

Najčešće pogreške pri propisivanju psihofarmaka

Ivanović, Marija

Professional thesis / Završni specijalistički

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:158368>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Marija Ivanović

NAJČEŠĆE POGREŠKE PRI PROPISIVANJU PSIHOFARMAKA

Specijalistički rad

Zagreb, 2022.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Marija Ivanović

NAJČEŠĆE POGREŠKE PRI PROPISIVANJU PSIHOFARMAKA

Specijalistički rad

Zagreb, 2022.

Poslijediplomski specijalistički studij: Klinička farmacija

Mentor rada: doc.dr.sc. Miroslav Herceg, prim.dr.med.spec.psihijatar, subspec.biologijske i forenzičke psihijatrije

Specijalistički rad obranjen je dana 6. prosinca 2022. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu u Zagrebu pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Petra Turčić
2. doc. dr. sc. Miroslav Herceg
3. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca

Rad ima 66 listova.

Predgovor

Rad je izrađen na Farmaceutsko – biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu Poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija pod stručnim vodstvom doc.dr.sc. Miroslava Hercega, prim.dr.med.spec. psihijatra, subspec. biologijske i forenzičke psihijatrije.

Zahvaljujem mentoru doc.dr.sc. Miroslavu Hercegu, prim.dr.medspec.psihijatru, subspec. biologijske i forenzičke psihijatrije na savjetima, stručnom vodstvu i pomoći tijekom izrade ovog specijalističkog rada.

SAŽETAK RADA

Cilj istraživanja: Cilj je ovog specijalističkog rada utvrditi prirodu, učestalost i potencijalnu ozbiljnost pogrešaka pri propisivanju psihofarmaka te ostalih medikacijskih pogrešaka u psihijatriji. Predmet je rada i uloga farmaceuta u multidisciplinarnom bolničkom timu te njegova važnost u detekciji i sprječavanju daljnjih pogrešaka tog tipa.

Materijali i metode: U svrhu istraživanja za potrebe ovog specijalističkog rada napravljen je sustavni pregled relevantnih knjiga i psihijatrijskih priručnika, znanstvene i stručne literature, publikacija stručnih institucija, bibliografskih baza podataka (Pubmed) te mrežnih stranica s bazama lijekova (HALMED).

Rezultati: Uočena je problematika medikacijskih pogrešaka kao učestao i važan problem koji zahvaća do 4 % stacionarnih pacijenata, a u zadnjih nekoliko godina tom se broju bilježi i porast. One pridonose povećanom morbiditetu i mortalitetu, a i produljuju vrijeme hospitalizacije pacijenata. Čak 25 % sveukupnih parničnih postupaka u medicinskoj praksi uzrokovano je medikacijskim pogreškama.

Zaključak: Zbog prevencije medikacijskih pogrešaka kao dijela medicinskih pogrešaka, preporučuje se uzimanje detaljne anamneze pacijenta, individualan pristup svakom bolesniku, uključivanje cijelog multidisciplinarnog tima u donošenju odluke o propisivanju lijeka te implementacija sustava nadzora koji bi povećao sigurnost primjene lijekova kao i sustava izvješćivanja o medicinskim pogreškama koje su se dogodile.

SUMMARY

Research objectives: The aim of this paper is to determine the nature, frequency and potential severity of errors in prescribing psychopharmaceuticals and other medication errors in psychiatry. The focus is also on the role of the pharmacist in a multidisciplinary hospital team and their importance in detection and prevention of such errors in the future.

Material and methods: For the purpose of researching for this paper, a systematic review was made of relevant books and psychiatric manuals, scientific and professional literature, publications of professional institutions, bibliographic databases (Pubmed) and web pages with drug databases (HALMED).

Results: Medication error has been found to be a frequent and crucial problem that affects up to 4% inpatients, and in the last few years their number has increased. Medication errors contribute to increased morbidity and mortality, as well as prolong the hospitalization time of patients. As much as 25% of all civil procedures in medical practice are initiated because of medication errors.

Conclusion: In order to prevent medication errors in the scope of medical errors, it is recommended to take a detailed medical history of every patient, approach patient individually, make sure the entire multidisciplinary team is involved in decision-making regarding drug prescription, and implement a monitoring system to increase the safe use of medication as well as a reporting system for medical errors that have already occurred.

SADRŽAJ

SAŽETAK RADA	II
SUMMARY	III
SADRŽAJ	IV
1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
1.1. MEDIKACIJSKE POGREŠKE	1
1.1.1. Klasifikacija medikacijskih pogrešaka	2
1.1.2. Uzroci medikacijskih pogrešaka.....	3
1.1.3. Sprječavanje medikacijskih pogrešaka	4
1.1.4. Incidencija medikacijskih pogrešaka.....	6
1.2. LIJEČENJE IZVAN ODOBRENIH INDIKACIJA.....	7
1.3. PSIHOFARMACI	9
1.3.1. Antiepileptici	9
1.3.2. Antiparkinsonici	11
1.3.3. Psiholeptici	12
1.3.4. Psihoanaleptici.....	14
1.3.5. Ostali lijekovi koji djeluju na SŽS, uključujući parasimpatomimetike	18
1.3.6. Stabilizatori raspoloženja	21
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	22
3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI.....	23
3.1. POGREŠKE PRI PROPISIVANJU PSIHOFARMAKA.....	23
3.1.1. Pogreška kod odlučivanja o propisivanju lijeka	23
3.1.2. Pogreška u procesu pisanja recepta	24
3.2. OFF LABEL PROPISIVANJE U PSIHIJATRIJI.....	25
3.3. ULOGA FARMACEUTA U SMANJIVANJU POGREŠAKA PRI PROPISIVANJU PSIHOFARMAKA	26
4. RASPRAVA.....	28
4.1. POGREŠKE PRI PROPISIVANJU ANTIPSIHOTIKA.....	28
4.2. POGREŠKE PRI PROPISIVANJU ANKSIOLITIKA, SEDATIVA I HIPNOTIKA	34
4.3. POGREŠKE PRI PROPISIVANJU ANTIDEPRESIVA.....	36
4.4. POGREŠKE PRI PROPISIVANJU STABILIZATORA RASPOLOŽENJA	40
5. ZAKLJUČAK	43

6.	LITERATURA.....	46
7.	POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA	56
8.	ŽIVOTOPIS	58

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. MEDIKACIJSKE POGREŠKE

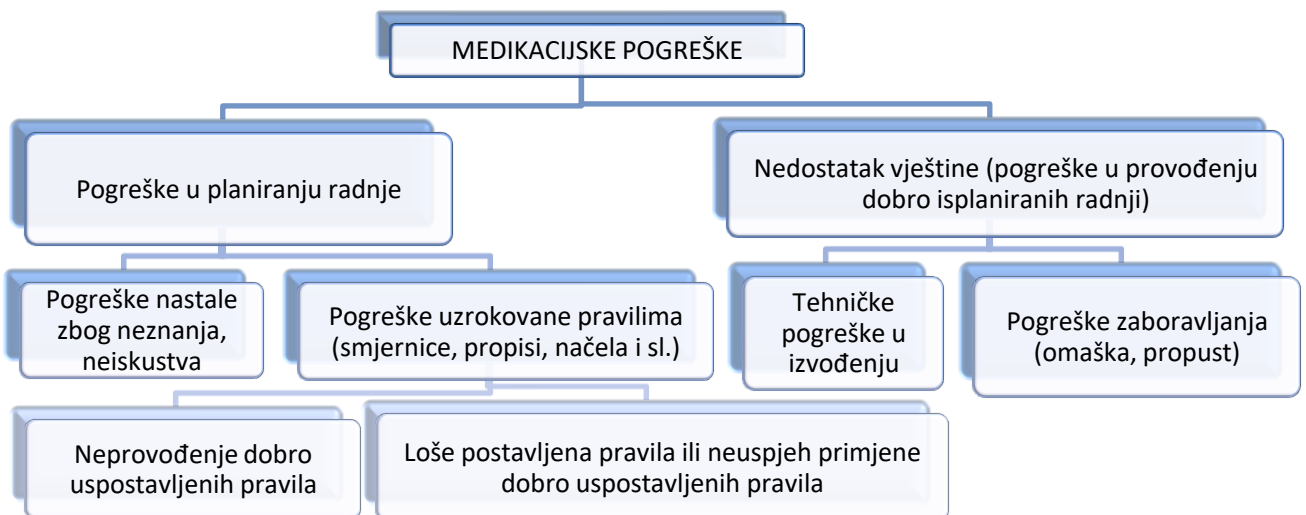
Široka definicija medikacijske pogreške označava pogrešku u liječenju lijekovima nastalu zbog propusta u jednom od koraka medikacijskog ciklusa koji uključuju propisivanje, pripremu, izdavanje i primjenu lijeka, neovisno o tome je li takva pogreška uzrokovala štetnu posljedicu ili ne (1). Najčešće se ipak definira kao neželjena i štetna posljedica liječenja lijekovima (2). One u većem broju slučajeva prolaze nezapaženo, bez većeg kliničkog značaja, dok manji dio uzrokuje ozbiljne posljedice po zdravlje bolesnika ili završe fatalno. Medikacijske pogreške kao takve se svrstavaju u široku skupinu medicinskih pogrešaka, a uzrokovane su nenamjernim i neželjenim radnjama koje se mogu spriječiti i upravo zbog toga je važno poduzeti sve potrebne radnje i mjere kako se njihov broj smanjio (3).

U SAD-u Agencija za hranu i lijekove (FDA) godišnje zaprimi više od 100.000 slučajeva prijave povezanih s medikacijskim pogreškama. Primjeri ozbiljnijih posljedica uzrokovanih takvom vrstom pogrešaka mogu biti: urođene mane, invaliditet, hospitalizacija bolesnika, po život prijeteće situacije i smrt (4).

Razlozi nastanka medikacijskih pogrešaka mogu biti različiti, a uključuju nepostojanje standarda, izostanak sustava nadzora pacijenata i ishoda, izostanak sustava izvješćivanja o pogreškama, neznanje, neiskustvo, kao i pogrešno skladištenje lijeka. Medikacijske pogreške se najčešće odnose na propuste medicinskog osoblja, a tek manjim dijelom nastaju propustom bolesnika (5). Propusti medicinskog osoblja mogu uključivati propuste nastale tijekom procesa obrade bolesnika, uzimanja anamneze, dijagnostičkih i farmakoterapijskih postupaka. Također, mogu nastati i kao posljedica nedovoljno jasnog opremanja preparata za tržište, sličnosti u ambalaži, nazivu, označavanju koncentracije lijeka i sl (6).

1.1.1. Klasifikacija medikacijskih pogrešaka

Klasifikacija medikacijskih pogrešaka nam na najbolji način pomaže razumjeti kako one nastaju i, što je najvažnije, kako ih se može spriječiti. Sustavnim pregledom radova utvrđeno je da postoje različite podjele medikacijskih pogrešaka (7). Klasifikacije mogu biti modalne, kontekstualne i psihološke. Modalna klasifikacija uključuje načine na koje je došlo do pogreške (primjerice, propust, zamjena, ponavljanje). Kontekstualna podjela se odnosi na specifično vrijeme, mjesto, lijekove i ljude koji su uključeni u određeni proces. Klasifikacija koja se temelji na psihološkoj teoriji objašnjava događaje koncentrirajući se na ljudske, a ne sistemske izvore pogrešaka te ih dijeli na pogreške temeljene na neznanju i neiskustvu i takozvane „pogreške vještine“ koje nisu nastale kao rezultat neznanja, već lapsusa, omaške ili tehničkih pogrešaka (8).



Slika 1. Klasifikacija medikacijskih pogrešaka temeljena na psihološkom pristupu (preuzeto iz Aronson, J.K. Medication errors: definitions and classification. British Journal of Clinical Pharmacology, 2009; 67: 599-604.)

Temeljna podjela medikacijskih pogrešaka je ona koja ih dijeli na aktivne (s obzirom na vrijeme u medikacijskom ciklusu u kojem nastaju) i latentne, koje nastaju na razini pripreme i opremanja preparata za tržište.

Medikacijske pogreške prema stadiju u medikacijskom ciklusu u kojem su nastale:

- pogreška u propisivanju – odnosi se na pogrešku u odluci odabira lijeka (ovisno o dozi, količini, indikaciji, kontraindikaciji, interakcijama, obliku, nuspojavama), ali i samom procesu pisanja (rukopis, lapsus, informatiziran krivi odabir lijeka između više ponuđenih);
- pogreška u pripremi lijeka – do pogreške dolazi kada se bolesniku daje krivi lijek u odnosu na propisani (doza, količina, oblik, slični nazivi lijekova), kao i u situacijama kada se lijek primjenjuje na krivom bolesniku; odnosi se i na primjenu lijeka kojem je istekao rok valjanosti ili je došlo do promjene stabilnosti lijeka uslijed pogrešnog skladištenja te na neispravnu pripremu ili izradu lijeka;
- pogreška u primjeni lijeka – obuhvaća propuštenu dozu lijeka, neprikladno vrijeme uzimanja lijeka (pogrešni intervali), nesuradljivost bolesnika u odnosu na upute liječnika ili ljekarnika, samoliječenje;
- pogreška nadzora – propust kontrole propisane terapije u svrhu uočavanja pogreške propisivanja; (5)

1.1.2. Uzroci medikacijskih pogrešaka

Uzroci medikacijskih pogrešaka su višestruki te je od velike važnosti ne usmjeravati fokus na pojedinca, zdravstvenog radnika koji je direktno povezan s određenim događajem, a istovremeno zanemariti ostale čimbenike kao što su propisivanje, priprema lijeka, sam pacijent, farmaceutska industrija, proizvodnja lijeka, regulatorne agencije, administracija, upravljanje zdravstvenom ustanovom i sl. Kada nastupi takav događaj pitanje ne smije biti tko je pogriješio, nego što je pošlo po krivome, kako i koji su uzroci tome (9).

