Pojavom atipičnih antipsihotika došlo je do obrata na planu nuspojava te su se prije svega smanjile ekstrapiramidne smetnje (EPS). To je posebno olakšalo liječenje autizma i ostalih bihevioralnih smetnji, uz značajno povećanje težine i sedaciju kao nuspojavu¹³. Općenito, nova generacija antipsihotika uvedena na

tržište nakon clozapina (olanzapin, quetiapin, risperidon i ziprasidon) često se primjenjuje kod djece i adolescenata s intelektualnim teškoćama, abnormalnostima u ponašanju, emocionalnim tegobama i psihotičnim odstupanjima¹². Danas se tretiranje psihoze i hipomanije u adolescenata uobičajeno rješava primjenom risperidona, olanzapina i quetiapina⁹. Istraživanja su, međutim, pokazala da, osim clozapina, niti kod jednog drugog antipsihotika, bilo prve bilo druge generacije, nije utvrđena značajna superiornost u učinku lijeka. Naravno, postoje velike razlike ovisno o vrsti i jačini nuspojava, stoga autori predlažu da bi izbor antipsihotika trebao ovisiti prvenstveno o toleranciji na lijek i uvjetima sigurnosti. Dosadašnje su spoznaje ukazale na to da je kod djece rizik za pojavu različitih nuspojava veći, posebno kad se radi o ekstrapiramidnim smetnjama te metaboličkim i endokrinim abnormalnostima¹⁴, te da naginju povećanju tjelesne težine brže no odrasli¹⁵. Dodatni problem u farmakoterapiji djece i adolescenata javlja se kod bolesnika s komorbidnim dijagnozama. Nerijetko je slučaj da se zbog nejasne simptomatike, ali i zbog neuroloških poremećaja, djeci i adolescentima "prilijepi" više dijagnoza. Raspon se kreće od poremećaja ponašanja, emocionalnih smetnji, depresije, anksioznosti, reakcija na teški stres, ADHD-a⁹, mentalne insuficijencije^{16,17} te epilepsije¹⁸. Adekvatna farmakoterapija, kojom bi se trebali postići željeni učinci i izbjeći negativne nuspojave, time postaje još složenija. Izbalansirati efikasnost pojedinog lijeka na mlađoj populaciji pravi je izazov za kliničare.

QUETIAPIN KAO LIJEK IZBORA

Iako su primarno indicirani za suzbijanje psihotičnih simptoma, antipsihotici nove generacije često se koriste u liječenju ostalih psihijatrijskih poremećaja s ciljem redukcije specifičnih neželjenih ponašanja i simptoma kao što su agresivnost, impulzivnost, depresivnost, iritabilnost, hiperaktivnost, eksplozivnost¹⁹. Posebno su dobri rezultati o učinku novih antipsihotika na suzbijanje agresivnosti kod odraslih shizofrenih bolesnika u odnosu na antipsihotike prve generacije²⁰. Monoterapija quetiapinom pokazala se iznimno učinkovitom kod shizofrenih i shizoafektivnih bolesnika, kod bolesnika s PTSP-om te u redukciji

depresivnih²¹ i anksioznih simptoma²². Posebno je zabilježeno i poboljšanje kvalitete života kod bolesnika s bipolarnom depresijom²³. Željeni terapijski učinak quetiapina postiže se individualiziranim tretmanom kroz postepeno doziranje, omogućavajući tako minimalnu izraženost nuspojava. Postoji nekoliko strategija kako prijeći na quetiapin s drugog antipsihotika i pritom izbjeći značajno povećanje psihotičnih simptoma ili simptoma sustezanja²⁴.

Unatoč tome što dobro organizirane kliničke studije i dvostruko slijepa istraživanja o uporabi quetiapina na mlađoj populaciji još nisu provedena, rezultati pilot istraživanja na adolescentima u dobi od 12,3 do 15,9 godina ukazuju na to da se doze i reakcije na lijek u ovoj populaciji ne razlikuju značajno u odnosu na odrasle psihotične bolesnike²⁵. Dosadašnje studije o primjeni quetiapina na adolescentima ukazale su na značajan pad maničnih simptoma u periodu od 6 tjedana u odnosu na kontrolnu skupinu²⁶, na značajan pad pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije u razdoblju od 8 tjedana²⁷ te na značajan pad ekstrapiramidnih smetnji u odnosu na risperidon i olanzapin²⁸. Rezultati studija o primjeni quetiapina u liječenju socijalne anksioznosti pokazali su da nakon 8 tjedana nema značajne promjene u simptomima kratke socijalne fobije između kontrolne skupine i skupine koja je primala quetiapin^{29,30}, no nekolicina istraživanja ukazuje na značajnu učinkovitost quetiapina u liječenju generaliziranog anksioznog poremećaja³¹ te opsesivno-kompulzivnih poremećaja³².

U literaturi postoji nekoliko istraživanja koja su ukazala na povezanost quetiapina s pojavom hiperglikemije, povećane tjelesne težine i hipertrigliceridemije, kako kod odraslih tako i kod djece³³. Jensen i sur. utvrdili su povećanje tjelesne težine do 12,8 kg kroz jednogodišnji tretman adolescenata quetiapinom³⁴. Jednim je istraživanjem zabilježena pojava hiperglikemije kod jedanaestogodišnjakinje³⁵. Uspoređujući povećanje tjelesne težine između antipsihotika nove generacije, autori quetiapin stavljaju na srednje mjesto, iza risperidona i ispred olanzapina¹⁵. U nedavnoj studiji kojom se uspoređivao utjecaj olanzapina i quetiapina na adolescente s prvom psihotičnom epizodom, porast tjelesne težine dosegao je razmjere

od 15,5 kg uz prosječno povećanje od 5,5 kg kroz 6 mjeseci. Takav porast težine rijetko se viđa kod odraslih bolesnika²⁸. Za usporedbu, porast tjelesne težine kod odraslih bolesnika tretiranih quetiapinom zbog simptoma manije, iznosio je 1,8 kg u 12 tjedana³⁶. Također je utvrđeno da se s postepenim prelaskom s olanzapina na quetiapin porast tjelesne težine smanjuje³⁷.

