

Farmakoterapija posttraumatskog stresnog poremećaja

Ninoslav Mimica, Suzana Uzun, Oliver Kozumplik, Vera Folnegović Šmalc

Klinika za opću i forenzičku psihijatriju i kliničku psihofiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Psihijatrijska bolnica Vrapče, Zagreb

SAŽETAK U farmakoterapiji posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP) lijekovi prvog izbora su oni iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SIPPS), ali i drugi serotonergički antidepressivi. No, u kliničkoj praksi i brojne druge skupine psihofarmaka pokazale su se korisnima. Tako, primjerice, antiadrenergički lijekovi mogu biti učinkoviti ako se primijene odmah po proživljenoj psihotraumi, kao prevencija kroničnog PTSP-a. Stabilizatori raspoloženja često su korisni u terapiji osoba s kroničnim PTSP-om, u kojih su impulzivno, agresivno ponašanje i neregularan afekt rezistentni na terapiju SIPPS-ima. Atipični antipsihotici mogu biti od velike pomoći u terapiji teško oboljelih, terapijski rezistentnih osoba, oboljelih od PTSP-a s dezorganiziranim ponašanjem i/ili s (komorbidnim) psihotičnim simptomima.

KLJUČNE RIJEČI farmakoterapija; inhibitori pohrane serotonina; posttraumatski stresni poremećaj

Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) tradicionalno se liječi psihoterapijom, no danas postoji sve više teoretskih spoznaja koje govore u prilog i medikamentoznog liječenja ovog poremećaja. U suvremenoj farmakoterapiji PTSP-a koriste se lijekovi iz sljedećih skupina: antidepressivi, stabilizatori raspoloženja, benzodiazepini, antipsihotici, antiadrenergi i dr. U tablici 1 prikazane su suvremene spoznaje o farmakoterapiji PTSP-a.¹ U jednom recentnom sistematskom preglednom radu, koji je obuhvatio 35 kratkotrajnih (do 14 tjedana) randomiziranih kliničkih studija farmakoterapije PTSP-a, a koji je uključivao 4597 sudionika, pokazalo se da je značajno veći broj bolesnika odgovorio na medikamentozni tretman (59,1%) nego na placebo (38,5%). Nadalje, težina simptoma PTSP-a bila je značajno smanjena u 17 kliničkih studija (2507 sudionika), a najveći klinički pokus koji je pokazao učinkovitost bio je onaj koji je uključivao selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SIPPS), uz napomenu da je kod istih uočena također i dugotrajna učinkovitost.² U tablici 2 prikazana je farmakoterapija PTSP-a s obzirom na ciljne simptome, a naveden je i raspon doza za pojedine medikamente.³

ANTIDEPRESIVI U TERAPIJI POSTTRAUMATSKOG STRESNOG POREMEĆAJA

Triciklički antidepressivi. Triciklički antidepressivi (TCA) i inhibitori monoamino oksidaze (MAO) bili su prvi antidepressivi koji su se koristili u liječenju oboljelih od PTSP-a. U kliničkim studijama s relativno malim

brojem sudionika imipramin je pokazao tek skromnu učinkovitost, a amitriptilin umjerenu učinkovitost u poboljšanju simptoma PTSP-a, dok dezipramin nije dokazao svoju učinkovitost. Danas se TCA ne koristi u velikoj mjeri u liječenju PTSP-a, u prvom redu zbog svojih antikolinergičnih nuspojava, tj. relativne kardiotoksičnosti u komparaciji sa SIPPS-ima i atipičnim antidepressivima.⁴

Inhibitori monoamino oksidaze. Fenelzin, ireverzibilni i neselektivni IMAO, pokazao je djelotvornost u ublažavanju simptoma PTSP-a, u malim randomiziranim studijama i u jednoj otvorenoj. S obzirom na svoja ograničenja (hipotenzija i rizik od hipertenzije ako se kombinira s određenom hranom ili lijekovima), ne spada u lijekove prvog izbora. No, u slučaju da lijekovi koji se u principu bolje podnose podbace u svojoj učinkovitosti, a bolesnik je suradljiv u smislu dijetalnih ograničenja, može se razmotriti njegova uporaba.⁵⁻⁷