Različiti autori predlažu različite kategorizacije podjele uzroka medikacijskih pogrešaka, a najčešće su to:

- izostanak dobre komunikacije – odnosi se na faktore kao što su nečitak rukopis na preskripcijama koji može uzrokovati zamjenu lijekova sličnog naziva, netočno doziranje, način primjene ili netočnu učestalost primjene lijeka; često su prijavljivane pogreške zbog

pogrešno napisane ili pročitane decimalne točke te u takvim primjerima dolazi do predoziranja ili hipodoziranja bolesnika; medikacijskim pogreškama doprinose i propusti u standardizaciji skraćenica koje imaju višestruko značenje te može doći do pogrešnog tumačenja; dvosmislene i nejasno napisane preskripcije su također opisane kao uzrok pogrešne primjene lijeka;

- manjkav sustav raspodjele lijekova u bolnicama – sustav raspodjele jedinične terapije koji se odnosi na izdavanje lijekova individualno prilagođenih pojedinom pacijentu značajno doprinosi smanjenju pogrešaka; farmaceut nadzire propisanu terapiju, ispravnost i prikladnost odabira farmaceutskog oblika lijeka, doze, provjerava mogućnost nastanka klinički značajnih interakcija lijekova; tek nakon takvog nadzora se pristupa pripremi lijeka koji se dostavlja na odjel gdje medicinske sestre nadziru njihovu primjenu; sustav dvostrukog nadzora nad terapijom dokazano smanjuje pojavljivanje medikacijskih pogrešaka i povećava vjerojatnost otkrivanja istih;
- pogrešan izračun doze – neke studije su pokazale da se pogreške u preračunavanju doze najčešće odnose na pedijatrijske slučajeve te mogu biti vrlo opasne;
- pogreške vezane uz lijek – vrlo slična označavanja lijekova, njihova pakiranja, nazivi, doze i količine doprinose mogućnosti pogrešnog davanja terapije;
- manjak edukacije bolesnika – bolesnik koji je pravilno i dovoljno educiran o svojoj terapiji, o tome kako se ona primjenjuje, kako izgleda, za što služi, uvelike doprinosi smanjenju rizika medikacijskih pogrešaka; (8)

1.1.3. Sprječavanje medikacijskih pogrešaka

Svaka osoba uključena u bilo koju od faza medikacijskog ciklusa, od propisivača lijeka do bolesnika, ima dužnost poduzeti sve moguće korake kako bi se spriječila mogućnost pogreške. (10)

Pogreške na razini propisivanja lijeka

Propisivač, prije donošenja odluke o vrsti lijeka koji će propisati, mora imati potpune informacije o pacijentu kako bi se izbjegli neželjeni događaji. Potrebni su mu detaljni podatci o bolesniku, njegova

povijest bolesti, dob, tjelesna težina, laboratorijski nalazi, informacija o svim lijekovima koje trenutno koristi uključujući i OTC pripravke, dodatke prehrani i homeopatiji, podatci o alergijama, prehrambenim navikama te osobna i obiteljska anamneza.

Nakon što donese odluku o lijeku, propisivač dodatnu pozornost usmjerava na propisivanje lijeka, a usmene narudžbe i prenošenje informacija o njihovoj upotrebi treba u potpunosti odbaciti. Svaka narudžba bi, bez iznimke, trebala sadržavati sljedeće elemente:

- ime i prezime bolesnika čitko napisano (po mogućnosti računalno)
- specifični podatci bolesnika (alergije, dob, tjelesna težina)
- generički naziv lijeka, a u slučaju da postoji lijek sličnog naziva može se nadodati i zaštićeni
- jačina i količina lijeka treba biti izražena metričkim sustavom uz korištenje standardnih kratica
- potpuno jasnu uputu za primjenu koja uključuje način primjene, interval doziranja i duljinu trajanja terapije; (10)

Pogreške na razini raspodjele lijekova

Pogreške na razini raspodjele lijekova se odnose na zdravstvene djelatnike koji raspodjeljuju lijekove (ljekarnik ili drugi zdravstveni djelatnik). Najčešće su tu radi o mehaničkim pogreškama kao što su raspodjela pogrešnog lijeka, pogrešne doze, pogrešnog oblika lijeka, krivog preračunavanja doze i sl. Rjeđe je ipak riječ o pogreškama propusta, kao što su propust savjetovanja bolesnika, propust provjere interakcije lijekova.

U prevenciji ovakvih vrsta pogrešaka najznačajniju ulogu imaju upravo farmaceuti koji bi mogli spriječiti mnoga štetna djelovanja lijekova kroz kompjuterizirani sustav koji im omogućuje uvid u bolesnikovu povijest bolesti, provjeru terapije (doza, interval doziranja, dupliciranje terapije), interakcije s drugim lijekovima ili hranom. (11)

Pogreške na razini izdavanja lijekova

Pogreške na razini izdavanja lijekova se odnose na nesklad između lijeka kojeg je propisivač propisao u odnosu na onaj kojeg je bolesnik primio (pravi lijek, prava doza, pravi pacijent, pravilan način i

vrijeme primjene). Između ostalog, takvim pogreškama doprinose i neprikladni uvjeti u kojima se radi kao što su buka, ometanje, prekidi u radu, loše osvjetljenje i sl.

Sustav raspodjele jedinične terapije individualno prilagođene pojedinom pacijentu ujedno označava i sustav dvostruke provjere, a idealan je zbog smanjivanja mogućnosti nastanka medikacijskih pogrešaka u fazi izdavanja lijekova u bolničkim sustavima. Na taj način ne dozi do stvaranja zaliha lijekova na odjelima jer su oni pripremljeni u ljekarni za svakog bolesnika posebno, prikladno jedinično pakirani i označeni. (10)

Praćenje bolesnika

Praćenje bolesnika, njegovih vitalnih funkcija, stanja svijesti i subjektivnog dojma ne smije se zanemariti nakon uvođenja lijeka. Laboratorijski nalazi, između ostalog, mogu ukazati i na nedjelotvornost pojedinog lijeka i potrebu zamjene za drugi, učinkovitiji lijek. Određivanje koncentracije lijeka u krvi kod lijekova male terapijske širine od iznimnog je značaja za izbjegavanje medikacijskih pogrešaka. (11)

1.1.4. Incidencija medikacijskih pogrešaka

Stopa incidencije medikacijskih pogrešaka varira i teško se može utvrditi zbog različitih metoda provođenja studija, načina definiranja i klasifikacije. Nakon što je US Institute of medicine objavio svoje izvješće *To Err is Human*, povećao se fokus na poboljšanje sigurnosti zdravstvene zaštite. Medicinske pogreške u SAD-u godišnje usmrćuju do 98.000 ljudi. Tako velik broj ipak prolazi ispod radara javnosti iako smrtnost zbog medicinskih pogrešaka nadilazi onu do koje dolazi zbog automobilskih nesreća, raka dojke ili AIDS-a. Medikacijske pogreške, kao dio medicinskih pogrešaka, od toga čine 7.000 slučajeva te s tim brojem prelaze broj smrtnih slučajeva nastalih kao posljedica nesreće na radnom mjestu (11). Incidencija u Ujedinjenom Kraljevstvu je slična (3).

1.2. LIJEČENJE IZVAN ODOBRENIH INDIKACIJA

Pojam liječenja *izvan odobrenih indikacija* – IOI (engl. *Off label drug use* – OLDU ili samo *off label* – OL) označava korištenje lijekova za neodobrene bolesti, neodobrenu dozu ili spolnu skupinu kojoj se lijek propisuje, neodobrenu dozu ili način primjene (12). Ovakav način propisivanja lijekova je neizbježan te vrlo uobičajen u praksi, posebice među pedijatrijskom populacijom, trudnicama te u palijativnoj skrbi (13).

Treba naglasiti kako propisivanje lijekova izvan odobrenih indikacija ne označava kako su regulatorna tijela zabranila upotrebu lijeka za određenu indikaciju, u određenoj populaciji i sl., nego nisu izdala odobrenje za isto, a vrlo često im se nije niti podnio zahtjev, odnosno dala na evaluaciju određena indikacija. Razlozi zbog kojih do toga dolazi su najčešće financijskog tipa. Dobivanje novog odobrenja regulatornih tijela iziskuje puno vremena i novaca. Nositelj odobrenja lijeka bi trebao podnijeti zahtjev za dopunskom primjenom lijeka, a ukoliko i dobije odobrenje, prihodi zbog nove indikacije najčešće ne mogu nadoknaditi trošak i trud nastao provođenjem procedure za dobivanjem tog odobrenja. Proizvođači generičkih lijekova često nemaju potrebna financijska sredstva za financiranje studije regulatornih tijela potrebnih za ishodovanje novog odobrenja (12).

Različite studije opisuju kako je propisivanje *off label* uobičajena praksa te je ono vrlo učestalo. Radley i sur. su 2006. prijavili kako je čak 21 % propisanih lijekova bilo izvan odobrene indikacije, a u pojedinim podskupinama je ta brojka i viša (14). Shah i sur. u svojoj studiji navode kako je 79,8 % djece otpušteno s bolničkog liječenja imalo barem jedan *off label* lijek (15). U psihijatriji je također uobičajeno takvo propisivanje lijekova (antiepileptici, antipsihotici i antidepresivi), a njegova učestalost se povećava s povećanjem starosti bolesnika (16).

Propisivanje lijekova izvan odobrenih indikacija je široko rasprostranjeno u kliničkoj praksi te postaje dominantan način liječenja za određena klinička stanja (17).

Liječenje IOI u Republici Hrvatskoj u okviru zakonskih normi

U nekim zemljama, primjerice u SAD-u, liječnici nisu obvezni propisivati lijekove za bolesti za koje su registrirane zbog čega je takva djelatnost tamo vrlo raširena (18). U Hrvatskoj je, naprotiv, propisivanje lijekova na recept vrlo jasno određeno zakonima, pravilnicima i drugim aktima.

Osigurana osoba u okviru prava na zdravstvenu zaštitu iz obveznoga zdravstvenog osiguranja ima pravo na teret sredstava Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje ostvariti lijekove koji su utvrđeni osnovnom i dopunskom listom lijekova, pod uvjetima i na način utvrđen općim aktima HZZO-a (19). Lijekove na recept, koji se nalaze na Osnovnoj i Dopunskoj listi lijekova HZZO- a, propisuju isključivo liječnici primarne zdravstvene zaštite, odnosno izabrani doktori medicine (liječnici obiteljske medicine, ginekolozi i pedijatri) i doktori dentalne medicine. Iznimno, lijekove na recept HZZO-a imaju pravo propisivati i doktori hitne medicine (20). Bolnički liječnici nemaju mogućnost propisivanja lijekova na recept nego samo preporučivanja njegove uporabe. U tom slučaju liječnik primarne zdravstvene zaštite upisuje šifru liječnika bolničkog specijaliste u za to odgovarajuću rubriku na receptu, a sve kako bi se ispoštovale nacionalne smjernice HZZO-a koje su navedene u važećim listama lijekova (21).

Iznimno, ukoliko specijalist bolničke zdravstvene ustanove zaključi kako kod bolesnika nije moguće provoditi liječenje lijekovima utvrđenim Osnovnom i Dopunskom listom lijekova HZZO-a ili taj lijek ne ispunjava medicinske indikacije utvrđene navedenim listama (IOI), tada je on obvezan podnijeti prijedlog povjerenstvu za lijekove bolničke zdravstvene ustanove u kojoj se osigurana osoba liječi. U tom slučaju povjerenstvo za lijekove izdaje odobrenje za liječenje na teret bolničke zdravstvene ustanove koja je obvezna osigurati nabavu lijeka (19).

Prijedlog za promjenu statusa, odnosno izmjenu ili dopunu indikacije za primjenu ili smjernice za propisivanje lijeka koji se već nalazi na jednoj od lista lijekova HZZO-a mogu podnijeti nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili njegov ovlaštenu predstavnik, Povjerenstvo za lijekove HZZO-a, povjerenstva za lijekove bolničkih zdravstvenih ustanova, stručna društva Hrvatskog liječničkog zbora, druga stručna tijela i referentni centri ministarstva nadležnog za zdravlje. Pri

podnošenju prijedloga prilaže se, između ostalog, i stručno mišljenje koje sastavljaju liječnici specijalisti odgovarajućih specijalnosti koji mogu kritički ocijeniti značenje određenog lijeka (22).

Iz svega navedenog može se zaključiti kako su smjernice i način primjene i propisivanja lijekova u Republici Hrvatskoj vrlo jasno definirane i procijenjene od strane stručnih osoba i tijela.

1.3. PSIHOFARMACI

Psihofarmaci ili psihotropni lijekovi su lijekovi koji djeluju na psihičke funkcije, ponašanje i doživljavanje bolesnika. Spadaju u tzv. biološku terapiju psihičkih poremećaja koja u kombinaciji sa sociorehabilitacijskim modelom čini uspješni terapijski model koji uvelike povećava kvalitetu života psihijatrijskom bolesniku (23).

Prema Anatomsko-terapijsko-kemijskoj (ATK) klasifikaciji lijekova, psihofarmaci se nalaze u N skupini lijekova, odnosno skupini koja djeluje na živčani sustav. Unutar te skupine, podijeljeni su u daljnje podskupine prema njihovom terapijskom djelovanju (24):

- N 03 Antiepileptici
- N 04 Antiparkinsonici
- N 05 Psiholeptici
- N 06 Psihoanaleptici
- N 07 Ostali lijekovi koji djeluju na SŽS, uključujući parasimpatomimetike

1.3.1. Antiepileptici

Antiepileptici su lijekovi koji su u kliničkoj primjeni dugi niz godina, a osim u liječenju epilepsija, rabe se i u drugim stanjima poput migrene, neuropatske boli ili psihijatrijskih poremećaja i to uglavnom kao kronična terapija. Iako se njihova primjena preporučuje u obliku monoterapije, zbog

karaktera bolesti često se propisuje istovremeno više različitih antiepileptika u svrhu boljeg terapijskog odgovora (25).

Tablica 1. Klasifikacija antiepileptika prema ATK sustavu (24)

N 03 A	ANTIEPILEPTICI	
N 03 AA	Barbiturati	metilfenobarbital fenobarbital
N 03 AE	Derivati benzodiazepina	klonazepam
N 03 AF	Derivati karboksamida	karbamazepin okskarbazepin
N 03 AG	Derivati masnih kiselina	Na-valproat
N 03 AX	Ostali antiepileptici	lamotrigin topiramata gabapentin pregabalin levetiracetam retigabin lakoamid zonisamid

Antiepileptike možemo podijeliti u dvije osnovne skupine s obzirom na vrijeme početka uporabe. U tzv. *stare antiepileptike* ubrajamo metilfenobarbital, fenobarbital i fenitoin, koji su sintetizirani početkom 20. stoljeća. Tu također spadaju i acetazolamid, primidon, etosuksimid, sultiam, klonazepam, karbamazepin, valproati, klobazam i piracetam koji su sintetizirani u razdoblju od 1950. godine do kraja sedamdesetih godina 20. stoljeća. U tzv. *novu generaciju antiepileptika* ubrajamo vigabatrin, lamotrigin, gabapentin, felbamat, topiramata, tiagabin, fosfofenitoin, okskarbazepin, levetiracetam, pregabalin, zonisamid, rufinamid, stiripentol, lakoamid i eslikarbazepin acetat (26).