Malo je podataka iz literature o liječenju poremećaja osobnosti/ponašanja novim antipsihoticima. Do sada su dvije skupine talijanskih autora^{38,39} ukazale na učinkovitost tretmana quetiapinom kod graničnog poremećaja osobnosti, utvrdivši kroz 12 tjedana redukciju agresivnosti, impulzivnosti, hostilnosti i sumnjičavosti, ali ne i depresivnosti, anksioznosti i suicidalnosti. Ista istraživanja ukazala su na povećanje glikemijskog indeksa i tjelesne težine za 8,1 %. Slične rezultate na adolescentima s graničnim poremećajem osobnosti dobila je i skupina austrijskih, kanadskih i britanskih istraživača⁴⁰⁻⁴³.

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati djelovanje i učinkovitost quetiapina na skupinu adolescenata s poremećajem u ponašanju. Iz svakodnevnog kontakta s navedenom skupinom ispitanika koja se nalazila na produljenom liječenju u Psihijatrijskoj bolnici Lopača, bilo je evidentno da se odstupajuća ponašanja manifestiraju kroz izraženu verbalnu i fizičku agresivnost, impulzivnosti i iritabilnost. Ovisno o vrsti poremećaja ponašanja kod pojedinih su bolesnika bili naglašeni simptomi depresivnosti i anksioznosti te odstupanja u vidu suicidalnih i/ili parasuicidalnih ponašanja. Na osnovi tih zapažanja i dostupnih podataka iz literature o liječenju poremećaja ponašanja/osobnosti quetiapinom³⁸⁻⁴³, pretpostavili smo da će uvođenjem quetiapina do pune terapijske doze doći do redukcije agresivnosti, impulzivnosti i anksioznosti. Značajnu promjenu depresivne simptomatike nismo očekivali. Također smo pretpostavili da će doći do povećanja tjelesne težine.

Odabrana skupina ispitanika višegodišnji su psihijatrijski bolesnici, liječeni čitavom paletom psihofarmaka. Budući da se kod većine njih dosadašnja terapija, uključujući risperidon, (jedini registrirani antipsihotik nove generacije za primjenu kod djece) nije pokazala učinkovitom i rezultirala je

neželjenim nuspojavama u vidu hiperprolaktinije i amenoreje, odlučili smo se za primjenu quetiapina.

ISPITANICI I METODE

U istraživanju je sudjelovalo 16 bolesnika (7 muških i 9 ženskih, raspona dobi od 14 do 18 godina) hospitaliziranih u Psihijatrijskoj bolnici Lopača. Bolesnici su bili dijagnosticirani kao bolesnici s poremećajem ponašanja, a s obzirom na vrstu poremećaja podijeljeni su u tri skupine: socijalizirani poremećaj ponašanja s dobrom integracijom u skupinu vršnjaka (F91.2), mješoviti poremećaj ponašanja i emocija (F92), te emocionalni poremećaj (F93). Istraživana skupina adolescenata imala je naglašenu agresivnost, impulzivnost, hostilnost te predelinkventni i delinkventni obrazac ponašanja (učestalo kršenje normi, nepoštivanje autoriteta, uništavanje imovine) kao i depresivne simptome. Svi su ispitanici u svojoj anamnezi također pokazivali brojne školske probleme, socijalne i obiteljske probleme, a neki su izražavali suicidalne misli i nakane. Svi su u više navrata hospitalizirani u različitim psihijatrijskim ustanovama.

Kroz razdoblje od 12 tjedana pratili smo učinak, sigurnost i toleranciju lijeka na navedenoj populaciji. Svi bolesnici su testirani psihodijagnostičkim instrumentarijem namijenjenim za praćenje promjene ponašanja po dolasku na hospitalno liječenje te nakon perioda od 12 tjedana, unutar kojeg se postepeno u terapiju uvodio quetiapin do djelotvorne terapijske doze. Prva četiri dana doza quetiapina iznosila je 50 mg dnevno, sljedeća četiri dana 100 mg dnevno, potom 150 mg dnevno podijeljenih u dvije doze. Doza se individualno prilagođavala do pune terapijske doze od 300 do 700 mg dnevno. Učinjene su standardne laboratorijske pretrage, bolesnici su izvagani.

Statističkim metodama, t-testom za ponovljena mjerenja i analizom varijance, u programu SPSS ispitane su promjene u agresivnosti, impulzivnosti, anksioznosti, depresivnosti te u tjelesnoj težini na početku i na kraju tretmana.

MATERIJAL

Kao mjere promjene ponašanja korišteni su psihodijagnostički upitnici i skale.

Primijenjen je *Upitnik za mjerenje agresivnosti (A-87)*, namijenjen za mjerenje pet različitih vrsta agresivnog ponašanja: verbalna manifestna agresija, fizička manifestna agresija, indirektna (prenešana) agresija, verbalna latentna agresija te fizička latentna agresija. Upitnik se sastoji od 15 čestica/situacija koje su izabrane kao uzorak provocirajućih situacija s kojima se susrećemo u svakodnevnom životu. Za svaku opisanu situaciju predviđeno je 5 mogućih reakcija ispitanika, a svaka reakcija predstavlja jednu vrstu agresivnog ponašanja. Zadatak ispitanika je da na skali od 1 do 5 procijeni učestalost korištenja svakog od ponuđenih oblika reagiranja za svih 15 situacija. Rezultatom se dobiva uvid u najčešći oblik agresivnog reagiranja te u opću tendenciju pojedinca da u provocirajućim situacijama reagira agresivno.