Brofaromin, lijek koji selektivno inhibira i monoamino oksidazu tipa A (MAO-A) i serotonin nije dao očekivane rezultate.^{8,9} Moklobemid, reverzibilni i selektivni IMAO, je lijek koji je u principu sigurniji i bolje se tolerira, a dijetetski režim tijekom uzimanja nije potreban. Stoga ne čudi da je baš moklobemid lijek koji se najviše koristi između postojećih IMAO-a.^{10,11}

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina predstavljaju prvu liniju farmakološkog liječenja PTSP-a.¹²⁻¹⁵ Pozitivne kliničke studije sertralina, paroksetina, fluoksetina, fluvoksamina i citaloprama ustoličile su ovu skupinu lijekova u svakodnevnu kliničku praksu.¹⁶⁻²¹ Iako su

TABLICA 1. Farmakoterapija PTSP-a – suvremene spoznaje

Farmakoterapija prvog izbora
<ul style="list-style-type: none"> SIPPS <ul style="list-style-type: none"> dokazana učinkovitost, dobra podnošljivost, uzimanje jednom dnevno sertralin i paroksetin – odobreni od FDA ostali SIPPS-i: jednaka efikasnost Venlafaksin Mirtazapin
Farmakoterapija drugog izbora
<ul style="list-style-type: none"> Drugi antidepresivi <ul style="list-style-type: none"> TCA – pokazali skroman učinak u DSKS-u IMAO – učinkovitiji od TCA, poglavito glede terapije simptoma nametanja Drugi lijekovi <p>Opća opaska: kod neadekvatnog terapijskog odgovora na prvu liniju farmakoterapije; dodatna terapija specifičnih simptoma PTSP-a ili komorbidnih poremećaja</p> <ul style="list-style-type: none"> Prazosin – noćne more i dnevna nametanja Atipični antipsihotici – nekoliko studija pokazalo određeno poboljšanje Klonidin – određena efikasnost u otvorenim studijama Litij – poboljšanje u simptomima nametanja i u iritabilnosti u otvorenoj studiji Antikonvulzivi (karbamazepin, valproat, lamotrigin, tiagabin, topiramat, levetiracetam, dilantin) – većina otvorenih pokusa pokazala određenu efikasnost Buspiron – efikasnost u otvorenom pokusu Trijodtironin – poboljšanje u maloj otvorenoj studiji; mogući antidepresivni učinak Trazodon, benzodiazepini, difenhidramin – poremećaj spavanja

DSKS = dvostruko slijepa klinička studija; FDA = Food and Drug Administration; IMAO = inhibitori monoamino oksidaze; PTSP = posttraumatski stresni poremećaj; SIPPS = selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina; TCA = triciklički antidepresivi

Modificirano prema: Hollander & Simeon, 2008.

samo sertralin i paroksetin odobreni u ovoj indikaciji od strane Američke udruge za hranu i lijekove (FDA), opće je prihvaćeno mišljenje da i drugi lijekovi iz ove skupine imaju sličnu efikasnost i sigurnost, te se stoga i koriste u svakodnevnoj kliničkoj praksi.^{22,23} Lijekovi iz ove skupine povoljno djeluju na sljedeće simptome: bijes, suicidalne pokušaje, depresivno raspoloženje, simptome panike, prisilne misli, te ponašanje povezano sa zloporabom i/ili ovisnošću o alkoholu i psihoaktivnim tvarima.²⁴ U tablici 3 navedeni su lijekovi prvog izbora za farmakoterapiju PTSP-a i raspon uobičajenih dnevnih doza.^{25,26}

Drugi antidepresivi. Drugi, noviji serotoninergički antidepresivi, kao što su venlafaksin i mirtazapin, također se u zadnje vrijeme spominju kao lijekovi prve linije u liječenju PTSP-a.^{27,28} Za uobičajene doze vidi tablicu 3.