Karakteristika većine *starih antiepileptika* je da nemaju širok spektar djelovanja s obzirom na tip epilepsije, učinkovitost im je dobra, ali uporaba ograničena zbog brojnih nuspojava i interakcija koje posebno dolaze do izražaja povećanjem doze lijeka te većom incidencijom kongenitalnih malformacija. *Novi antiepileptici*, naprotiv, imaju manje nuspojava, a odlikuju se boljim farmakokinetičkim svojstvima (26).

1.3.2. Antiparkinsonici

Parkinsonova bolest je progresivni poremećaj središnjeg živčanog sustava okarakterizirana drhtanjem, usporenošću pokreta, ukočenošću te abnormalnostima držanja tijela. Terapija uključuje liječenje lijekovima, liječenje bez lijekova i operaciju.

Liječenje Parkinsonove bolesti lijekovima napredovalo je kroz 3 faze:

- upotreba antikolinergičkih lijekova i amantadina
- uvođenje levodope i njezino povezivanje s perifernim inhibitorima dekarboksilaze
- uporaba izravno djelujućih lijekova agonista dopamina.

Levodopa, međutim, ostaje najučinkovitiji lijek u Parkinsonovoj bolesti te je lijek prvog izbora. Nažalost, ranom primjenom levodope te njenim dugotrajnim liječenjem, ubrzava se razvoj nuspojava (27).

Tablica 2. Klasifikacija antiparkinsonika prema ATK sustavu (24)

N 04 A	ANTIKOLINERGICI	
N 04 AA	Tercijarni amini s karbonskim lancem	biperiden
N 04 B	DOPAMINERGICI	
N 04 BA	Dopa i derivati dope	levodopa+karbidopa levodopa+karbidopa+entakapon levodopa+benzerazid
N 04 BB	Derivati adamantana	amantadin
N 04 BC	Agonisti dopamina	apomorfin bromokriptin ropinirol pramipeksol rotigotin
N 04 BD	Inhibitori MAO tip B	razagilin
N 04 BX	Ostali dopaminergici	entakapon

1.3.3. Psiholeptici

Psiholeptici su lijekovi koji smanjuju psihički tonus, a dijele se na antipsihotike, anksiolitike i sedative i hipnotike.

Tablica 3. Klasifikacija psiholeptika prema ATK sustavu (24)

N 05 A	ANTIPSIHOTICI
N 05 B	ANKSIOLITICI
N 05 C	HIPNOTICI I SEDATIVI

Antipsihotici

Antipsihotici se mogu klasificirati na mnogo načina. Postoje, primjerice, podjele po vremenu pronalaska, kemijskoj strukturi ili mehanizmu djelovanja, no niti jedna klasifikacija nije u potpunosti zadovoljavajuća zbog njihove izrazite heterogenosti. Kada govorimo o antipsihoticima najčešće ih razlikujemo kao starije (*prva generacija* ili *tipični*) i novije (*druga i treća generacija* ili *atipični*) (28). Novije generacije antipsihotika svojim mehanizmom djelovanja pokrivaju više receptorskih sustava, što omogućava liječenje s manje ozbiljnih nuspojava i proširuje indikacijsko područje liječenja (29).

Tablica 4. Klasifikacija antipsihotika prema ATK sustavu (24)

N 05 A	ANTIPSIHOTICI	
N 05 AA	fenotiazini s dimetilaminopropilnom skupinom	levomepromazin promazin
N 05 AB	fenotiazini piperazinske strukture	flufenazin
N 05 AD	derivati butirofenona	haloperidol droperidol
N 05 AE	derivati indola	ziprasidon sertindol
N 05 AH	diazepini, oksazepini, tiazepini, oksepini	klozapin olanzapin kvetiapin asenapin
N 05 AL	benzamidi	sulpirid amisulprid
N 05 AN	litij	litijev karbonat
N 05 AX	ostali antipsihotici	risperidon paliperidon aripiprazol

Sredinom 20. stoljeća, slučajnim otkrićem klorpromazina, započeo je razvoj psihofarmaka i do danas je liječenje shizofrenije unaprijeđeno zbog razvoja antipsihotika s boljim terapijskim učinkom i sigurnijim profilom nuspojava bazirajući se na suvremenim spoznajama o biologiji shizofrenije i mehanizmu djelovanja antipsihotika (28).

Mehanizam djelovanja antipsihotika je izrazito kompleksan. Bazični mehanizam djelovanja se odvija preko različitih receptora pri čemu primarno mjesto zauzimaju dopaminski receptori, odnosno dopaminski receptor tipa 2 (DRD2). Mogu djelovati antagonistički na postsinaptičke dopaminske receptore (prva i druga generacija) ili parcijalno agonistički/antagonistički (treća generacija). Također valja naglasiti i utjecaj antipsihotika na serotoninški, histaminski, adrenergički i kolinergički sustav te posredni učinak na GABA-u (gama-aminomaslačnu kiselinu) i glutamatni sustav, te na ekspresiju brojnih gena (30).

Anksiolitici

Anksiozni poremećaji se smatraju najčešćim mentalnim poremećajima i mogu povećati rizik od komorbiditetnih poremećaja čime se značajno doprinosi globalnom opterećenju bolestima. Iz tog razloga, anksiolitici su najpropisivaniji psihoaktivni lijekovi, osobito u zapadnom svijetu (31). Prvi benzodiazepin, klordiazepoksid, patentiran je polovicom prošlog stoljeća, točnije 1959. godine. Kontinuirana istraživanja su nastavljena pa se tako danas na tržištu nalazi preko četrdeset lijekova iz ove skupine. U farmakoterapiji anksioznosti ovi lijekovi su značili veliki napredak te su u potpunosti zamjenili do tada široko primjenjivane barbiturate (32). Benzodiazepini djeluju vrlo brzo, dobro se podnose, imaju relativno malo nuspojava te su sigurniji od drugih lijekova sličnog djelovanja. GABA je glavni neurotransmitor kod anksioznosti, a benzodiazepinski anksiolitici ostvaruju učinak upravo putem ovoga neurotransmitorskog sustava. Iako su njihova primarna indikacija anksiozni poremećaji, primjenjivi su u širokom spektru indikacija, kao što su sve druge somatske i psihijatrijske bolesti kod kojih se javlja anksioznost (33).

Tablica 5. Klasifikacija anksiolitika prema ATK sustavu (24)

N 05 B	ANKSIOLITICI	
N 05 BA	derivati benzodiazepina	alprazolam bromazepam diazepam lorazepam oksazepam

Hipnotici i sedativi

Hipnotici i sedativi su vrsta lijekova koja pomažu izazvati san i zadržati to stanje (34). Takvi lijekovi u malim dozama djeluju sedativno, a u većim mogu izazvati narkozu i komu. Izbor hipnotika ovisi o tipu nesanice, a u odabiru je od presudnog značenja vrijeme poluraspada lijeka, tj. trajanje hipnotičkog učinka. Usprkos početnoj velikoj učinkovitosti benzodiazepinskih hipnotika i sedativa, u mnogih bolesnika se razvije tolerancija te može doći do takozvane povratne ili rebound insomnije. Također su opisana i zakazivanja psihomotornih sposobnosti i memorije te dnevna sedacija koji se uvelike povezuju s dozom i vremenom poluraspada lijeka (35).

Tablica 6. Klasifikacija hipnotika i sedativa prema ATK sustavu (24)

N 05 C	HIPNOTICI I SEDATIVI	
N 05 CD	derivati benzodiazepina	flurazepam midazolam nitrazepam
N 05 CF	lijekovi srodni benzodiazepinima	zolpidem
N 05 CH	agonisti melatoninskih receptora	melatonin
N 05 CM	ostali hipnotici i sedativi	deksmedetomidin ekstrakt valerijane (odoljena) ekstrakt valerijane, matičnjaka i metvice ekstrakt valerijane i hmelja ekstrakt korijen i podanka ružič. žednjaka

1.3.4. Psihoanaleptici

Psihoanaleptici su psihofarmaci koji podižu osnovno raspoloženje, potiču aktivnost i stimuliraju budnost. Dije se na antidepresive, psihostimulanse, lijekove za ADHD i nootropike te za lijekove protiv demencije (24).

Tablica 7. Klasifikacija psihoanaleptika prema ATK sustavu (24)

N 06 A	ANTIDEPRESIVI
N 06 B	PSIHOSTIMULANSI, LIJEKOVI ZA ADHD I NOOTROPICI
N 06 D	LIJEKOVI PROTIV DEMENCIJE

Antidepresivi

Antidepresivi ublažavaju depresivno raspoloženje, osjećaj psihomotorne ukočenosti, straha i anksioznosti depresivnih bolesnika. Najvažnija teorija za objašnjenje biološke osnove depresije je monoaminska teorija, a objašnjava kako je depresija posljedica nedostatka monoaminskog prijenosa unutar određenih dijelova mozga (serotonin - 5-HT; noradrenalin - NA; dopamin - DA). Antidepresivi se stoga klasificiraju prema njihovoj sposobnosti da poboljšaju monoaminski prijenos čime se umanjuje aktivnost limbičkog sustava, a povećava aktivnost frontalnog korteksa (36). Danas je poznato da su razine i dostupnost monoamina samo dio cjelokupne priče te da antidepresivi čiji se mehanizam djelovanja uglavnom temelji na modulaciji monoaminskih sustava možda neće moći zadovoljiti u potpunosti potrebe depresije. Na to nam ukazuje i činjenica kako se za kliničke učinke antidepresiva treba čekati 4 – 6 tjedana iako se njihovi biokemijski učinci pojavljuju vrlo brzo (37).

Tablica 8. Klasifikacija antidepresiva prema ATK sustavu (24)

N 06 A	ANTIDEPRESIVI	
N 06 AA	Neselektivni inhibitori ponovne pohrane monoamina	amitriptilin maprotilin
N 06 AB	Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina	fluvoksamin fluoksetin sertralin paroksetin escitalopram citalopram
N 06 AG	Inhibitori monoaminooksidaze tipa A	moklobemid
N 06 AX	Ostali antidepresivi	tianeptin reboksetin venlafaksin mirtazapin duloksetin bupropion agomelatin vortioksetin trazodon hiperacin

U skupini inhibitora ponovnog unosa monoamina, prema mehanizmu djelovanja, razlikujemo:

- tricikličke antidepresive (TCA)
- selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI)
- ostali inhibitori kemijski različiti od TCA, ali farmakološki slični s mješovitim učinkom; tu ubrajamo selektivne inhibitore ponovne pohrane noradrenalina (NRI), inhibitore ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (NDRI) i inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI);

Triciklički antidepresivi pojačavaju učinak nekih amina (noradrenalina, serotonina, dopamina) u SŽS neselktivno inhibirajući njihov povrat u presinaptički živčani završetak. Međutim, ovi lijekovi imaju izražen učinak i na druge receptore u mozgu kao što su muskarinski, acetilkolinški i histaminski. Antagonistički učinci na muskarinske receptore su odgovorni za brojne nuspojave TCA kao što su sedacija, konfuzija, problemi s motornom koordinacijom (38).

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina su najčešće propisivana skupina antidepresiva, a djeluju na način da selektivno blokiraju ponovni unos serotonina iz sinaptičke pukotine u presinaptički živčani završetak. Na taj način dolazi do povećanja serotonina u sinapsi. Upravo zbog toga što daju prednost serotoninu pred noradrenalinom i dopaminom, imaju manje neželjenih antikolinergičkih, tj. antimuskarinskih učinaka, kao i manje nuspojava općenito. Ono što ih međusobno razlikuje su farmakokinetika, režim doziranja, podnošljivost i sigurnost čime je omogućena individualizacija terapije za svakog pojedinog pacijenta. Svi predstavnici ove skupine imaju zajedničku osobinu pojavnosti sindroma ustezanja uslijed naglog prekida terapije prilikom čega se javljaju simptomi kao što su omaglica, poremećaj spavanja, anksioznost, razdražljivost, znojenje, glavobolja i tremor (39).

Selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina imaju veliku ulogu u liječenju depresije zbog činjenice da je noradrenalin uključen u čitav niz fizioloških procesa koji su iznimno važni u području psihijatrije, a to uključuje učenje i pamćenje, san, uzbuđenje i prilagodbu. Ti su procesi osobito važni za depresiju i autonomnu regulaciju odgovora na stres. Na našem tržištu je jedino reboksetin dostupan kao visoko selektivan i učinkovit inhibitor ponovne pohrane noradrenalina. Kao primarno

noradrenergički antidepresiv, ne povisuje koncentraciju serotonina te ima povoljniji profil nuspojava u odnosu na SSRI (40).

Inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina je skupina antidepresiva čiji je jedini pripadnik bupropion. Kad je 1989. došao na tržište u SAD, specifična farmakološka osnova njegovih kliničkih učinaka bila je neizvjesna. Tada su ga nazivali atipičnim antidepresivom zbog svoje nemogućnosti povećanja razine serotonina. Istraživanja provedena u posljednjem desetljeću značajno su unaprijedila razumijevanje neurofarmakologije bupropiona i pokazala su novi mehanizam antidepresivne aktivnosti. On nema učinak na postsinaptičke histaminske, adrenergičke, serotoninske, dopaminske i acetilkolinske receptore te zbog toga uobičajene nuspojave povezane s antidepresivima, poput spolne disfunkcije, debljanja i sedacije, nisu povezane s terapijom bupropionom (41).

Inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina omogućuju liječenje širokog raspona simptoma depresije. Ova vrsta dvostruke inhibicije ponovnog preuzimanja je slična TCA-ima, ali se ne povezuju s ozbiljnim nuspojavama. Njihov učinak je ovisan o dozi pa tako u nižim dozama djeluje na serotoninski transporter, a tek pri visokim dozama povećava vezanje za noradrenalinski transporter (42).