Primijenjena je *subskala impulzivnosti* od 10 čestica u *Testu za deficit pažnje/hiperaktivni poremećaj (ADHDT)*. Sam ADHD-test standardiziran je i normiran test namijenjen procjeni ponašanja osoba s poremećajem pažnje/hiperaktivnim poremećajem ili osoba s problemima ponašanja te dijagnosticiranju učenika s deficitom pažnje/hiperaktivnim poremećajem, a temelji se na DSM-IV. Sastoji se od 36 čestica podijeljenih u tri subtesta: subtest hiperaktivnosti, subtest impulzivnosti i subtest nepažnje. Zadatak procjenjivača je da za svako navedeno ponašanje odredi stupanj u kojem je ono problematično za pojedinca na skali od 0 do 2.

Primijenjena je *Skala strahova i anksioznosti za djecu i odrasle (SKAD-62)* koja sadrži ukupno 62 čestice koje opisuju najčešće strahove te simptome i sindrome anksioznosti u djetinjstvu i adolescenciji, a sastoji se od 8 subskala: skala ispitne anksioznosti, skala socijalne anksioznosti, skala separacijske anksioznosti, skala opsesivno-kompulzivnih simptoma, skala anksiozne osjetljivosti/panični napadi/agorafobija, skala zabrinutosti, skala somatizacije te skala specifičnih strahova i fobija. Od ispitanika se traži da procijeni koliko je navedena tvrdnja za njega točna na skali od 1 do 5 stupnjeva. Skalom se dobiva uvid u različite simptome i manifestacije anksioznosti te ukupna razina anksioznosti ovisno o dobi.

Primijenjen je Beckov upitnik depresivnosti (BDI-II) čija je svrha procjena ozbiljnosti i težine depre-

sije kod psihijatrijski dijagnosticiranih odraslih osoba i adolescenata starijih od 13 godina. Uпитnik se sastoji od 21 čestice, a svaka čestica je lista od 4 izjave poredane po težini određenog simptoma depresije. Zadatak ispitanika je od ponuđene četiri tvrdnje odabrati jednu koja najbolje opisuje način na koji se osjećao protekla dva tjedna, uključujući dan ispunjavanja.

REZULTATI

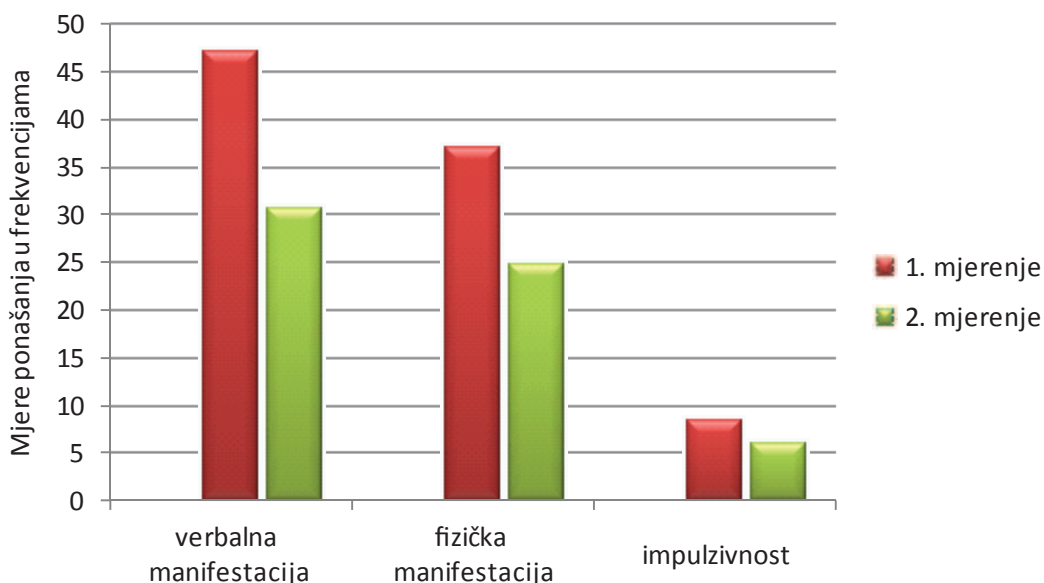
T-testom za ponovljena mjerenja ispitane su razlike u agresivnosti, impulzivnosti, anksioznosti i depresivnosti između prvog i drugog mjerenja na skupini adolescenata s poremećajem u ponaša-

nju (tablica 1). Rezultati upućuju na značajan pad manifesne verbalne agresivnosti ($t = 6,53$; $P < 0,001$), manifesne fizičke agresivnosti ($t = 5,39$; $P < 0,001$) i impulzivnosti ($t = 6,15$; $P < 0,01$). Zabilježena je redukcija anksioznosti s rezultatom na granici značajnosti ($t = 2,11$; $P = 0,052$). Rezultati govore u prilog učinkovitosti quetiapina u redukciji manifesne agresivnosti, bilo da se ona izražava u verbalnom ili fizičkom obliku, što je u skladu s podacima iz literature (slika 1). Tendencija k redukciji anksioznosti, odnosno njezin pad na granici značajnosti, može se objasniti malim brojem ispitanika i različitim manifestacijama anksioznosti. Dosađajna istraživanja koja upućuju na redukciju

Tablica 1. Razlike u verbalnoj manifesnoj agresivnosti, fizičkoj manifesnoj agresivnosti, impulzivnosti, anksioznosti i depresivnosti između prvog i drugog mjerenja na skupini od 16 adolescenata s poremećajem u ponašanju. T-test za ponovljena mjerenja.

Table 1. Differences between verbal manifest aggression, physical manifest aggression, impulsivity, anxiety and depression between first and second measure on group of adolescents with behavioral disorder. Paired samples T-test.

Mjere ponašanja i psihičkih stanja	P
Verbalna manifesna agresivnost	< 0,001
Fizička manifesna agresivnost	< 0,001
Impulzivnost	< 0,001
Anksioznost	0,052
Depresivnost	0,113



Slika 1. Promjene u verbalnoj i fizičkoj manifesnoj agresivnosti i impulzivnosti između prvog i drugog mjerenja (na početku i na kraju tretmana).