STABILIZATORI RASPOLOŽENJA

Stabilizatori raspoloženja koji su korišteni u kliničkim studijama PTSP-a su sljedeći: karbamazepin, valproat, topiramat, lamotrigin, gabapentin i litij.²⁹⁻³¹ U malom otvorenom pokusu karbamazepin se pokazao djelotvoran u tretmanu noćnih mora, ponovnog proživljavanja,

TABLICA 2. Farmakoterapija simptoma PTSP-a

Simptomi	Lijek	Dnevna doza (mg)
Preterana pobuđenost	klonidin	0,1 – 0,6
	propranolol	40 – 240
	klonazepam	1 – 6
	lorazepam	1 – 8
	TCA	50 – 300
	litij	300 – 1500
Ponovno proživljavanje	TCA	50 – 300
	fenelzin	30 – 60
	stabilizator raspoloženja	
	antipsihotik	
Izbjegavanje	valproat	300 – 1500
	TCA	50 – 300
Disforija/ Otupjelost	fluoksetin	20 – 80
	sertralin	50 – 200
Razdražljivost	stabilizator raspoloženja	
	propranolol	40 – 240
	klonidin	0,1 – 0,6
	TCA	50 – 300
Agresivnost	stabilizator raspoloženja	
Agitacija	lorazepam	1 – 8
	haloperidol	2 – 20
Anksioznost	klonazepam	1 – 4
	alprazolam	1 – 4
	buspiron	15 – 60
Nesanica	flurazepam	30
	temazepam	30
	zolpidem	5 – 10
Psihoteični simptomi	risperidon	1 – 8
	olanzapin	5 – 20
	kvetiapin	50 – 800
	haloperidol	1,5 – 20

mg = miligram; PTSP = posttraumatski stresni poremećaj

Modificirano prema Foa i sur., 1999.

nja, pobuđenosti, impulzivnosti i nasilnog ponašanja. Valproat se pokazao djelotvoran u tretmanu izbjegavanja, otupjelosti i pobuđenosti, kod vijetnamskih veterana. Topiramat je bio učinkovit kod redukcije simptoma PTSP-a, uključujući i noćne more, kod 35 kroničnih bolesnika refrakternih na prethodnu terapiju. Lamotri-

TABLICA 3. Farmakoterapija prvog izbora i uobičajene doze kod PTSP-a

Lijek	Dnevna doza (mg)
SIPPS	
• citalopram	20 – 60
• fluoksetin	20 – 60
• fluvoksamin	50 – 300
• paroksetin	20 – 60
• sertralin	50 – 200
Drugi antidepresivi	
• mirtazapin	15 – 45
• venlafaksin	37,5 – 375

mg = miligram; PTSP = posttraumatski stresni poremećaj; SIPPS = selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

gin je pokazao obećavajuće rezultate, no uzorak je bio mali. Gabapentin se pokazao koristan kao adjuvantna terapija poremećaja spavanja u ovih bolesnika, smanjujući učestalost noćnih mora. Dvije kliničke studije litija u terapiji oboljelih od PTSP-a pokazale su poboljšanje simptoma pobuđenosti, a augmentacija litijem pokazala se korisnom kod rezistentne ljutnje i iritabilnosti.³²

ANTIADRENERGIČKI LIJEKOVI

Propranolol, neselektivni beta-adrenergički blokator, koji prolazi krvno-moždanu barijeru, pokazao se djelotvornim u tretmanu ponovnog prisjećanja i pobuđenosti. Dvije kliničke studije su pokazale da može biti posebno koristan ako se primijeni u prvih nekoliko sati nakon proživljene psihotraume. Stoga se smatra da propranolol može biti koristan u ranoj intervenciji traumatiziranih osoba te da može prevenirati razvoj kroničnog PTSP-a.³³

Pokazalo se da klonidin, koji je alfa₂ agonist, smanjuje impulzivno ponašanje i nametajuće simptome, djelotvoran je u ublažavanju noćnih mora, ponovnog prisjećanja, hipervigilnosti, nesanice, reakcije iznenađenja i bijesa, te poboljšanju raspoloženja i koncentracije.³⁴

Prazosin je alfa₁ antagonist postsinaptičkih receptora, koji je pokazao značajno poboljšanje u sveukupnoj kvaliteti spavanja kod oboljelih od PTSP-a, te povoljno utjecao na noćne more, uz utjecaj na simptome ponovnog proživljavanja, izbjegavanja, otupjelosti i pobuđenosti.^{35,36}