Inhibitori monoamino oksidaze inhibiraju enzim koji razgrađuje monoaminske neurotransmitere što dovodi do porasta biogenih amina u tkivima. Predstavljani su 1950 ih godina, a danas se vrlo rijetko primjenjuju. MAO enzim postoji u dvije izoforme, MAO-A i MAO-B. Stariji MAOI djeluju neselektivno na obje izoforme. Od selektivnijih možemo navesti moklobemid, koji selektivno djeluje na MAO-A izoformu, te razagilin i selegilin, koji selektivno djeluju na MAO-B izoformu. MAO inhibitori također mogu djelovati reverzibilno i ireverzibilno (43).

Psihostimulansi, lijekovi za ADHD i nootropici

Psihostimulansi su lijekovi koji dovode do ekscitacije SŽS – a, povećavaju budnost, pažnju, snagu i uzbuđenje te uklanjaju osjećaj umora. Nemaju antidepresivni učinak, a kod uzimanja većih doza mogu izazvati smetenost, konfuziju, konvulzije, euforiju. Razvijaju osjećaj moći i samopouzdanja te se može razviti i ovisnost. Jasno je utvrđena uloga nekoliko neurotransmiterskih ili neuromodulatornih sustava,

uključujući noradrenergične, serotonergičke, kolinergičke, adenosinergičke i histaminergičke sustave, a u novije vrijeme i sustave hipokretin/oreksin i dopamin (44).

Tablica 9. Klasifikacija psihostimulansa, lijekova za ADHD i nootropika prema ATK sustavu (24)

N 06 B	PSIHOSTIMULANSI, LIJEKOVI ZA ADHD I NOOTROPICI	
N 06 BA	Simptomimetiци koji djeluju centralno	metilfenidat modafinil
N 06 BC	Derivati ksantina	kofeincitrat
N 06 BX	Ostali psihostimulansi i nootropici	piracetam

Nootropici ili kognitivni pojačivači su metabolički moderatori SŽS – a. Koriste se kod kognitivnog deficita, povećavaju psihofizičku aktivnost, poboljšavaju kognitivne funkcije, sposobnost obrade informacija i primjene znanja. Mogu klasificirati u dvije široke skupine: sintetske i prirodne ili biljne nootropike. Sintetički nootropni agensi mogu se dalje klasificirati na sredstva koja djeluju na dopaminske i ona koja djeluju na adrenergičke receptore (45).

Lijekovi protiv demencije

Antidementivi su lijekovi koji se koriste kako bi usporili progresiju simptoma demencije, odgađaju nastup težih faza bolesti te na taj način poboljšavaju kvalitetu života kako bolesnika tako i njihovih bližnjih i njegovatelja (46).

Tablica 10. Klasifikacija lijekova protiv demencije prema ATK sustavu (24)

N 06 D	LIJEKOVI PROTIV DEMENCIJE	
N 06 DA	Inhibitori kolinesteraze (kolinergici)	donepezil rivastigmin
N 06 DX	Ostali lijekovi protiv demencije	memantin Ginkgo biloba

1.3.5. Ostali lijekovi koji djeluju na SŽS, uključujući parasimpatomimetike

Posljednja skupina psihofarmaka u Registru lijekova u Hrvatskoj obuhvaća ostale lijekove koje se prema ATK sustavu dijele na parasimpatomimetike, lijekove za liječenje ovisnosti i sredstva protiv vrtoglavice (24).

Tablica 11. Klasifikacija ostalih lijekova koji djeluju na SŽS, uključujući parasimpatomimetike prema ATK sustavu (24)

N 07 A	PARASIMPATOMIMETICI
N 07 B	LIJEKOVI ZA LIJEČENJE OVISNOSTI
N 07 C	SREDSTVA PROTIV VRTOGLAVICE

Parasimpatomimetici

Kolinergičke agoniste možemo podijeliti na izravne parasimpatomimetike (izravne kolinergičke agoniste) i neizravne parasimpatomimetike (inhibitore acetilkolin esteraze) koji inhibiraju enzim koji razgrađuje acetilkolin na kolin i acetat. Na taj način dolazi do povećanja razine i produljenja dostupnosti acetilkolina u sinapsi . Koriste se u liječenju miastenije gravis (47).

Tablica 12. Klasifikacija parasimpatomimetika prema ATK sustavu (24)

N 07 A	PARASIMPATOMIMETICI	
N 07 AA	Inhibitori kolinesteraze (kolinergici)	neostigminij piridostigminij glikopironij + neostigminij

Lijekovi za liječenje ovisnosti

Duhan, alkohol i psihoaktivne droge imaju različita farmakološka svojstva i djelovanja na organizam, ali im je zajednička značajka što mogu izazvati ovisnost.

Tablica 13. Klasifikacija lijekova za liječenje ovisnosti prema ATK sustavu (24)

N 07 B	LIJEKOVI ZA LIJEČENJE OVISNOSTI	
N 07 BA	lijekovi za liječenje ovisnosti o nikotinu	nikotin vareniklin
N 07 BB	lijekovi za liječenje ovisnosti o alkoholu	naltrekson
N 07 BC	lijekovi za liječenje ovisnosti o opioidima	metadon buprenorfin buprenorfin + nalokson levometadon

Lijekovi za liječenje ovisnosti o nikotinu mogu pomoći u smanjenju žudnje za nikotinom i smanjenju simptoma ustezanja. Neki proizvodi za prestanak pušenja poznati su kao nadomjesna terapija nikotinom jer sadrže različite količine nikotina i mogu se kupiti bez recepta (48).

Od lijekova za liječenje ovisnosti o alkoholu, u Republici Hrvatskoj je jedino registriran naltrekson. Iz interventnog uvoza se dodatno uvozi i disulfiram. 1948. godine disulfiram je postao prvi lijek odobren od strane Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) za liječenje ovisnosti o alkoholu. Njegova djelotvornost ovisi o sposobnosti blokiranja aktivnosti acetaldehid dehidrogenaze, koji uz konzumaciju alkohola naglo povećava koncentraciju acetaldehida u krvi. Povišena koncentracija acetaldehida, uzrokuje vazodilataciju, crvenilo lica, glavobolju, mučninu i povraćanje (49). Naltrekson je antagonist opioidnih receptora i svoj učinak postiže putem nekoliko mehanizama. On blokira dopaminergičke učinke endorfina koji se u mozgu oslobađaju nakon konzumacije alkohola, te na taj način smanjuje pojačavajuće djelovanje alkohola (50).

Ovisnost o narkoticima je jaka psihološka i fizička ovisnost. Zbog brzog razvijanja podnošljivosti, doza se mora stalno povećavati da bi se postigao isti učinak. Lijekovi za liječenje ovisnosti sprječavaju sindrom apstinencijske krize. Buprenorfin je parcijalni opioidni agonist/antagonist koji se veže za μ i κ opioidne receptore u mozgu. Može se koristiti samostalno ili u kombinaciji s naloksonom koji je antagonist μ -opioidnih receptora (51). Metadonklorid je sintetski derivat difenilheptana i također je opioidni agonist μ -receptora. Pri kontinuiranoj primjeni, ovi lijekovi dovode do križne tolerancije na euforični učinak drugih opioida, te na taj način smanjuju bolesnikovu želju za njima (52).

Sredstva protiv vrtoglavice

Vrtoglavica je nenormalan osjećaj kretanja koji je često praćen mučninom i gubitkom ravnoteže. Može se dogoditi u odsutnosti kretanja ili kada se gibanje netočno osjeti (53). Betahistin je lijek koji poboljšava protok krvi u unutarnjem uhu što je važno jer neke vrste vrtoglavica potječu iz labirinta unutarnjeg uha ili njegovih neuronskih veza (54). Cinarizin djeluje kao antivazokonstriktor i labirintni

sedativ. Nalazi se i u kombinaciji s dimenhidrinatom koji pokazuje antiemetičke učinke i djeluje pretežno na središnji vestibularni sustav. Kombinacija je učinkovitija od pojedinačnih tvari (55).

Tablica 14. Klasifikacija sredstava protiv vrtoglavice prema ATK sustavu (24)

N 07 C	SREDSTVA PROTIV VRTOGLAVICE	
N 07 CA	Sredstva protiv vrtoglavice	betahistin cinarizin cinarizin + dimenhidrinat
N 07 XX	Ostali lijekovi koji djeluju na SŽS	tetrabenazin tafamidis fampridin dimetilfumarat riluzol

1.3.6. Stabilizatori raspoloženja

Iako skupina kao takva nije definirana u Hrvatskom registru lijekova prema ATK klasifikaciji, ona igra veliku ulogu u suvremenoj psihijatriji u terapiji raznih psihijatrijskih stanja (24). Indicirani su, zajedno s antipsihoticima, u terapiji manije i depresije bipolarnih bolesnika. Također imaju svoje mjesto u liječenju impulzivnog ponašanja u osoba koje ne pate od bipolarnog poremećaja. Danas se u njih svrstavaju razne skupine psihofarmaka, kao što je litij koji je gotovo 5 desetljeća zlatni standard u liječenju manija, zahvaljujući činjenici da je istodobno terapijski i profilaktički lijek (56). Nakon otkrivanja terapijskog učinka litija u bipolarnoj bolesti, klinički ishod poremećaja se dramatično promijenio. Međutim, liječenje bolesti se fokusiralo na liječenje manije, ali s drugim vrstama poremećaja, osobito bipolarnom depresijom i brzim ciklusom, ta učinkovitost značajno opada (57). Također se koriste i antikonvulzivi, antipsihotici, antihipertenzivi, kolinomimetici. Najčešće korišteni stabilizatori raspoloženja su, osim navedenog litija, valproat i karbamazepin čija je učinkovitost najbolje proučena, ali i drugi antiepileptici poput lamotrigina, gabapentina i topiramata (56).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj je ovog specijalističkog rada provesti detaljan pregled dosadašnjih relevantnih studija i istraživanja problematike pogrešaka pri propisivanju psihofarmaka. Trenutačno nema puno studija i malo se zna o pogreškama psihijatara u propisivanju, a posebnu pažnju u ovom radu pridodaje se korištenju usluga intervencija kliničkih farmaceuta u njihovom identificiranju te davanju preporuka u daljnjem liječenju.

Jedan od ciljeva ovog rada je i usmjeriti pozornost na općenitu važnost uloge ljekarnika kao važne poveznice između liječnika propisivača i pacijenta. Ljekarnici mogu pomoći identificirati terapijske probleme, pratiti adherenciju pacijenata te ih na vrijeme uputiti na pregled liječniku u slučaju pogoršanja bolesti.

3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

Za potrebe izrade ovog rada napravljen je sustavni pregled knjiga i priručnika iz područja medicine, posebice psihijatrije, farmakologije i kliničke farmacije, baza lijekova Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), Europske agencije za lijekove (EMA) i trenutno važeće terapijske smjernice. Pretražena je i relevantna znanstvena i stručna literatura dostupna preko web baza podataka kao što su PubMed, ScienceDirect, Hrčak, Cochrane i sl. Ključne riječi i pojmovi korišteni za pretraživanje navedenih baza podataka su: antidepressants, antipsychotics, anxiolytics, hypnotics, mood stabilisers, psychotropics, prescribing, error, medication error, pharmacoepidemiology, psychiatry, pharmacist.

3.1. POGREŠKE PRI PROPISIVANJU PSIHOFARMAKA

Istraživanjem provedenim u Ujedinjenom Kraljevstvu koje je za cilj imalo razviti operativnu definiciju greške u propisivanju koja se može koristiti kao zajednički temelj za budući rad u istraživanju i praksi, konsenzusom je donesen zaključak da klinički značajna pogreška u propisivanju može nastati kada, kao rezultat odluke o propisivanju ili procesa pisanja recepta, postoji nenamjerno značajno smanjenje vjerojatnosti da će liječenje biti pravodobno i učinkovito ili povećanje rizika od štete u usporedbi s općeprihvaćenom praksom (58).

3.1.1. Pogreška kod odlučivanja o propisivanju lijeka

Pod pogreškom koja nastaje kao rezultat odluke o propisivanju podrazumijevaju se pogreške kliničke prirode. Najčešći čimbenici koji dovode do ovakvih pogrešaka su nepoznavanje propisanog lijeka i kliničkog statusa pacijenta (59). Zaključuje se kako bi smanjenju ovakvog tipa pogrešaka značajno doprinijelo postojanje više smjernica, poznavanje farmakologije te kontinuirana edukacija o svemu navedenome (60).

Najčešće pogreške kod donošenja odluke o propisanom lijeku su uključivale:

- propisivanje režima doziranja lijeka koje se ne preporučuje prema SMPC-u
- propisivanje lijeka bez potrebnog odobrenja Zakona o mentalnom zdravlju u UK (59,61).

3.1.2. Pogreška u procesu pisanja recepta

Primjeri pogrešaka u procesu pisanja receptata obuhvaćaju nečitkost, dvosmisleno propisivanje, nepotpune recepte, izostavljanje potpisa i žiga liječnika, velike pravopisne pogreške, pogreške u nazivlju lijekova i izostavljanje doze lijeka. Kao mogući razlozi za pogreške u procesu pisanja receptata navode se pritisak na radu, nepoznavanje sustava ili jednostavno nemarnost (59). Davanjem statusa visokog prioriteta procesu pisanja receptata te kontinuiranom edukacijom o istome, mogle bi se značajno smanjiti neke od nenamjernih pogrešaka. Veliku ulogu u smanjenju pogrešaka također igraju i informatizacija sustava te elektronički unosi naloga i receptata (60).

U tri studije provedene u Ujedinjenom kraljevstvu koje su se fokusirale samo na pogreške pri propisivanju psihofarmaka, pogreške u procesu donošenja odluka su se kretale u rasponu od 12,5% do 23,7%, dok su pogreške u samom pisanju receptata bile u rasponu od 76,3% do 87,5% (59). Najčešće pogreške pri samom pisanju receptata uključivale su:

- nepotpunost receptata (izostavljanje datuma početka primjene lijeka, način primjene, jačina lijeka, učestalost primjene)
- izostavljanje potpisa i faksimila liječnika propisivača
- propisivanje krive jačine lijeka ili krivog oblika koji može uključivati i način primjene
- dupliciranje terapije (propisivanje istog lijeka dva puta)

Mnogo rasprave se vodi oko učestalosti kojom liječnici pišu naznaku *pro re nata* ili skraćeno *PRN*, a što označava uzimanje lijeka *po potrebi (PP)*, tj. ovisno o nastalim okolnostima. Propisivanja *PRN* su u većini slučajeva dvosmislena i ne navodi se uvijek indikacija, učestalost niti maksimalna dnevna doza. U takvim slučajevima na medicinskoj sestri ostaje odgovornost odrediti medicinsko stanje i opravdanost primjene takve doze lijeka. Prikazane su i nepodudarnosti između liječnika i medicinskih sestara u vezi s određivanjem indikacije za primjenu takvih lijekova što zna rezultirati primjenom

lijeka kod pogrešne indikacije (62). Može se zaključiti kako na medicinskim sestrama leži velika odgovornost i kako se nalaze u nezavidnoj situaciji radi mogućnosti optuživanja zbog pogrešne prosudbe o vremenu i intervalu doziranja određenog lijeka propisanog na navedeni način. Pacijenti dolaze u neposrednu opasnost da prime lijek u prekoračenoj dozi. Kod propisivanja lijekova *PRN* liječnici bi trebali biti oprezni i voditi računa o detaljnim i jasnim uputama koje uključuju navođenje indikacije, učestalosti i doze (63).