Figure 1. Changes in verbal and physical manifest aggression and impulsivity between two measures (at the beginning and at the end of treatment).

simptoma generalizirane anksioznosti, ali ne i simptoma socijalne i fobične anksioznosti, zajedno s dobivenim rezultatima ovog istraživanja, nameću potrebu za dodatnim ispitivanjem učinka quetiapina na anksioznost i njene specifične manifestacije.

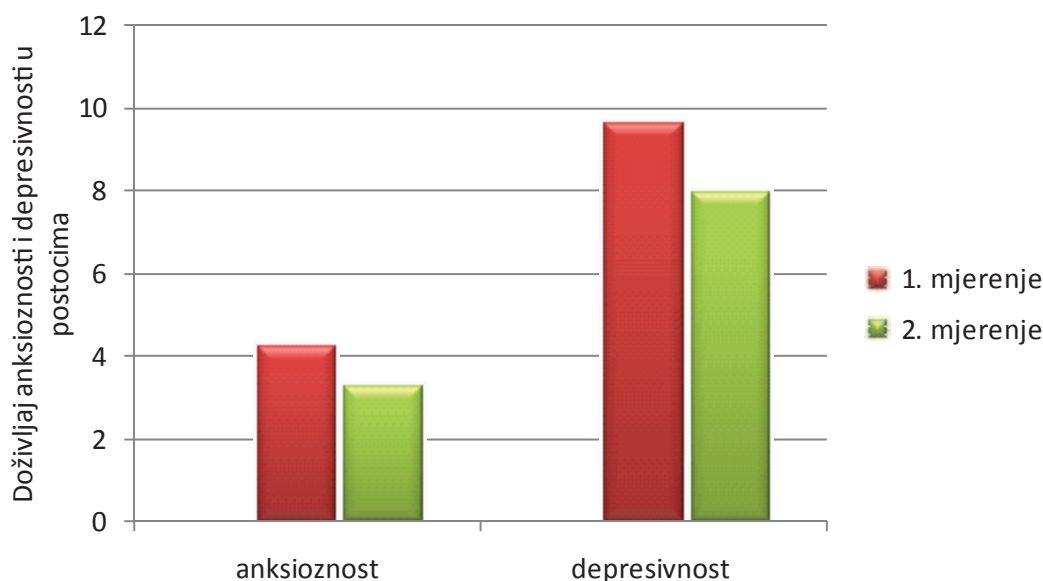
Mjerenje promjena depresivne simptomatike na cijeloj skupini ispitanika nije se pokazalo značajnim ($P > 0,05$), no zbog različitih manifestacija depresivnosti između pojedinih skupina bolesnika učinjena je dodatna obrada. Analizom varijance utvrđen je pad depresivnosti na granici značajnosti ($F = 4,43$; $P = 0,054$) kod bolesnika dijagnosticiranih kao F92 i F93 u odnosu na bolesnike dija-

gnosticirane kao F91.2 (tablica 2). Rezultati govore u prilog činjenici da bolesnici s pridruženim emocionalnim smetnjama nakon terapije quetiapinom pokazuju manje simptoma depresivnosti, odnosno da kod skupine ispitanika s "čistim" poremećajem ponašanja takvih promjena nema (slika 2). Ovakav rezultat moguće je objasniti karakterom samih poremećaja. Ako socijalizirani poremećaj ponašanja s dobrom integracijom u skupinu vršnjaka (F91.2) promatramo kao patologiju ličnosti koja se dijagnosticira na osi II, a emocionalni poremećaj (F93) i mješoviti poremećaj ponašanja i emocija (F92) kao kliničko stanje koje se dijagnosticira na osi I, tada je jasno

Tablica 2. Deskriptivni podaci i razlike u promjeni depresivnih simptoma između dvaju mjerenja s obzirom na dijagnozu. ANOVA.

Table 2. Descriptive statistics and differences between symptoms of depression, depending on diagnoses. ANOVA.

Depresivnost	Mješoviti poremećaj ponašanja i emocija (F 92); Emocionalni poremećaj (F 93)	Socijalizirani poremećaj ponašanja s dobrom integracijom u skupinu vršnjaka (F 91)	Statistika
Prvo mjerenje	15	7	F = 33.014 df = 1 P = 0,105
Drugo mjerenje	11	6	F = 4,431 df = 1 P = 0,054



Slika 2. Promjene u anksioznosti i depresivnosti izražene u postocima između prvog i drugog mjerenja (na početku i na kraju tretmana).

Figure 2. Changes in anxiety and depression between two measures.

Tablica 3. Deskriptivni podaci i razlike u promjeni težine između prvog i drugog mjerenja. T-test za ponovljena mjerenja.*Table 3. Descriptive statistics and differences in weight between two measures. Paired samples T-test.*

	Masa	Statistika
Prvo mjerenje	62,22 +/- 12,91	t = 5,513
Drugo mjerenje	66,81 +/- 13,44	P < 0,001

da osobnost ne možemo mijenjati lijekovima, odnosno da farmakoterapija svoju učinkovitost nalazi kod bolesnika s težim (pravim) duševnim smetnjama.

T-testom za ponovljena mjerenja zabilježeno je i značajno povećanje tjelesne težine ($t = 5,51$; $P < 0,001$) od prosječnih 4,6 kg kroz period od 12 tjedana (tablica 3). Standardne laboratorijske pretrage bile su urednog nalaza, izuzev dvije bolesnice s blažim povećanjem jetrenih enzima. Tri bolesnice žalile su se na glavobolju u početku liječenja, a dvanaest bolesnika na jutarnju pospanost. Korekcijom doze smetnje su se povukle.