BENZODIAZEPINI

Kod primjene benzodiazepina u tretmanu oboljelih od PTSP-a treba biti oprezan. Anamneza alkoholizma, abuzusa sedativa ili benzodiazepina predstavlja kontraindikaciju za uporabu ovih lijekova. S druge strane, adekvatna primjena benzodiazepina tijekom akutne

stresne reakcije, može smanjiti vjerojatnost neprimjerene konzumacije alkohola nakon proživljene traume. Rezultati kliničkih studija u oboljelih od PTSP-a ukazali su da alprazolam može ublažiti nesanicu, anksioznost i iritabilnost, a klonazepam je pokazao djelotvornost u smanjenju simptoma nesanice, noćnih mora i paničnih ataka.^{37,38}

ANTIPSIHOTICI

Zadnjih desetak godina bilježi se pojačani interes za primjenu atipičnih antipsihotika u liječenju osoba s kroničnim rezistentnim PTSP-om. Atipični antipsihotici često se prepisuju oboljelima od PTSP-a s dezorganiziranim ponašanjem i izraženim disocijativnim simptomima, ili pak onima koji manifestiraju eksplozivno, agresivno ponašanje. Manje kliničke studije pokazale su da risperidon, kao adjuvantna terapija, može imati povoljan utjecaj na simptome nametanja, iritabilnosti, ponovnog proživljavanja i na sveukupnu težinu bolesti. Otvorena klinička studija olanzapina provedena u američkih veterana oboljelih od PTSP-a, pokazala je učinkovitost u sva tri klastera simptoma, tj. redukciju ukupnih simptoma od 30%. Druga studija pokazala je da olanzapin, kao adjuvantna terapija PTSP-a, može biti koristan kod pridružene depresije i poremećaja spavanja koji prethodno nisu dobro reagirali na terapiju SIPPS-ima. Pokazalo se da kvetiapin, koji ima povoljniji profil nuspojava što se tiče porasta tjelesne težine i metaboličkog sindroma, u malim dozama također može biti uspješna adjuvantna terapija oboljelih od PTSP-a.³⁹⁻⁴⁰

Još uvijek nedostaju velike kontrolirane kliničke studije koje bi nedvojbeno mogle utvrditi učinkovitost atipičnih antipsihotika u liječenju terapijski rezistentnih osoba oboljelih od PTSP-a.

ZAKLJUČAK

Uzimajući u obzir velike multicentrične kontrolirane kliničke studije, lijekovi prvog izbora kod osoba oboljelih od PTSP-a su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS). U kliničkoj praksi brojne skupine psihofarmaka pokazale su se korisnima. Tako, antiadrenergički lijekovi mogu biti učinkoviti ako se primijene odmah nakon proživljene psihotraume, kao prevencija kroničnog PTSP-a. Stabilizatori raspoloženja često su korisni u terapiji osoba s kroničnim PTSP-om, gdje su impulzivno, agresivno ponašanje i nereguliran afekt rezistentni na terapiju SIPPS-ima. Atipični antipsihotici mogu biti od velike pomoći u terapiji teških terapijski rezistentnih osoba oboljelih od PTSP-a s dezorganiziranim ponašanjem i/ili s (komorbidnim) psihotičnim simptomima.

Pharmacotherapy of posttraumatic stress disorder

SUMMARY Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are the medications of first choice for the treatment of post-traumatic stress disorder (PTSD), as well as other serotonergic antidepressants. However, in everyday clinical practice, various other groups of psychotherapeutic drugs are also useful. For example, antiadrenergic agents may be effective if given early after psychological trauma and useful as a secondary prevention for chronic PTSD. Mood stabilizers are frequently useful in the treatment of patients with chronic PTSD, impulsive, aggressive behaviour and affect-regulation problems who do not respond to first-line treatment with SSRIs. Atypical antipsychotics may be of great value in the therapy of severe, treatment-refractory cases of PTSD with disorganized behaviour and/or (comorbid) psychotic symptoms.