Literatura često prepoznaje i podiže svijest o problemu lijekova koji imaju slične nazive ili slična pakiranja te zbog toga povećavaju mogućnost nastanka medikacijskih pogrešaka. Općenito je zamjena lijekova zbog sličnog naziva ili izgleda činila oko 15% svih prijava u *Program izvješćivanja o medikacijskim pogreškama* kojim upravljaju Američka farmakopeja u suradnji s Institutom za sigurnost medikacijske prakse (Institute For safe Medication Practice - ISMP). Problem može nastati kada takve lijekove sličnih zaštićenih i/ili generičkih imena propisivač napiše nečitkim rukopisom ili izostavi dozu ili njegov oblik (64). Nedostatak znanja u području farmacije o dostupnosti vrsta i oblika raznih lijekova na tržištu, također pridonosi navedenom problemu. Liječnike se potiče na pisanje generičkih naziva lijekova u cilju smanjenja takvih pogrešaka, a spominje se i korištenje oba naziva, generičkog i zaštićenog, te navođenje indikacije za koju je taj lijek propisan, jer vrlo često lijekovi sličnih naziva i izgleda nisu iz iste skupine lijekova te se koriste za različite indikacije. Problem nečitkog rukopisa se uglavnom jednostavno rješava elektroničkim načinom propisivanja koji je sve više prihvaćen (64).

3.2. OFF LABEL PROPISIVANJE U PSIHIJATRIJI

Još jedna situacija izaziva pažnju, a to je *off label* propisivanje lijekova koje je vrlo učestalo u psihijatriji i označava propisivanje lijekova izvan odobrenih indikacija. Ono također uključuje i propisivanje lijeka u dozi i trajanju drukčijima od odobrenih te u drukčijem načinu primjene. Mnogi liječnici vjeruju kako je *off label* propisivanje često potrebno pri pokušaju liječenja određenih bolesnika, primjerice onih čiji su simptomi otporni na niz drugih pristupa liječenja. Na primjer, u jednom upitniku provedenim na 200 ispitanika, liječnika specijalista, u jednom području Ujedinjenog

Kraljevstva, njih gotovo dvije trećine je izvijestilo da je propisalo *off label* lijekove u prethodnom mjesecu. Velik broj slučajeva (njih 49%) uključivao je uporabu lijeka izvan odobrenih indikacija, a također su česta bila propisivanja lijekova u prekoračenim dozama (19%) ili za neodobrenu dobnu skupinu (12%) (65). Iako je takvo propisivanje često medicinski opravdano, ono zahtijeva poseban oprez, praćenje pacijenata koji lijekove uzimaju u takvoj indikaciji, identificiranje mogućih neželjenih učinaka lijeka i praćenje štetnih događaja te odgovornost propisivača (66).

3.3. ULOGA FARMACEUTA U SMANJIVANJU POGREŠAKA PRI PROPISIVANJU PSIHOFARMAKA

Postoje jaki dokazi da unutar bolničkog okruženja usluge kliničkog ljekarnika smanjuju pogreške u liječenju i nuspojave lijekova. Proučen je utjecaj farmaceuta na mentalno zdravlje te je utvrđeno da su najčešće intervencije kombinacija praćenja lijekova, preporuka za liječenje i edukacije pacijenata što je rezultiralo poboljšanim obrascima propisivanja, kliničkim ishodima, pridržavanjem farmakoterapije, zadovoljstvom pacijenata što na kraju vodi i uštedom troškova. Međutim, većina studija bila je mala, a nedostaci ili varijabilnost u dizajnu ograničavali su usporedbu rezultata. Općenito, nedostaje kvaliteta i dosljednost literature koja se fokusira na farmaceute u mentalnom zdravlju (67).

Istraživanjem uloge kliničkih farmaceuta u australskim bolnicama za mentalno zdravlje u identificiranju problema povezanih s lijekovima pokazalo se da su preporuke ljekarnika visoko cijenjene i od velike kliničke važnosti. Rezultati ispitivanja su pokazali kako je 47 kliničkih farmaceuta prijavilo 277 kliničkih intervencija, a identificirali su 332 problema povezanih s lijekovima te donijeli 355 preporuka. Interakcije među lijekovima su bile najčešće identificirane pogreške vezane za lijekove (14%) dok je promjena terapije činila većinu preporuka (61%). Čak 92% donesenih preporuka je usvojeno i provedeno (68).

Tijekom jednomjesečnog razdoblja istraživanja u psihijatrijskoj bolnici u Ujedinjenom Kraljevstvu farmaceuti su otkrili 311 pogrešaka koje su bile u skladu s gore navedenom definicijom studije. Potencijalna ozbiljnost svake pogreške je ocijenjena korištenjem sljedeće ljestvice:

1. stupanj - klinički beznačajna pogreška;
2. stupanj – minimalni klinički značaj;
3. stupanj – definitivno klinički značajno s mogućnošću uzrokovanja štete pacijentu;
4. stupanj – potencijalno opasna po život.

Od njih 311, 56 % je ocijenjeno kao klinički beznačajno, dok je 9% ukupno detektiranih pogrešaka ocijenjeno da imaju potencijal nanijeti štetu pacijentu. Niti jedna nije ocijenjena kao pogreška potencijalno opasna po život. Pogreške u pisanju recepata su bile češće i činile su 88% pogrešaka u odnosu na pogreške nastale pri donošenju odluka. Stopa pogrešaka kod propisivanja nepsihotropnih lijekova bila je dvostruko veća od one koja se odnosi za propisivanje psihotropnih lijekova, što možda odražava veću upoznatost psihijatara s potonjima (59).

Može se pronaći nekoliko izvješća o učestalosti i karakteristikama pogrešaka u liječenju u psihijatrijskim bolnicama. Kao rezultat takvih izvješća se navodi kako psihijatri možda nisu dovoljno svjesni štete uzrokovane pogreškama i kako bi se trebali upoznati s metodološkim problemima u vezi sa samim otkrivanjem pogrešaka, valjanosti prijavljenih stopa pogrešaka u liječenju i izazovom stvaranja nekažnjive kulture izvješćivanja o istima. Primjena sustavno orijentiranog pristupa smanjenju nuspojava i promicanju nekažnjavajuće kulture se navode kao izuzetno bitni. Kliničko i ljekarničko osoblje moglo bi pratiti literaturu za objavljena izvješća o štetnim događajima koji se mogu spriječiti i pregledavati ta izvješća na sastancima multidisciplinarnog tima. Multidisciplinarnom timu u psihijatriji bi dobro došlo učenje o terminologiji koja se koristi u opisivanju pogrešaka u liječenju i nuspojavama (69).

4. RASPRAVA

4.1. POGREŠKE PRI PROPISIVANJU ANTIPSIHOTIKA

Antipsihotici se koriste za liječenje shizofrenije te svih ostalih poremećaja sa psihotičnim simptomima. Nove generacije antipsihotika svojim mehanizmom djelovanja pokrivaju više receptorskih sustava, što omogućava liječenje s manje ozbiljnih nuspojava i zbog čega se proširilo indikacijsko područje izvan strogo psihotičnih poremećaja. Biološka osnova svih psihotičnih poremećaja je slična i temelji se na poremećenoj dopaminskoj neurotransmisiji koja čini osnovu za kliničku pojavu karakterističnih simptoma psihoze, kao što su sumanute ideje, halucinacije, deluzije, dezorganiziran govor, ponašanje i iskrivljeno doživljavanje realiteta. Poremećaji koji zahtijevaju prisutnost psihoze kao definirajućeg obilježja su shizofrenija i poremećaji slični shizofreniji, perzistirajući sumanuti poremećaji, akutni i prolazni psihotični poremećaji, inducirana sumanuta stanja, shizoafektivni poremećaji i druga neorganska psihotična stanja. Poremećaji koji ne moraju nužno uključivati psihotična obilježja su manija i depresija u BAP-u, unipolarna depresija te kognitivni poremećaji (70). Smjernica HZZO - a za propisivanja oralnih antipsihotika na Listi lijekova HZZO - a nosi oznaku *RN06*, a označava smjernicu *samo za shizofrene i bolesnike s psihotičnim poremećajima, po preporuci specijalista psihijatra* (71).

Tablica 15. Dijagnostičke kategorije psihotičnih poremećaja (72)

Shizofrenija, poremećaji slični shizofreniji i sumanuta stanja F20 - F29		
Shizofrenija	Schizophrenia	F20
Paranoidna shizofrenija	Schizophrenia paranoides	F20.0
Hebefrena shizofrenija	Schizophrenia hebephrenica	F20.1
Katatona shizofrenija	Schizophrenia catatonica	F20.2
Nediferencirana shizofrenija	Schizophrenia non differentialis	F20.3
Postshizofrena depresija	Depressio postschizophrenica	F20.4
Rezidualna shizofrenija	Schizophrenia residualis	F20.5
Obična shizofrenija	Schizophrenia simplex	F20.6
Druga shizofrenija	Schizophrenia alia	F20.8
Shizofrenija, nespecifična	Schizophrenia, non specificata	F20.9
Poremećaj sličan shizofreniji	Disordo schizotypicus	F21
Stalna sumanuta stanja	Psychoses paranoides persistentes	F22
Paranoja - sumanuto stanje	Paranoia	F22.0
Druga stalna sumanuta stanja	Psychoses paranoides persistentes aliae	F22.8
Stalno sumanuto stanje, nespecifično	Psychosis paranoides persistens, non specificata	F22.9
Akutna i prolazna mentalna oboljenja	Psychoses acutae et transitivae	F23
Akutni polimorfni psihotični poremećaj bez simptoma shizofrenije	Psychosis polymorpha acuta sine symptomatis schizophreniae	F23.0
Akutni polimorfni psihotični poremećaj sa simptomima shizofrenije	Psychosis polymorpha acuta cum symptomatis schizophreniae	F23.1
Akutni mentalni poremećaj sličan shizofreniji	Psychosis acuta schizophreniae similis	F23.2
Drugi akutni pretežno sumanuti psihotični poremećaji	Psychoses acutae praedominanter paranoides aliae	F23.3
Drugi akutni i prolazni psihotični poremećaj	Psychoses acutae et transitivae aliae	F23.8
Akutni i prolazni psihotični poremećaj, nespecifičan	Psychosis acuta et transitiva, non specificata	F23.9
Inducirano sumanuto stanje	Psychosis paranoides inducta	F24
Folie à deux	Psychosis paranoides inducta	F24
Shizoafektivni poremećaji	Psychoses schizoaffectivae	F25
Shizoafektivni poremećaj, tip manija	Psychosis schizoaffectiva, typus maniacus	F25.0
Shizoafektivni poremećaj, tip depresija	Psychosis schizoaffectiva, typus depressivus	F25.1
Shizoafektivni poremećaj, mješoviti tip	Psychosis schizoaffectiva, typus mixtus	F25.2
Drugi shizoafektivni poremećaji	Psychoses schizoaffectivae aliae	F25.8
Shizoafektivni poremećaj, nespecifični	Psychosis schizoaffectiva, non specificata	F25.9
Drugi neorganski psihotični poremećaji	Psychosis non organica, typus alius	F28
Neorganske psihoze, nespecifično	Psychosis non organica, non specificata	F29

Tablica 16. Dijagnostičke kategorije ostalih poremećaja koji imaju psihotična obilježja (72)

Poremećaji raspoloženja F30 - F39		
Epizode manije	Mania	F30
Manija sa simptomima psihoze	Mania psychotica	F30.2
Bipolarni poremećaj	Psychosis affectiva, typus bipolaris	F31
Bipolarni afektivni poremećaj, manijska epizoda sa simptomima psihoze	Psychosis affectiva bipolaris, episodium maniacum psychoticum	F31.2
Bipolarni afektivni poremećaj, teška depresijska epizoda sa simptomima psihoze	Psychosis affectiva bipolaris, episodium depressivum psychoticum, gradus gravis	F31.5
Depresija	Depressio	F32
Teška depresijska epizoda sa simptomima psihoze	Episodium depressivum psychoticum, gradus majoris	F32.3
Povratni depresijski poremećaj	Depressio recurrens	F33
Težak povratan depresijski poremećaj sa simptomima psihoze	Depressio psychotica recidiva gradus majoris	F33.3
Poremećaji ličnosti i poremećaji ponašanja odraslih F60 - F69		
Specifični poremećaji ličnosti	Disordines personae specifici	F60
Paranoidni poremećaj ličnosti	Disordo personae paranoides	F60.0
Shizoidni poremećaji ličnosti	Disordo personae schizoides	F60.1
Disocijalni poremećaj ličnosti	Disordo personae dissocialis	F60.2
Granični poremećaj ličnosti (tzv. borderline ili poremećaj osobnosti)	Disordo personae emotionalis instabilis	F60.3
Histrionski poremećaj ličnosti	Disordo personae histrionicus	F60.4
Anankastički poremećaj ličnosti	Disordo personae anankasticus	F60.5
Anksiozni (izbjegavajući) poremećaj ličnosti	Disordo personae anxiosus [evitans]	F60.6
Ovisna ličnost	Disordo personae dependens	F60.7
Poremećaj ličnosti nespecificiran	Disordo personae, non specificatus	F 60.9
Organski i simptomatski mentalni poremećaji F00 - F09		
Demencija u Alzheimerovoj bolesti	Dementia in morbo Alzheimer	F00
Vaskularna demencija	Dementia vascularis	F01
Demencija u drugim bolestima	Dementia in morbis aliis, alibi classificatis	F02
Demencije ne specifične	Dementia non specificata	F03
Delirijum	Delirium, non propter usum alcoholis et substantiarum psychoactivarum aliarum	F05
Drugi mentalni poremećaji uzrokovani oštećenjem i disfunkcijom mozga te tjelesnom bolešću	Disordines mentales propter laesionem et dysfunctionem cerebri sive morbum corporalem, alii	F06
Poremećaji ličnosti i ponašanja uzrokovani bolešću, oštećenjem i disfunkcijom mozga	Disordines personae et disordines morum propter morbum, laesionem et dysfunctionem cerebri	F07

Nespecifični organski ili simptomatski metnalni poremećaji	Morbus mentalis organicus sive symptomaticus non specificatus	F09
--	---	-----

Istraživanja pokazuju kako osobe sa shizofrenijom tijekom somatskih hospitalizacija mogu biti izložene većem riziku za medikacijske pogreške nego opća populacija. Tijekom takvih hospitalizacija medicinsko osoblje, medicinske sestre, liječnici i drugi zdravstveni djelatnici često nemaju iskustva u skrbi za posebne potrebe pacijenata sa shizofrenijom. Zdravstveni djelatnici mogu umanjiti važnost ili pogrešno protumačiti somatske simptome i produljiti vrijeme do postavljanja prave dijagnoze, a samim time i liječenje stanja koja zahtijevaju pozornost, osobito ako pacijenti imaju aktivnu psihozu, pokazuju agresivno ponašanje ili imaju poteškoća u komunikaciji. Drugi izvori štetnih događaja koji se mogu spriječiti mogu biti posljedica nepravilne uporabe sredstava za sputavanje, prekomjernog doziranja antipsihotika, doziranje *po potrebi* i interakcija psihofarmaka s drugim lijekovima. Predoziranje antipsihotika može dovesti do velikih problema kao što su ekstrapiramidalni sindrom, produljenje QT intervala, konvulzije, depresija središnjeg živčanog sustava, respiratorna depresija i drugi respiratorni problemi, uključujući i upalu pluća ili vensku tromboemboliju (73). Neki od ovih nuspojava se mogu pojaviti i prilikom primjena antipsihotika u njihovoj terapijskoj dozi.