Poremećaj u ponašanju psihoterapijski je vrlo zahtjevan i iziskuje multidisciplinarni pristup u liječenju, uz farmakoterapiju kao pomoćno sredstvo. Baziranjem liječenja na farmakoterapiji kupira se najizraženija simptomatika, ali izostaje kognitivna restrukturacija – osnova za promjenu obrazaca ponašanja, bez koje dugoročni terapijski učinak zasigurno izostaje.

RASPRAVA I ZAKLJUČAK

U skladu s podacima iz literature, rezultati su potvrdili učinkovitost quetiapina u redukciji agresivnosti i impulzivnosti kod adolescenata s poremećajem u ponašanju, no također su ukazali na neželjenu nuspojavu u vidu povećanja tjelesne težine.

Evidentno je da se promjena agresivnosti odnosi na njen manifestni, no ne i latentni sadržaj, što ukazuje na njenu daljnju prisutnost, unatoč tome što je ispitanici ne izražavaju otvoreno. Ovakav rezultat upućuje na važnost psihoterapije, odnosno potvrđuje mišljenje da medikamenti nisu dostatni u liječenju poremećaja ponašanja, već da za potpuni učinak treba djelovati na dubljem, kognitivnom nivou. Postavlja se pitanje koliko se dugo možemo osloniti na učinkovitost medika-

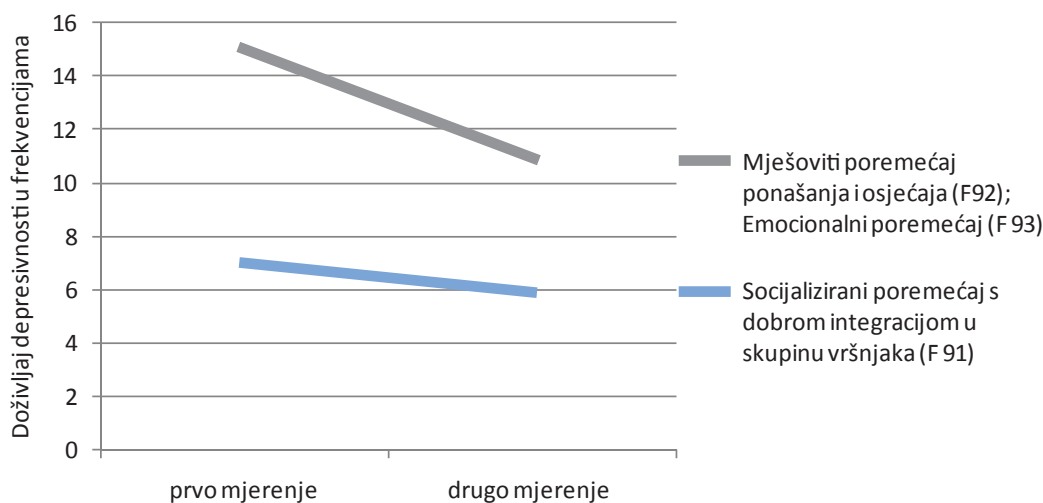
menata te u skladu s time koji psihoterapijski pristup odabrali u liječenju. Bihevioralno kognitivne metode, kao neosporno brze i učinkovite intervencije, ovdje nalaze svoju zadovoljavajuću primjenu. Njihova se učinkovitost može primijeniti i na neke druge oblike agresivnog ponašanja kao što su to *bulling*, različiti oblici spletke, podmetanja i manipulacije⁴⁴, koji ovim istraživanjem nisu obuhvaćeni premda su sastavni dio kliničke slike poremećaja u ponašanju.

Tendenciju k redukciji anksioznosti, s rezultatom na granici značajnosti moguće je objasniti na dva načina. Rezultati iz literature upućuju na učinkovitost quetiapina u liječenju generaliziranog anksioznog poremećaja i redukciji opsesivno-kompulzivnih simptoma anksioznosti. Ovim istraživanjem zabilježen je pad ukupne anksioznosti mjerene skalom strahova i anksioznosti za djecu i odrasle, no ne i pad u specifičnim kategorijama anksioznosti koje skala također mjeri. Moguće je da se ovakav rezultat javlja zbog neke, ovom skalom neizmjerene kategorije anksioznosti. Pridodamo li tome činjenicu da se anksioznost manifestira na različite načine, ovisno o diferencijalnoj dijagnozi, komorbiditetu, dobi i slično, postaje jasno da mali broj ispitanika s različitim manifestacijama anksioznosti rezultira nedovoljno jasnom statističkom slikom. Iz ovakvih se rezultata nameće potreba za posebnim istraživanjem o specifičnim manifestacijama anksioznosti ovisnim o dobi i dijagnozi, kao i za većim brojem ispitanika. Problematika razlikovanja anksioznih smetnji također otvara pitanja o njihovom liječenju i primjeni psihofarmaka. Stručnjaci se razilaze u mišljenju treba li liječenje anksioznosti kod adolescenata započeti BKT-om, psihofarmacima ili kombinacijom istih. U nedostatku podataka iz komparativnih istraživanja zasad je uvriježeno mišljenje da anksioznim poremećajima treba pristupiti prije svega BKT algoritmom, uz postupni prijelaz na psihofarmake ako je to uistinu nužno. Diskutabil-

no je u kojoj je mjeri takav pristup izvediv kod vrlo anksioznih bolesnika⁴⁵.