KEY WORDS drug therapy; serotonin uptake inhibitors; stress disorder, post-traumatic

LITERATURA

- Hollander E, Simeon D. Anxiety disorders. In: Hales RE, Yudofsky SC, Gabbard GO, eds. The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychiatry. 5th ed. Washington: American Psychiatric Publishing, Inc., 2008:505-607.
- Stein DJ, Ipser JC, Seedat S. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). Cochrane Database Syst Rev 2006;(1):CD002795. DOI: 10.1002/14651858.CD002795.pub2.
- Foa EB, Davidson JRT, Frances A. The expert consensus guideline series: treatment of posttraumatic stress disorder. J Clin Psychiatry 1999;60(Suppl 16):1-77.
- Marmar CR, Spiegel D. Posttraumatic stress disorder and acute stress disorder. In: Gabbard GO, ed. Gabbard's Treatments of Psychiatric Disorders. 4th ed. Washington: American Psychiatric Publishing, Inc., 2007:517-36.
- Makarić G, Folnegović Šmalc V. Psihofarmakološko liječenje PTSP-a. U: Kocijan Hercigonja D, Folnegović Šmalc V, Ivezic S, ur. Seminar: Dijagnostički i terapijski algoritam posttraumatskog stresnog poremećaja. Zagreb, 17. prosinca, 1999. Nacionalni centar za psihotraumu i Hrvatski liječnički zbor - Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju. Priručnik za praćenje seminara 1999, str. 62-77.
- Marshall RD, Rothbaum B. Posttraumatic stress disorder and acute stress disorder. In: Stein DJ, ed. Clinical Manual of Anxiety Disorders. Washington: American Psychiatric Publishing, Inc., 2004:119-46.
- Maxmen JS, Ward NG, Kilgus M, eds. Essential Psychopathology & Its Treatment. 3rd ed. New York: W. W. Norton & Company, 2009:403-11.
- Nutt DJ, Ballenger JC. Anxiety Disorders. Malden: Blackwell Science, 2003.
- Sadock BJ, Sadock JA. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry - Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry, 10th ed.. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins 2007:612-22.
- Folnegović-Šmalc V, Gošev M, Mimica N, Makarić G, Folnegović Z. Moclobemide in treating patients with post-traumatic stress disorder. Eur Neuropsychopharmacol 1994;4(3 - special issue):344-5.
- Uzun S, Kozumplik O, Folnegović-Šmalc V, Mimica N, Rigler-Kunović R. Moklobemid u terapiji bolesnika s posttraumatskim stresnim poremećajem. Psychiatr Danub 2003;15(Suppl 1):S203.
- Stein DJ, Seedat S, van der Linden G, Kaminer D. Pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder. In: Nutt D, Davidson JRT, Zohar J, eds. Post-Traumatic Stress Disorder - Diagnosis, Management and Treatment. London: Martin Dunitz Ltd, 2000:131-46.
- Štrkalj Ivezic S, ur. Dijagnostičke i terapijske smjernice (algoritam): Anksiozni poremećaji. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor, 2003.
- Nutt D, Ballenger J, ed. Anxiety disorders - Generalized anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder and post-traumatic stress disorder. 2nd ed.. Skodsborg: Lundbeck Institute & Blackwell Publishing, 2007:143-212.
- Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. Manual of Clinical Psychopharmacology. 6th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing, Inc., 2007.
- Folnegović-Šmalc V, Folnegović Z, Kocijan D, Kozarić D, Makarić G, Mimica N. Fluoxetine in therapy of persons with PTSD. Eur Neuropsychopharmacol 1995;5(3 - special issue):312.
- Folnegović-Šmalc V, Folnegović Z, Kozarić-Kovačić D, Makarić G, Mimica N. The treatment of acute posttraumatic stress disorder with fluoxetine. Eur Neuropsychopharmacol 1996;6(Suppl 1):24-5.