Kod akutne psihotične dekompenzacije prednost se daje brzodjelujućim parenteralnim oblicima antipsihotika upravo zbog brzog nastupa njegovog djelovanja. Međutim, postoje i dugodjelujući, depot preparati različitih antipsihotika, a označavaju formulacije lijeka s produljenim otpuštanjem. Oni se primjenjuju kod pacijenata s kojima nije uspostavljena dobra suradnja u vezi svakodnevne primjene oralnih antipsihotika, što je posebno značajno za bolesnike s prvim psihozama, te se na taj način znatno poboljšava adherencija (74). Projekt proveden u psihijatrijskoj bolnici u SAD-u u Pennsylvaniji koristio je holistički pristup sustava rada kako bi se procijenila korisnost provedbe intervencije pod vodstvom farmaceuta za poboljšanje koordinacije skrbi za pacijente koji uzimaju depot antipsihotike. Intervjuirano je šesnaest članova zdravstvenog tima i šest pacijenata te je pregledano dvadeset kartona pacijenata kako bi se ispitao proces koordinacije skrbi. Iako se očekivala poboljšana suradnja

pacijenata s uvođenjem depot antipsihotika zbog manje ekstrapiramidnih nuspojava, brojne studije otkrile da je pridržavanje lijeka relativno nepromijenjeno u usporedbi s oralnim formulacijama. Sve veća upotreba depot antipsihotika predstavlja nove izazove za članove zdravstvenog tima koji su uključeni u njegu psihijatrijskih pacijenata. Ključni identificirani izazovi uključivali su neadekvatnu komunikaciju, ograničeno znanje i potrebu za standardiziranim ulogama. Većina pacijenata nije znala naziv svog dugodjelujućeg antipsihotika, niti su se sjećali da su dobili savjet o novopropisanim lijekovima, ali su bili zainteresirani za razgovor o farmakološkim problemima s farmaceutima (75). Druga studija, koju je provelo Sveučilište Južne Australije, opisala je proces konzultacija s ključnim dionicima i kliničarima, gdje su kao problemi identificirani nedostatak znanja o odgovarajućoj tehnici depo injekcije, incidenti s lijekovima kao što su pacijenti koji nenamjerno primaju dodatne depo injekcije zbog odvojenih sustava koji se koriste za dokumentaciju, i nenamjerna primjena depot preparata drugom pacijentu zbog pogrešne identifikacije pacijenta. Prekidi i ometanja, loša komunikacija, stres, veliko radno opterećenje, organizacijska klima, kvaliteta radnog života, protok informacija i poteškoće u korištenju ili fizičkom pristupu računalima bili su najčešći čimbenici koji su pridonijeli pogreškama u propisivanju lijekova (67).

U izvješću iz Japana koje je uključivalo 448 bolničkih bolesnika u psihijatrijskoj bolnici i psihijatrijskim jedinicama u nastavnoj bolnici tercijarne skrbi tijekom jedne godine pregledani su medicinski kartoni i povezani dokumenti kako bi se identificirali sumnjivi incidenti. Tijekom razdoblja istraživanja identificirane su 955 nuspojave i 398 pogrešaka u liječenju. Antipsihotici su bili povezani s polovicom svih nuspojava, zbog čega se zaključuje kako bi psihijatri trebali biti oprezni pri propisivanju antipsihotika ili drugih nepsihijatrijskih lijekova kod svojih psihijatrijskih pacijenata, te kako bi trebali bolje pratiti pacijente nakon primjene lijekova (76).

Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) je odobrila antipsihotike obje skupine, tipične i atipične, za liječenje shizofrenije i bipolarnog poremećaja. U novije vrijeme neki atipični antipsihotici također su odobreni za indikacije kod velikog depresivnog poremećaja i poremećaja iz spektra autizma. Propisivanje atipičnih lijekova proširilo se izvan odobrenih indikacija, ali njihova učinkovitost, dobrobiti i štetni učinci u *off label* primjeni nisu dovoljno dobro razjašnjeni. Prije

uvođenja terapije lijekovima potrebno je razmotriti kompromise između rizika i koristi (osobito u starijih osoba), te je potrebno pažljivo pratiti nuspojave. Postoji sve više dokaza o učinkovitosti atipičnih antipsihotika u opsesivno-kompulzivnom poremećaju (risperidon), posttraumatskom stresnom poremećaju i generaliziranom anksioznom poremećaju (kvetiapin). Za simptome povezane s demencijom u starijih bolesnika male, ali statistički značajne koristi uočene su za aripiprazol, olanzapin i risperidon (77).

U osoba starije životne dobi antipsihotike treba uvoditi postupnom titracijom u nižim dozama i sporije nego kod odrasle, somatski zdrave populacije. Najčešće pogreške pri propisivanju antipsihotika osobama starije životne dobi upravo su vezane za dozu. Učinkovita doza lijeka treba biti ujedno i minimalna doza kod koje se opaža njegov pozitivan učinak kako bi se minimizirala mogućnost pada i ozljeda. Osobe starije životne dobi s psihotičnim poremećajima treba pokušati liječiti sa što manje lijekova, izbjegavati kombinacije više psihofarmaka kako bi se smanjila politerapija, a na taj način i mogućnost njihovih interakcije. Obavezno se preporuča praćenje učinka lijeka i nuspojava. Na pozitivan učinak lijeka je u takvoj populaciji katkad je potrebno čekati duže nego kod mlađih bolesnika. Primjena antipsihotika druge i treće generacije kod osoba starije životne dobi gotovo je uvijek izvan odobrene indikacije za te lijekove (78). Mnoga istraživanja su pokazala da pacijenti s Alzheimerovom bolešću s psihozama ili uznemirenošću i agresijom reagiraju na kemijsko obuzdavanje, smanjujući simptome njihovih problema u ponašanju. Međutim, takvi se lijekovi naširoko koriste izvan ovih indikacija, a ne samo za određene simptome kao što su ljutnja, agresija, paranoidne ideje i psihoze. Utvrđeno je da se u Ujedinjenom Kraljevstvu neprikladno propisuju antipsihotici kod starijih osoba i da takvi pacijenti imaju 85% povećan rizik od nuspojava i veće smrtnosti. Ovo je izvješće bilo kritička analiza koja se bavila rezultatima prakse liječenja demencije u pacijenata u Ujedinjenom Kraljevstvu, a i u cijelom svijetu, s ciljem smanjenja propisivanja antipsihotika za demenciju. Procjenjuje se da takvo neprikladno pretjerano propisivanje antipsihotika pridonosi 1800 smrtnih slučajeva u Ujedinjenom Kraljevstvu godišnje te je pokazano kako je rizik od moždanog udara u prvih 30 dana nakon početka uzimanja antipsihotika u starijih pacijenata do 9 puta veći (79).

4.2. POGREŠKE PRI PROPISIVANJU ANKSIOLITIKA, SEDATIVA I HIPNOTIKA

Najčešće propisivani anksiolitici i hipnotici u današnje vrijeme su benzodiazepini. Njihova farmakološka svojstva omogućuju široku terapijsku primjenu kod anksioznosti, nesаницe, napadaja panike, epilepsije, mišićnih grčeva i prije kirurškog zahvata. Bez obzira na široku primjenu benzodiazepina, njihova primarna indikacija i nadalje ostaju anksiozni poremećaji, i to ponajprije opći anksiozni poremećaj i panični poremećaj (32). Njihova uporaba je bila predmet zabrinutosti među regulatorima javnog zdravstva u različitim zemljama zbog rizika povezanih s dugotrajnom izloženošću. Obično se primjenjuju peroralno, ali je moguća i intravenska primjena, kao i rektalna i intramuskularna (80). S obzirom na rizike povezane s primjenom benzodiazepina, bolesnicima treba propisati najnižu učinkovitu dozu u najkraćem mogućem vremenskom periodu. Maksimalno trajanje liječenja treba biti 8 do 12 tjedana, uključujući fazu smanjenja doze. Uzimanje anksiolitika kroz duže vrijeme može dovesti do tolerancije, što znači da je nakon dužeg vremenskog razdoblja njihova korištenja potrebna veća doza lijeka kako bi se postigao isti učinak (81). Uobičajeni štetni učinci primjene benzodiazepina uključuju respiratornu depresiju, zastoј disanja, pospanost, zbunjenost, glavobolju, sinkopu, mučninu i povraćanje, proljev, tremor i drugo. Stoga je nakon primjene benzodiazepina potrebno pažljivo pratiti sve vitalne funkcije, posebice krvni tlak i brzinu disanja (80).

Anksiolitici, sedativi i hipnotici se široko propisuju i konzumiraju kako u bolničkom tako i u vanbolničkom okruženju. Najčešća etiologija anksiolitičke i sedativne toksičnosti uključuje nepravilno doziranje, pogrešnu uporabu/zloupорabu ili interakciju između lijekova. Anksiolitici koji se najčešće zloupotrebljavaju su iz benzodiazepinske skupine lijekova i to je najčešće zabilježeno među mlađim odraslim osobama. Za najveću stopu zloupорabe odgovorne su odrasle osobe u dobi od 18 do 49 godina. Pravilno praćenje, ispravna uporaba i pridržavanje uputa o lijekovima mogu pomoći u smanjenju rizika od njihove toksičnosti. Моže se zaključiti kako je edukacija pacijenata od iznimne važnosti u procesu osiguravanja odgovarajuće i sigurne uporabe lijekova, na način koji je to i predviđeno (82).

Unatoč dokazima o mnogim potencijalnim rizicima, uporaba benzodiazepina među starijim osobama je uobičajena. Američke procjene pokazuju kako se dugotrajna uporaba tih lijekova akumulira među pacijentima kako stare, pa je prevalencija njihovog propisivanja najveća upravo među starijim osobama. Otprilike jedna trećina sve upotrebe benzodiazepina je dugotrajna (≥ 120 preporučenih dana), pri čemu starije odrasle osobe čine najveći udio pacijenata s dugotrajnom upotrebom. Razumijevanje propisivanja benzodiazepina kod starijih osoba od posebne je važnosti s obzirom na veći rizik za politerapiju i povećanu osjetljivost na nuspojave i interakcije lijekova u ovoj populaciji. Korištenje benzodiazepina u takvoj populaciji povezano je s mnogim štetnim učincima uključujući padove i prijelome. S obzirom na te probleme, više strukovnih društava identificiralo je smanjenje propisivanja benzodiazepina kod starijih osoba kao nacionalni prioritet (83). Osim toga, najčešće se kod ispitivanja problema nesanice koristi samoprocjena pacijenata za mjere spavanja. Studije sugeriraju kako pacijenti mogu precijeniti potencijalno subjektivno poboljšanje sna uz korištenje farmakoterapije, pri čemu je jedna studija pokazala da upotreba sedativnih hipnotika samo objektivno povećava ukupno vrijeme spavanja za 25 minuta. Iako mogu postojati neki dokazi koji podržavaju upotrebu benzodiazepina za kratkoročno liječenje nesanice, malo je dokaza koji podupiru njihovu kroničnu upotrebu za tu svrhu. Neke studije pokazale su da je dugotrajna uporaba benzodiazepina za nesanicu čak povezana s pogoršanjem kvalitete sna (84). Kognitivna bihevioralna terapija i higijena spavanja smatraju se početnom terapijom za nesanicu. Kliničari mogu razmotriti korištenje agonista nebenzodiazepinskih receptora koji imaju poboljšane sigurnosne profile u odnosu na benzodiazepine. Međutim, studije pokazuju sličan profil nuspojava za uporabu u starijih odraslih osoba uključujući povećan rizik od padova, prijeloma, oštećene kognicije i prometnih nesreća. Osim toga, niz novijih studija utvrdio je da je kognitivna bihevioralna terapija učinkovit tretman za nesanicu, ako ne i učinkovitiji od benzodiazepina i sedativnih hipnotika u općoj odrasloj populaciji, ali bez ikakvih povezanih potencijalnih rizika. Stoga bi budući smjer liječenja nesanice trebao imati naglasak na nefarmakološkim intervencijama i liječenju komorbiditetnih stanja (85).