Sukladno podacima iz literature, promjenu depresivne simptomatike nismo očekivali, no s obzirom na heterogenost skupine i različite manifestacije depresivnih simptoma kod pojedinih ispitanika odlučili smo se na dodatnu obradu. Značajan pad depresivnosti u skupini ispitanika s emocionalnim poremećajem i mješovitim poremećajem ponašanja i emocija može se objasniti samim karakterom poremećaja. Moguće je da se kod tih ispitanika radi o težim kliničkim stanjima, odnosno o razvoju nekog od duševnih poremećaja (npr. shizofrenija i shizofreniji slični poremećaji) koji se dijagnosticira na osi I. Također je moguće da se kod nekih od tih ispitanika radi o razvoju graničnog poremećaja osobnosti za koji su karakteristične depresivne smetnje i patologija na planu emocionalnosti. Ako je to slučaj, jasan je učinak antipsihotika u redukciji depresivnosti i ostalih dubljih emocionalnih smetnji. S druge strane, podjednaka razina depresivne simptomatike kod socijaliziranog poremećaja ponašanja s dobrom integracijom u skupinu vršnjaka može se objasniti patologijom ličnosti, odnosno karaktera. Ako taj poremećaj promatramo kao prediktor razvoja antisocijalnog poremećaja osobnosti, za koji je karakterističan nedostatak empatije, plitko

emocionalno proživljavanje, hostilnost i manipulativnost, odnosno psihopatske tendencije, tada je jasno da ta skupina ispitanika "nema problema" niti s depresivnošću niti s ostalim emocionalnim proživljavanjima. Tegobe na planu emocionalnosti imaju jedino pojedinci u njihovoj blizini. Statistički značajno povećanje tjelesne težine u skladu je s postavljenom hipotezom, no koliko je u skladu s etičkim principima u liječenju adolescenata? Povećanje tjelesne težine ozbiljna je nuspojava koja se javlja tijekom tretmana antipsihoticima, a posebno je izražena kod antipsihotika nove generacije. Osim što rezultira psihološkim posljedicama, kao što je promjena slike o sebi i snižavanje samopoštovanja, povećanje tjelesne težine može imati značajan utjecaj na bolesnikovu suradljivost. Kad su u pitanju adolescenti, kojima je slika o sebi značajan prediktor za razvoj adekvatnih socijalnih relacija, a bunt protiv autoriteta standardni obrazac ponašanja, uspješna primjena antipsihotika postaje još veći problem. Govoreći općenito o primjeni psihofarmaka na mlađoj populaciji, Američko psihijatrijsko društvo ističe kako je prošlo desetljeće obilježio dramatičan porast primjene medikamenata na djeci i adolescentima u vidu polifarmakoterapije, unatoč nedostatku znanstvenih istraživanja o učinkovitosti, sigurnosti i tolerabilnosti psihotropnih li-



Slika 3. Promjena depresivnosti na početku i kraju tretmana između dvije skupine ispitanika različitih dijagnoza s obzirom na etiologiju poremećaja.

Figure 3. Changes in depression at the beginning and at the end of treatment, between two groups of different diagnosed patients.

jekova⁴⁶. Sigurno je da ubrzana produkcija novih psihofarmaka koji iz dana u dan zatrpavaju tržište olakšava liječenje i sprječava relaps, no diskutabilno je kakav je i koliki njihov ukupni učinak. Nužno je, ističu stručnjaci, da farmakološke intervencije na adolescentima s psihijatrijskim poremećajima budu klinički učinkovite, odnosno da rezultiraju najboljim mogućim ishodom⁴⁷. U te je svrhe, prije i tijekom primjene medikamena, potrebno sagledati šest bitnih aspekata: simptomi bolesti, tolerabilnost, svakodnevno funkcioniranje, subjektivni osjećaj zadovoljstva, obiteljsko nasljeđe i prihvaćanje tretmana²⁸. Do danas se o tome vodilo računa u samo nekoliko istraživanja o učinkovitosti novih antipsihotika. Takve opsežne kliničke studije na djeci i adolescentima se, iz etičkih i zdravstvenih razloga, ne provode. Za sada je poznato da djeca i adolescenti zbog svojih bioloških specifičnosti, u usporedbi s odraslima, pokazuju razlike u farmakokinetici i farmakodinamici lijeka te, sukladno tomu, iskazuju više metaboličkih i endokrinih nuspojava, više ekstrapiramidnih smetnji i alergijskih reakcija. Važno je naglasiti značaj mogućih nepoželjnih interakcija, posebno u slučaju politerapije psihofarmacima. Tako farmakoterapija adolescenata dobiva još više na značaju, stoga se iskustva u liječenju odraslih ne mogu izravno primjenjivati na maloljetnicima⁶. Unatoč tome što je trenutno malo dokaza o prednosti jednog atipičnog antipsihotika nad drugim, dosadašnje spoznaje ukazuju na to da bi quetiapin, osim suzbijanja psihotičnih simptoma, mogao biti učinkovit u tretmanu graničnog poremećaja osobnosti, posebno njegovih simptoma sniženog raspoloženja, impulzivnosti i agresivnosti^{40,41,42}, za što su se nekad koristili litij i carbamazepin.

Kad govorimo o liječenju adolescenata ne smijemo izostaviti važnost psihoterapije. Možda je najveći doprinos prošlog desetljeća u liječenju djece i adolescenata utvrđivanje kombiniranog učinka KBT sa SIPPS, kao najefektivnije metode u tretmanu anksioznih poremećaja, s naglaskom na opsesivno-kompulzivni poremećaj. Isto je primjenjivo i na kombiniranje KBT s antipsihoticima u liječenju poremećaja ponašanja, posebno simptoma impulzivnosti, iritabilnosti i hostilnosti. Psihoterapija je neizmjerljivo važna i zbog procesa

resocijalizacije nakon hospitalnog tretmana. Istraživanja su pokazala da djeca koja stvore "zdrave i pozitivne" relacije s makar i jednim članom osoblja pokazuju manje devijacija u ponašanju nakon otpusta iz bolnice. Omogućavanje adekvatnog psihoterapijskog tretmana, savjetovanje i edukacija trebali bi činiti osnovu u liječenju adolescenata. Farmakoterapijske intervencije trebale bi biti samo pomoćno sredstvo u liječenju, međutim, psihoterapijski vrlo zahtjevan poremećaj u ponašanju kao i nedostatak multidisciplinarnog pristupa u liječenju, rezultira prečestim oslanjanjem na farmakoterapiju. Time se kupira najizraženija simptomatika, ali izostaje kognitivna restrukturacija, odnosno osnova za promjenu obrazaca ponašanja. Diskutabilno je koliko zdravstveni sustav potiče multidisciplinarni pristup liječenju, s koliko sredstava raspoložbe te koliki je omjer uloženog i dobivenog.