- Folnegović-Šmalc V, Folnegović Z, Henigsberg N, Jernej B, Makarić G, Mimica N. Efficacy of fluoxetine in PTSD patients. Biol Psychiatry 1997;42(15):325.
- Davidson JRT, Connor KM. Serotonin and serotonergic drugs in post-traumatic stress disorder. In: Montgomery SA, den Boer JA, eds. SSRIs in Depression and Anxiety. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons, 2001:175-91.
- Jakovljević M. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina u suvremenoj psihijatriji i medicini. Zagreb: Pro mente d.o.o., 2006.
- Mimica N, Makarić G, Folnegović-Šmalc V, Kozarić-Kovačić D. Prozac (fluoxetine) u terapiji PTSD-a. Prvi hrvatski psihijatrijski kongres, Split, Hrvatska, 21.-24. rujna 1994. U: Mimica N, Jukić V, ur. Knjiga postera stručnjaka Psihijatrijske bolnice Vrapče 1978.-2006. Zagreb: Psihijatrijska bolnica Vrapče, 2006:232-3.
- Mimica N, Uzun S, Folnegović-Šmalc V, Markan-Šošić V, Ljubin T. Sertraline: a novel antidepressant with broad treatment spectrum. Period Biol 2001; 103:301-8.
- Mimica N, Vilibić M, Uzun S, Makarić G, Henigsberg N, Markan-Šošić V, Folnegović-Šmalc V. Sertraline in the treatment of posttraumatic stress disorder. Psychiatr Danub 2001;13:116.
- Montgomery SA, den Boer JA, eds. SSRIs in Depression and Anxiety. Chichester: John Wiley & sons, 2001.
- Bazire S. Psychotropic Drug Directory 2000: The professionals' pocket handbook & aide memoire. Dintton: Quay Books, 2000.
- Andreasen NC, Black DW. Introductory Textbook of Psychiatry. 4th ed. Washington: American Psychiatric Publishing, Inc., 2006:193-7.
- Dodig G. Anksiozna stanja i antidepresivi. Medicus 2002;11(2):161-3.
- Lieberman JA, Tasman A. Handbook of Psychiatric Drugs. Chichester: John Wiley & Sons, 2006.
- Hotujac Lj, ur. Prepoznavanje i liječenje depresije i anksioznih poremećaja - uloga liječnika primarne zdravstvene zaštite. Zagreb: Belupo d.d., 2003.
- Kozarić-Kovačić D, Kovačić Z, Rukavina L. Posttraumatski stresni poremećaj. Medix 2007;13(71): 102-6.
- Semple D, Smyth R. Oxford Handbook of Psychiatry. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2009: 350-3.
- Taylor D, Paton C, Kapur S. The South London and Maudsley NHS Foundation Trust & Oxleas NHS Foundation Trust Prescribing Guidelines. 10th ed. London: Informa healthcare, 2009.
- Stahl SM. Essential Psychopharmacology: The Prescriber's Guide. Cambridge: Cambridge University Press, 2005.
- Pedersen V. Psychotropics 2002/2003. Allerod: Lundbeck Institute, 2003.
- Shiloh R, Nutt D, Weizman A. Atlas of Psychiatric Pharmacotherapy. London: Martin Dunitz, 2000.
- Psychotropic Prescribing Guide 2001. 4th ed. Montvale: Medical Economics Company, Inc., 2001.
- Jakovljević M, Lacković Z i sur. Benzodiazepini u suvremenoj medicini. Zagreb: Medicinska naklada, 2001.
- Mimica N, Folnegović-Šmalc V, Uzun S, Rušinić M. Benzodiazepini: za i protiv. Medicus 2002; 11(2):183-8.
- Uzun S, Kozumplik O, Mimica N, Folnegović-Šmalc V. Nuspojave psihofarmaka. Zagreb: Medicinska naklada i Psihijatrijska bolnica Vrapče, 2005.
- Folnegović-Šmalc V, Henigsberg N, Kocijan-Hercigonja D, Makarić G, Mimica N, Uzun S. Pedeset godina psihofarmakoterapije. Lijec Vjesn 2002;124 (11-12):378-9.
- Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj. 53. izd. Zagreb: Udruga poslodavaca u zdravstvu, 2010.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Doc. dr. sc. Ninoslav Mimica, prim. dr. med.
Psihijatrijska bolnica Vrapče
Bolnička cesta 32, 10090 Zagreb
E-mail: ninoslav.mimica@bolnica-vrapce.hr
Telefon: +385 1 3780 678