4.3. POGREŠKE PRI PROPISIVANJU ANTIDEPRESIVA

Depresija je bolest, ozbiljni duševni poremećaj, kojeg karakterizira duboka patnja, osjećaj praznine, nervoze, anksioznosti i tuge koja ne prestaje i ponavlja se te uzrokuje gubitak interesa za svakodnevne aktivnosti. Depresivan čovjek nije u stanju raditi niti se veseliti životu te je stoga vrlo važno rano prepoznavanje i liječenje bolesti. Liječenje lijekovima predstavlja temelj uspješne borbe protiv depresije (86). Nepravilna upotreba antidepresiva uključuje propisivanje istih kod dijagnoza kod kojih nije indicirana, off-label, njihova prekomjerna upotreba u indiciranim stanjima, posebno kod kombiniranja dva ili više antidepresiva, što može dovesti do nastanka nuspojava ili neželjenih interakcija. Takvo što je često vidljivo kod bolesnika starije životne dobi te je zbog toga važno voditi računa o promijenjenoj farmakodinamici i farmakokinetici lijeka prilikom njegovog propisivanja (87).

Tablica 17. Dijagnostičke kategorije poremećaja s depresivnom kliničkom slikom (72)

Organski poremećaji raspoloženja	Disordines thymiaci [affectivi organici]	F06.3
Postshizofrena depresija	Depressio postschizophrenica	F20.4
Shizoafektivni poremećaj, tip depresija	Psychosis schizoaffectiva, typus depressivus	F25.1
Bipolarni afektivni poremećaj, blaga ili umjerena depresijska epizoda	Psychosis affectiva bipolaris, episodium depressivum, gradus levis sive moderati	F31.3
Bipolarni afektivni poremećaj, teška depresijska epizoda bez simptoma psihoza	Psychosis affectiva bipolaris, episodium depressivum non psychoticum, gradus gravis	F31.4
Depresija	Depressio	F32
Blaga depresijska epizoda	Episodium depressivum, gradus levis	F32.0
Umjerena depresijska epizoda	Episodium depressivum, gradus moderati	F32.1
Teška depresijska epizoda bez simptoma psihoze	Episodium depressivum non psychoticum, gradus majoris	F32.2
Teška depresijska epizoda sa simptomima psihoze	Episodium depressivum psychoticum, gradus majoris	F32.3
Druge depresijske epizode	Episodia depressiva alia	F32.8
Depresijska epizoda, nespecifična	Episodium depressivum, non specificatum	F32.9
Povratni depresijski poremećaj	Depressio recurrens	F33
Blag povratni depresijski poremećaj	Depressio recidiva, gradus levis	F33.0
Umjeren povratni depresijski poremećaj	Depressio recidiva gradus moderati	F33.1
Težak povratni depresijski poremećaj bez simptoma psihoze	Depressio recidiva non psychotica gradus majoris	F33.2
Težak povratan depresijski poremećaj sa simptomima psihoze	Depressio psychotica recidiva gradus majoris	F33.3
Povratni depresijski poremećaj, u remisiji	Depressio recidiva in remissione	F33.4
Drugi povratni depresijski poremećaj	Depressio recidiva alia	F33.8
Povratni depresijski poremećaj, nespecifičan	Disordo depressivus recidivus, non specificatus	F33.9
Stalni poremećaji raspoloženja	Disordines thymici (affectivi) permanentes	F34
Ciklotimija	Cyclothymia	F34.0
Distimija	Dysthymia	F34.1
Drugi stalni poremećaji raspoloženja	Disordines affectivi permanentes alii	F34.8
Stalni poremećaj raspoloženja, nespecifičan	Disordo thymicus (affectivus) permanens, non specificatus	F34.9
Drugi poremećaji raspoloženja	Disordines thymiaci affectivi alii	F38
Drugi pojedinačni poremećaji raspoloženja	Disordines thymiaci (affectivi) singuli alii	F38.0

Drugi povratni poremećaji raspoloženja	Disordines thymiacy (affectivi) recidivi alii	F38.1
Drugi označeni poremećaji raspoloženja	Disordines thymiacy (affectivi) alii specificati	F38.8
Poremećaj raspoloženja, nespecifičan	Disordo thymiacy (affectivus), non specificatus	F39
Mješovit anksiozni i depresijski poremećaj	Disordo anxiosus et depressivus mixtus	F41.2
Neurastenija	Neurasthenia	F48.0
Blag mentalni poremećaj i poremećaj ponašanja sa babinjama	Disordines mentales et disordines morum mites cum puerperio associati, non alibi classificati	F53.0
Poremećaji ponašanja depresivna tipa	Disordo morum depressivus	F92.0

Retrospektivnom analizom nenamjernih terapijskih pogrešaka pri liječenju antidepresivima i antipsihoticima u Sjedinjenim Američkim Državama pokušalo se proširiti znanje o vrstama pogrešaka koje se obično povezuju s tim lijekovima. Korištenjem podataka iz Nacionalnog sustava podataka o otrovima u razdoblju od 2000. do 2012. godine zaprimljeno je 207 670 prijava nenamjernih terapijskih pogrešaka povezanih s antidepresivima ili antipsihoticima propisanim izvan zdravstvenih ustanova. Stopa pogrešaka povezanih s antidepresivima povećala se za 50,6% od 2000. do 2004., smanjila se za 6,5% od 2004. do 2006., a zatim se povećala za 13,0% od 2006. do 2012. Sveukupno, 70,1% prijavljenih pogrešaka dogodilo se među odraslima, a njih 59,3% među ženama. Lijekovi koji su najčešće povezani s pogreškama bili su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (30,3%), atipični antipsihotici (24,1%) i druge vrste antidepresiva (21,5%). Učestalost i stopa ovih pogrešaka značajno su se povećale od 2000. do 2012 što se povezuje s povećanom upotrebom antidepresiva u SAD-u (87).

Pretpostavljeni razlog za trend povećanja propisivanja antidepresiva u SAD-u je taj što liječnici sve više propisuju antidepresive za nedepresivne indikacije, uključujući one koje su neodobrene, *off label*. Međutim, učestalost kojom liječnici propisuju antidepresive za nedepresivne indikacije nije poznata jer su indikacije liječenja rijetko dokumentirane. U SAD-u je provedena studija koja je uključivala sve recepte napisane za odrasle pacijente između 1. siječnja 2006. i 30. rujna 2015. za sve antidepresive osim inhibitora monoaminooksidaze. Tijekom razdoblja istraživanja od 101 759 recepata za antidepresive (5,9% svih recepata) samo njih 55,2% bilo je indicirano za

depresiju. Liječnici su također propisivali antidepresive za anksiozne poremećaje (18,5%), nesanicu (10,2%), bol (6,1%) i panične poremećaje (4,1%). Za ove indikacije najčešće propisivani antidepresivi bili su citalopram, trazodon, amitriptilin i paroksetin. Također se pokazalo kako su antidepresivi propisivani za migrenu, vazomotorne simptome menopauze, poremećaj pažnje/hiperaktivnosti i poremećaje probavnog sustava (88). *Off label* propisivanje antidepresiva može označavati, osim propisivanja za neodobrene indikacije, korištenje drugačije doze, trajanje uporabe, učestalost doziranja, korištenje drugačije metode primjene (npr. oralno umjesto intravenozno) ili korištenje od strane druge skupine pacijenata (npr. djeca umjesto odraslih). Farmaceutskim tvrtkama nije dopušteno promovirati lijek za uporabu koju nije odobrila odgovarajuća agencija kao što je US Food and Drug Administration (FDA) ili Europska agencija za lijekove (EMA). Međutim, zakonito je obavještavati o studijama koje pokazuju pozitivne rezultate u *off label* primjenama, a također je zakonito da i liječnik propiše lijek za navedenu primjenu (89).

Većina psihičkih poremećaja u starijoj životnoj dobi vezana je uz pojavu depresije i razvoj demencije. Pri postavljanju dijagnoze kod takvih bolesnika od iznimne je važnosti detaljno uzimanje anamnestičkih podataka, tjelesni i neurološki pregled, EKG, rutinske laboratorijske pretrage i ostale pretrage važne za pojedinca. Važno je voditi računa o funkciji bubrega, jetre, srca i stanju krvožilnog sustava bolesnika, jer smanjen klirens kreatinina ili oštećenje jetrene funkcije može dovesti do neželjene akumulacije lijeka u organizmu s ozbiljnim kliničkim posljedicama (78). Brojne studije govore o kardiovaskularnim rizicima povezanim uz primjenu antidepresiva, posebice uz primjenu tricikličkih antidepresiva. Oni zbog antimuskarinskih učinaka produljuju PR, QRS i QT interval te mogu izazvati aritmije. Kod starijih bolesnika koji imaju rizik od aritmija preporuča se česta kontrola EKG-a i krvnog tlaka (90). Individualizirani pristup tijekom primjene antidepresiva, a i psihofarmaka općenito, temelj je na kojem počiva racionalna primjena ovih lijekova (78).

Kao česta pogreška pri propisivanju antidepresiva brojne studije navode pogrešnu dijagnozu velikog depresivnog poremećaja kod pacijenata s bipolarnim poremećajem. Klinička slika velike depresivne epizode u bolesnika s bipolarnim poremećajem ne razlikuje se bitno od one u bolesnika s velikim depresivnim poremećajem (unipolarna depresija) pa stoga takve pogreške nisu iznenađujuće. Bolesnici

s bipolarnim poremećajem otprilike polovicu života provode simptomatski, a većinu tog vremena pate od simptoma depresije, što otežava točnu dijagnozu bipolarnog poremećaja (91). Dugotrajnim praćenjem 146 pacijenata s bipolarnim poremećajem, utvrđeno je kako gotovo polovica pacijenata tijekom 13 godina bila na neki način simptomatična s prevladavajućom depresijom. Gotovo 40% vremena su takvi pacijenti bili depresivni, a oko 10% vremena manični ili hipomanični. Otprilike pola vremena su proveli bez simptoma (92). Problem predstavlja činjenica da su antidepresivi pokazali malu ili nikakvu učinkovitost kod depresivnih epizoda povezanih s bipolarnim poremećajem, a smjernice za liječenje preporučuju korištenje antidepresiva samo kao dodatak stabilizatorima raspoloženja za pacijente s bipolarnim poremećajem. Nekoliko antidepresiva, uključujući paroksetin, imipramin, sertralin, fluoksetin i bupropion, proučavani su kao pomoćno liječenje depresije sa stabilizatorima raspoloženja u bipolarnih bolesnika. Na žalost, ove studije ne podupiru ovakvu kombinaciju lijekova u liječenju bipolarnih depresija (91). Kao jedina iznimka navodi se kombinacija fluoksetina s olanzapinom, gdje se navodi kako je olanzapin učinkovitiji od placeba, a kombinacija olanzapina i fluoksetina učinkovitija od olanzapina i placeba u liječenju bipolarne depresije i bez povećanog rizika od razvoja maničnih simptoma (93).

4.4. POGREŠKE PRI PROPISIVANJU STABILIZATORA RASPOLOŽENJA

Jedna od najčešćih indikacija za propisivanje stabilizatora raspoloženja je bipolarni poremećaj, poremećaj koji je obilježen manijom i depresijom koje se obično izmjenjuju. Manične i depresivne karakteristike bipolarnog poremećaja zahtijevaju posebne stabilizatore raspoloženja koji mogu zadovoljiti individualne potrebe pacijenta. Iako se još mnogo toga treba otkriti o pojedinostima litija, valproične kiseline i karbamazepina, predloženi zajednički mehanizam za njihove sposobnosti stabilizacije raspoloženja je inhibicija procesa unosa inozitola, što rezultira iscrpljivanjem inozitola (94). Prije započinjanja terapije litijem, zbog njegovog vrlo uskog terapijskog djelovanja, kliničar bi trebao obaviti temeljiti fizikalni pregled koji uključuje palpaciju štitnjače i utvrditi kreatinin, dušik uree u krvi i test funkcije štitnjače, uključujući razine T3, T4 i TSH, zajedno s analizom urina i

elektrokardiogramom. Zbog sposobnosti valproične kiseline da uzrokuje smrtonosnu hepatotoksičnost, nužno je provjeriti jetrene probe prije početka terapije kako bi se uspostavila početna vrijednost za usporedbu s kasnijim nalazima u svrhu praćenja (95). Antiepileptici imaju sinergističko djelovanje pri liječenju bipolarnog afektivnog poremećaja, koji ne reagira na monoterapijsko liječenje te je stoga zajednička primjena vrlo učestala u kliničkoj praksi (56).

Najčešći problemi pri propisivanju litija vezani su za njegov uski terapijski raspon zbog čega nastaje niz ozbiljnih nuspojava poput onih koji utječu na štitnjaču, paratireoidne žlijezde i bubrege, a svi oni zahtijevaju redovito praćenje koncentracije litija u plazmi (96). Pri uvođenju lijeka koncentracije litija u plazmi se moraju pratiti jednom tjedno do stabilizacije koncentracije. I sljedećih mjesec dana je potrebno praćenje koncentracije litija u plazmi jednom tjedno, a nakon toga jednom mjesečno. Učestalije praćenje je potrebno u bolesnika koji primaju neki lijek koji utječe na bubrežni klirens litija (97). Štetne ishode pacijenata povezane s litijem u Ujedinjenom Kraljevstvu istaknula je Nacionalna agencija za sigurnost pacijenata (NPSA) 2009. svojom publikacijom „*Sigurnija terapija litijem*“. Ovo izvješće identificiralo je niz smrtnih slučajeva i drugih ozbiljnih nuspojava koje su se dogodile kao rezultat terapije litijem koristeći bazu podataka Nacionalnog sustava izvješćivanja i učenja (NRLS) (98). U Engleskoj i Walesu je provedena analiza mješovitih metoda izvješća o sigurnosnim incidentima u vezi s litijem te se opisuju kao česte pogreške one povezane s krivim propisivanjem i izdavanjem lijekova sličnog naziva i pakiranja. Najčešće su se prijavljivale pogreške kod zamjene litija zaštićenog imena Priadel i hidrosiklorokina, zaštićenog naziva Plaquenil. Oba lijeka je proizvela Sanofi Aventis, a imaju slične nazive, pakiranja i jačine te su stoga najčešće miješani lijekovi (96).