Određeni nedostaci i ograničenja iz ovog istraživanja otvaraju smjernice za buduće istraživače na području primjene antipsihotika kod adolescenata. Svakako bi buduća istraživanja trebala uzeti u obzir širi spektar psihijatrijskih dijagnoza kao i komorbidna psihijatrijska stanja, odnosno staviti naglasak na točniju diferencijalnu dijagnostiku. Nerijetko je slučaj da se odstupajuća ponašanja u adolescenata dijagnosticiraju na više osi. Raspon se proteže od depresije, anksioznosti, psihoze, epilepsije, ADHD-a pa sve do poremećaja ponašanja i emocionalnih smetnji. Psihijatrijski i bihevioralni komorbiditet javlja se kod gotovo 40 – 50 % djece i adolescenata s epilepsijom¹⁸. Iz ovog je jasno da jedino adekvatna identifikacija koegzistirajućih psihijatrijskih i bihevioralnih poremećaja može rezultirati optimalnom dijagnozom, ispravnom kliničkom evaluacijom i odabirom najboljeg tretmana.

Budućim bi istraživačima vrlo korisni bili i podaci o primjeni različitih lijekova na isto kliničko stanje te njihova usporedba. Za primjenu određenog antipsihotika nisu dovoljne samo indikacije, potreban je oprez s obzirom na interakcije s drugim lijekovima, predviđenu duljinu tretmana, eventualnu akutnu pojavu određenih odstupanja u ponašanju te ostale fiziološke i psihološke promjene koje se javljaju tijekom liječenja. Obavezna je opsežna dokumentacija prije i za vrijeme tretmana

antipsihotikom, praćenje nuspojava i nadasve pažljivo doziranje i titracija¹².

Razvoj znanosti u posljednje nam vrijeme otvara vrata farmakogenetike, čija bi primjena u liječenju psihijatrijskih poremećaja omogućila priželjkivani individualizirani tretman. No složen proces kao što je kombiniranje genetike, utjecaja okoline i osobnih karakteristika uključujući razlike u spolu, dob i komorbidna stanja, još uvijek je daleka budućnost⁴⁸. Do razvoja takve, personalizirane medicine, kao i do razvoja specifičnih službi za mlade čija bi funkcija bila prevencija delinkvencije i psihijatrijskih poremećaja²⁹, trebat će pričekati još neko vrijeme.

LITERATURA

- Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema. Deseta revizija, svezak 1. Zagreb: Medicinska naklada, 1994.
- Patel V, Flisher A, Hetrick S, McGorry P. Mental health of young people: a global public-health challenge. *The Lancet-Adolescent Health 3 Series* 2007;369:1302-13.
- Phillips MR, Liu H, Zhang Y. Suicide and social change in China. *Cult Med Psychiatry* 1999;23:25-50.
- Boxer P, Tisak MS. Adolescents' attributions about aggression: an initial investigation. *Journal of Adolescence* 2003;26:559-73.
- Amodei N, Scott AA. Psychologists' contribution to the prevention of youth violence. *The Social Science Journal* 2002;39:511-26.
- Sadock BJ, Sadock VA. Synopsis of psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. 10th edition. Lippincott Williams and Wilkins, a Walters Kluwer Business, 2007.
- Kendall PC, Braswell L. Cognitive-Behavioral Self-Control Therapy for Children: A Components Analysis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1982;50:672-89.
- Kendall PC, Wilcox LE. Cognitive-Behavioral Treatment for Impulsivity: Concrete Versus Conceptual Training in Non-Self-Controlled Problem Children. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1980;48:80-91.
- McCarthy J. Teenagers with severe learning difficulties and behavioural problems: what to do. *Current Paediatrics* 2005;15:127-32.
- Findling RL, Steiner H, Weller EB. Use of antipsychotics in children and adolescents. *Journal of Clinical Psychiatry* 2005;suppl 7:29-40.
- Vitiello B, Correll C, van Zweiten-Boot B, Zuddas A, Parellada M, Arango C. Antipsychotics in children and adolescents: Increasing use, evidence for efficacy and safety concerns. *European Neuropsychopharmacology* 2009;19:629-35.
- de Leon J, Greenlec B, Barber J, Sabaawi M, Singh NN. Practical guidelines for the use of new generation antipsychotic drugs (except clozapine) in adult individuals with intellectual disabilities. *Research in Developmental Disabilities* 2009;30:613-69.
- Emerson E. Prevalence of psychiatric disorders in children and adolescents with and without intellectual disability. *Journal of Intellectual Disability Research* 2003;47:51-8.
- Correll CU, Penzer JB, Parikh UH, Mughal T, Javed T, Carbon M et al. Recognizing and monitoring adverse events of second-generation antipsychotics in children and adolescents. *Child and Adolescent Psychiatry* 2006;15:177-206.
- Müller DJ, Muglia P, Fortune T, Kennedy JL. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain. *Pharmacological Research* 2004;49:309-29.
- Goulden KJ, Shinnar S, Koller H, Katz M, Richardson SA. Epilepsy in children with mental retardation: a cohort study. *Epilepsia* 1991;32:690-7.
- Trevathan E, Yeargin-Allsopp M, Murphy CC, Ding G. Epilepsy among children with mental retardation (abstract). *Annals of Neurology* 1988;28:321.
- Pellock JM. Defining the problem: psychiatric and behavioral comorbidity in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy and Behavior* 2004;5:S3-9.
- Kocijan Hercigonja D, Kozarić Kovačić D, Hercigonja V. Psihofarmakoterapija kod djece i adolescenata. *Medicus* 2002;11:259-62.
- Bitter I, Czobor P, Dossenbach M, Volavka J. Effectiveness of clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone, and haloperidol monotherapy in reducing hostile and aggressive behavior in outpatients treated for schizophrenia: a prospective naturalistic study (IC-SOHO). *European Psychiatry* 2005;20:403-8.
- Endicott J, Paulsson B, Gustafsson U, Schiöler H, Hassan M. Quetiapine monotherapy in the treatment of depressive episodes of bipolar I and II disorder: Improvements in quality of life and quality of sleep. *Journal of Affective Disorders* 2008;111:306-19.
- Katzman MA, Vermani M, Jacobs L, Marcus M, Kong B, Lessard S et al. Quetiapine as adjunctive pharmacotherapy for the treatment of non-remitting generalized anxiety disorder: A flexible-dose, open-label pilot trial. *Journal of Anxiety Disorders* 2008;22:1480-6.
- Sheehan DV, McElroy SL, Harnett-Sheenan K, Keck PE Jr, Janavs J, Rogers J et al. Randomized, placebo-controlled trial of risperidone for acute treatment of bipolar anxiety. *Journal of Affective Disorders* 2009;115:376-85.
- Cutler AJ, Goldstein JM, Tumas JA. Dosing and Switching Strategies for Quetiapine Fumarate. *Clinical Therapeutics* 2002;24:209-22.
- McConville BJ, Arvanitis LA, Thyrum PT, Yeh C, Wilkinson LA, Chaney RO et al. Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of quetiapine fumarate: an open-label trial in adolescents with psychotic disorders. *Journal of Clinical Psychiatry* 2000;61:252-60.
- DeBello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *Journal of Amer Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2002;41:1216-23.
- Healy E, Subotsky F, Pipe R. Quetiapine in Adolescent Psychoses. *Journal of Amer Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1999;38:1329.
- Arango C, Parellada M, Moreno MD. Clinical effectiveness of new generation antipsychotics in adolescent patients. *European Neuropsychopharmacology* 2004;14:S471-9.

29. Vaishnavi S, Alamy S, Zhang W, Connor KM, Davidson JRT. Quetiapine as monotherapy for social anxiety disorder: A placebo-controlled study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2007;31:1464-9.
30. Donahue CB, Kushner MG, Thuras PD, Murphy TG, Van Demark JB, Adson DE. Effect of quetiapine vs. placebo on response to two virtual public speaking exposures in individuals with social phobia. *Journal of Anxiety Disorders* 2009;23:362-8.
31. Schutters SI, van Megan HJ, Westenberg HG. Efficacy of quetiapine in generalized social anxiety disorder: results from an open-label study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2005;66:540-2.
32. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Geçici Ö. Quetiapine augmentation in patients with treatment resistant obsessive-compulsive disorder: a single-blind, placebo-controlled study. *International Clinical Psychopharmacology* 2002;17:115-9.
33. Domon SE, Cargile CS. Quetiapine associated hyperglycemia and hypertriglyceridemia. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2002;41:495-6.
34. Jensen PS, Buitelaar J, Pandina GJ, Binder C, Haas M. Management of psychiatric disorders in children and adolescents with atypical antipsychotics. A systematic review of published clinical trials. *European Child and Adolescent Psychiatry* 2006;16:104-20.
35. Emul M, Asik A, Sen T. Hyperglycaemia in 11-year-old girl after quetiapine treatment. Letter to the Editor (Case report). *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2009;33:1568-9.
36. Adler CM, Fleck DE, Brecher M, Strakowski SM. Safety and tolerability of quetiapine in the treatment of acute mania in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 2007;100:S15-22.
37. Gupta S, Masand PS, Virk S, Schwartz T, Hameed A, Frank BL et al. Weight decline in patients switching from olanzapine to quetiapine. *Schizophrenia Research* 2004;70:57-62.
38. Perrella C, Carrus D, Costa E, Schifano F. Quetiapine for the treatment of borderline personality disorder; an open-label study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2007;31:158-63.
39. Bellino S, Pradiso E, Bogetto F. Efficacy and tolerability of quetiapine in the treatment of borderline personality disorder: a pilot study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2006;67:1042-6.
40. Villeneuve E, Lemelin S. Open-label study of atypical neuroleptic quetiapine for treatment of borderline personality disorder: impulsivity as main target. *Journal of Clinical Psychiatry* 2005;66:1298-303.
41. Van den Eynde F, Senturk V, Naudts K, Vogels C, Bernagie K, Thas O et al. Efficacy of Quetiapine for Impulsivity and Affective Symptoms in Borderline Personality Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2008;28:147-55.
42. Hilger E, Barnas C, Kasper S. Quetiapine in the treatment of borderline personality disorder. *European Neuropsychopharmacology* 2002;12(suppl 3):329.
43. Gruetter T, Friege L. Quetiapine in patients with borderline personality disorder and psychosis: a case series. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 2005;9:180-6.
44. Pakaslahti L, Keltikangas-Järvinen L. Types of aggressive behavior among aggressive-preferred, aggressive non-preferred, non-aggressive preferred and non-aggressive non-preferred 14-year-old adolescents. *Person Individ Diff* 1998;24:821-8.
45. Labellarte MJ, Ginsburg GS, Walkup JT, Riddle MA. The Treatment of Anxiety Disorders in Children and Adolescents. *Biological Psychiatry* 1999;46:1567-78.
46. McFee RB. ADHD and Adolescent Psychopharmacology. Letter to the editor. *Journal of adolescent health* 2001;28:255-6.
47. APA Working Group on Psychoactive Medications for Children and Adolescents. Report of the Working Group on Psychoactive Medications for Children and Adolescents. Psychopharmacological, psychosocial, and combined interventions for childhood disorders: Evidence base, contextual factors, and future directions. Washington, DC: American Psychological Association 2006.
48. de Leon J, Susce MT, Pan RM, Wedlund PJ, Orrego ML, Diaz FJ. A study of genetic (CYP2D6 and ABCB1) and environmental (drug inhibitors and inducers) variables that may influence plasma risperidone levels. *Pharmacopsychiatry* 2007;40:93-102.