Jačina i učestalost primjene lamotrigina mora za svakog pacijenta biti pažljivo odabrana i propisana ovisno o bolesti, dobi, komorbiditetima i ostalim lijekovima koje bolesnik uzima (99). Kod uvođenja lamotrigina u terapiju bipolarnog poremećaja preporuča se postupno povišenje doze do stabilne doze održavanja tijekom 6 mjeseci. Visoke početne doze se povezuju s ozbiljnim nuspojavama, najčešće osipom, kao što je Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnom epidermalnom nekrolizom (TEN) i reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS). Prilikom propisivanja lamotrigina također treba obratiti pozornost na druge lijekove koje bolesnik uzima zbog mogućih

interakcija. Lijekovi koji inhibiraju (valproat) ili induciraju (fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton, primidon i dr.) glukuronidaciju mogu utjecati na prividni klirens lamotrigina zbog utjecaja na njegov metabolizam (100). Kako bi se poboljšala sigurnost pacijenata u bolnicama te kako bi se olakšalo praćenje nuspojava i ostalih štetnih učinaka lijeka, preporuča se standardizacija propisivanja receptata za lamotrigin. Studijom provedenom u Japanu pokušala se procijeniti učinkovitost standardizacije ispitivanjem kartona i receptata pacijenata. Pokazano je kako je stopa neodgovarajućih receptata nakon standardizacije bila je značajno niža od one prije (12,1% prema 29%) (99). Prije lamotrigina, stabilizatori raspoloženja pokazali su učinkovitost tijekom manične i hipomanične faze bipolarnе bolesti, ali su se činili manje učinkovitim u liječenju bipolarnе depresije. Konvencionalni antidepressivi se često pogrešno koriste za liječenje bipolarnе depresije, ali to može povećati rizik od izazivanja manije, hipomanije ili ubrzanja ciklusa u bipolarnih pacijenata. Lamotrigin je, naprotiv, pokazao djelotvornost u liječenju akutne bipolarnе depresije, međutim ne smijese koristiti kao monoterapija za liječenje akutne manije. Njegovim je uvođenjem pacijentima s bipolarnom depresijom došlo do poboljšanja simptoma depresije u 72% pacijenata do kraja 4 tjedna, s 63% prijavljenih u remisiji za 6 tjedana. Lamotrigin, karbamazepin i valproat imaju važnu ulogu u terapiji održavanja bipolarnog poremećaja, dok dostupni dokazi sugeriraju da je lamotrigin najučinkovitiji u prevenciji relapsa depresije dok su drugi aktivni antiepileptici učinkovitiji u profilaksi manijskog spektra recidiva (101).

5. ZAKLJUČAK

Pogreške u liječenju, odnosno medikacijske pogreške, su najčešće medicinske pogreške i uzrokuju značajan morbiditet, a u nekim slučajevima i mortalitet. Nakon opsežnog pregleda literature koja je istraživala pogreške u liječenju u psihijatriju, došlo se do zaključka kako zbog različitog dizajna istraživanja prijavljene stope prevalencije pogrešaka u liječenju lijekovima u psihijatriji uvelike variraju. Također, različite studije su fokusirane na različite medikacijske pogreške prema stadiju u medikacijskom ciklusu u kojem su nastale. Tako imamo pogreške nastale u propisivanju lijeka (na čemu je bio poseban naglasak u ovom radu), pogreške u njihovoj pripremi, primjeni i pogreške nadzora. Pogreške u propisivanju, pripremi i nadzoru se odnose na pružatelje usluga, tj. zdravstvene djelatnike i zdravstveni sustav.

Pogreške u liječenju psihijatrijskih bolesnika proučavane su gotovo isključivo u bolničkim uvjetima. Priroda i učestalost štetnih događaja povezanih s liječenjem psihijatrijskim lijekovima je dobro poznata i proučavana te je dodatno komplicirana kompleksnošću psihijatrijskih bolesnika, njihovim komorbiditetima, nedostatkom uvida u isto, značajnom politerapijom, višestrukim propisivačima te sklonosti neadherenciji.

Pogreške u primjeni lijeka većinom se odnose na čimbenike povezane s pacijentom, a obuhvaćaju pogrešno doziranje lijeka, njegovo neprikladno vrijeme uzimanja, pogrešne intervale i nepridržavanje uputa, odnosno nesuradljivost bolesnika. Važno je prepoznati da nepridržavanje liječničkih uputa o lijeku može negativno utjecati na ishod bolesti i može dovesti do ponovne hospitalizacije. Edukacija pacijenata o važnosti pravilne primjene lijekova bi mogla spriječiti pogoršanje simptoma ili recidiv. Psihijatrijski pacijenti su često pod liječničkom skrbi više od jednog liječnika, a u tom slučaju se događa kako ne informiraju svog psihijatra o lijekovima koje im je propisao drugi liječnik i obrnuto. Problem dodatno otežava činjenica da se mnogi pacijenti liječe biljnim lijekovima ili koriste neki OTC pripravak i pretpostavljaju kako takvi lijekovi nemaju interakcija s drugim lijekovima te ih propuste prijaviti svojim liječnicima.

Poboljšanim praćenjem i upravljanjem psihofarmacima mogle bi se ublažiti pogreške u liječenju koje dovode do štetnih događaja. Iako su u mnogim slučajevima posljedice štetnih događaja povezanih s psihofarmacima male, u nekim slučajevima su ipak uzrokovale smrt. Liječnici često ne uspijevaju pratiti i sustavno pregledavati nuspojave povezane s psihofarmacima nakon što ih uvedu, a zabilježena je i loša komunikacija između primarnih i sekundarnih skrbnika, kao i nedostatak dogovora o tome tko je odgovoran za praćenje lijekova. Za pacijente pod nadzorom psihijatra i liječnika opće medicine, vjerojatnije je da će psihijatar izostaviti lijekove za somatske bolesti, a liječnik opće prakse psihijatrijske lijekove u dijagramu pacijenata.

Problem usklađivanja terapije se navodi kao općeniti problem u zdravstvenom okruženju, ne strogo vezan za psihijatriju, a obuhvaća razlike u lijekovima u različitim prijelaznim točkama na putu liječenja pacijenta, kao što su prijem, preseljenje pacijenata na drugi odjel, prijelaz između akutne i kronične skrbi, prijelaz na kućnu njegu i otpust. Usklađivanje terapije obuhvaća usporedbu lijekova koje pacijent uzima kod kuće s onima koji su propisani prilikom prijema. Zbog prirode bolesti psihijatrijskih pacijenata, često je nemoguće uzeti njihovu točnu anamnezu. Kompletnu usklađenu listu lijekova treba prenositi s pacijentom sljedećem liječniku, odjelu, ili drugom pružatelju zdravstvene skrbi. Kao dodatna mjera zaštite, potpuni prijenos lijekova treba dati i pacijentu po otpustu iz ustanove. Farmaceuti mogu imati ključnu ulogu u usklađivanju terapije, jer se pokazalo da su bolji u dobivanju anamneze o uzimanju lijekova te smanjuju mogućnost pogreške u liječenju. Konačni cilj programa usklađivanja lijekova je spriječiti štetne događaje lijekova na svim razinama zdravstvene skrbi za pacijente.

Farmaceuti su učinkoviti u otkrivanju i sprječavanju pogrešaka u propisivanju, kao i u davanju preporuka za liječenje. Kao ograničavajući faktor navodi se nepostojanje infrastrukture za ljekarničke usluge i manjak osoblja.

Studije pokazuju kako je tradicionalan način samoprijavljivanja pogrešaka u liječenju manjkav i neadekvatan. Vlastite pogreške se ne prijavljuju zbog straha od kazne, nepoznavanja važnosti prijavljivanja, nedostatka vremena zbog opterećenosti, užurbanog radnog okruženja, kompliciranog

sustava izvješćivanja i nedostatka povratnih informacija. Tradicionalan način samoprijavlivanja se fokusira na to tko je napravio pogrešku te se, kao preventivna mjera, provodi kažnjavanje. Alternativni pristup kojem treba težiti obuhvaća identificiranje pogreške u sustavima koji nemaju uspostavljenu provjeru i zaštitne mjere.

Implementacija kompjuteriziranog sustava unosa naloga za liječnike značajno bi smanjio stopu pogrešaka pri propisivanju koja se odnose na netočno doziranje, nepotpune narudžbe, netočan način primjene i nečitkost. Integrirani softver koji bi pružao trenutne informacije o lijekovima, parametre praćenja, provjere interakcija i kontraindikacija, integraciju s drugim bolničkim pa i vanbolničkim sustavima trebao bi biti imperativ.

Potrebno je provesti još istraživanja kako bi se omogućilo točno određivanje učestalosti kao i uzroka pogrešaka u liječenju. Protokoli istraživanja trebali bi obuhvatiti razgovore sa svim medicinskim osobljem uključenim u liječenje ubrzo nakon otkrivanja pogreške kako bi se točnije odredili čimbenici koji su doveli do neželjenog događaja u okruženju u kojem nema okrivljavanja i srama.

6. LITERATURA

1. Bates D, Boyle D, Vliet V, Schneider J, Leape L. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med.* 1995;10(4):199–205.
2. Ferner R, Aronson J. Medication errors, worse than a crime. *Lancet (London, England).* 2000;355(9208):947–8.
3. Williams D. Medication errors. *J R Coll Physicians Edinburgh.* 2007;37(4):343–6.
4. U. S. Food and Drug Administration (FDA). Working to Reduce Medication Errors [Internet]. 2019 [cited 2021 Sep 10]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/information-consumers-and-patients-drugs/working-reduce-medication-errors>
5. Aronson JK. Medication errors: Definitions and classification. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67(6):599–604.
6. Ferner RE, Aronson JK. Clarification of terminology in medication errors: Definitions and classification. *Drug Saf.* 2006;29(11):1011–22.
7. Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Medication errors: An overview for clinicians. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(8):1116–25.
8. Cohen MR (Michael R, American Pharmacists Association. Medication errors. 2nd ed. Cohen MR (Michael R, editor. Washington, D.C: American Pharmacists Association; 2007.
9. Hansen LB. Medication Errors. *Am J Pharm Educ.* 2007;71(3):59.
10. Barber N, Rawlins M, Dean Franklin B. Reducing prescribing error: Competence, control, and culture. *Qual Saf Heal Care.* 2003;12(1):29–32.
11. Institute of Medicine. To err is human: Building a safer health system (Report Brief). *Inst Med.* 1999;1–8.
12. Day R. Off-label prescribing. *Aust Prescr.* 2013;36(6):182–3.

13. Gorjanski D, Ćurković M. Utječe li pravni okvir na propisivanje atipičnih antipsihotika i antikonvulziva izvan odobrenih indikacija u Osječko-baranjskoj županiji? *Med Fam Croat J Croat Assoc Fam Med*. 2018;26(1–2):21–30.
14. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med*. 2006;166(9):1021–6.
15. Shah SS, Hall M, Goodman DM, Feuer P, Sharma V, Fargason C, et al. Off-label drug use in hospitalized children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(3):282–90.
16. Chen H, Reeves JH, Fincham JE, Kennedy WK, Dorfman JH, Martin BC. Off-label use of antidepressant, anticonvulsant, and antipsychotic medications among Georgia Medicaid Enrollees in 2001. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(6):972–82.
17. Wittich CM, Burkle C, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(10):982–90.
18. U. S. Food and Drug Administration (FDA). Understanding Unapproved Use of Approved Drugs “Off Label” | FDA [Internet]. 2018 [cited 2021 Sep 10]. Available from: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-expanded-access-and-other-treatment-options/understanding-unapproved-use-approved-drugs-label>
19. Zakon o obveznom zdravstvenom osiguranju (Narodne novine broj 80/13, 137/13, 98/19) [Internet]. Narodne novine. 2020 [cited 2021 Sep 10]. Available from: <https://www.zakon.hr/z/192/Zakon-o-obveznom-zdravstvenom-osiguranju>
20. Pravilnik o mjerilima za razvrstavanje lijekova te o propisivanju i izdavanju lijekova na recept [Internet]. Narodne novine. 2013 [cited 2021 Sep 10]. Available from: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_86_1937.html
21. Pravilnik o načinu propisivanja i izdavanja lijekova na recept [Internet]. Narodne novine. 2009 [cited 2021 Sep 10]. Available from: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2009_02_17_356.html

22. Pravilnik o mjerilima za stavljanje lijekova na listu lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje kao i načinu utvrđivanja cijena lijekova koje će plaćati Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje te načinu izvještavanja o njima [Internet]. Narodne novine. 2019 [cited 2021 Sep 10]. Available from: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2019_04_33_706.html
23. WHO. Improving access and use of psychotropic medicines [Internet]. World Health Organization. 2005. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42883>
24. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj. Udruga poslodavaca u zdravstvu; 2021. 446–452 p.
25. Bašić S, Marković I, Sporiš D, Šušak - Sporiš I, Čolak Romić Z, Županić S. Antiepileptici i njihove interakcije. *Medicus*. 2019;28(1):13–22.
26. Hajnšek S, Kovačević I, Petelin Ž. Epilepsija - Terapijske smjernice. *Neurol Croat*. 2010;59(1–2):35–62.
27. Quinn NP. Anti-Parkinsonian Drugs Today. *Drugs*. 1984;28(3):236–62.
28. Živković M. Pregled najvažnijih antipsihotika i njihovih mehanizama djelovanja. *Medicus*. 2017;26(2):133–9.
29. Peuskens J. Good medical practice in antipsychotic pharmacotherapy. *Int Clin Psychopharmacol*. 1998;13(3):35–41.
30. Ostojić D, Silić A, Kos S, Čulo I, Savić A. Terapija prve psihotične epizode. *Medicus*. 2017;26(2):151–60.
31. Altamura AC, Moliterno D, Paletta S, Maffini M, Mauri MC, Bareggi S. Understanding the pharmacokinetics of anxiolytic drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013;9(4):423–40.
32. Mimica N, Folnegović-Šmalc V, Uzun S, Rušinović M. Benzodiazepini: Za i protiv. *Medicus*. 2002;11(2):183–8.

33. Crnković D. Anksioznost i kako ju liječiti. *Medicus*. 2017;26(2):185–91.
34. (FDA) USF and DA. Sleep Disorder (Sedative-Hypnotic) Drug Information | FDA [Internet]. 2019 [cited 2021 Sep 10]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/sleep-disorder-sedative-hypnotic-drug-information>
35. Roth T, Roehrs TA. A review of the safety profiles of benzodiazepine hypnotics - PubMed. *J Clin Psychiatry*. 1991;52:38–41.
36. Porcelli S, Drago A, Fabbri C, Serretti A. Mechanisms of antidepressant action: An integrated dopaminergic perspective. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2011;35(7):1532–43.
37. Racagni G, Popoli M. The pharmacological properties of antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol*. 2010;25(3):117–31.
38. Moraczewski J, Aedma KK. Tricyclic Antidepressants. *StatPearls Internet*. 2021.
39. Leonard B. SSRI differentiation: Pharmacology and pharmacokinetics. *Hum Psychopharmacol*. 1995;10(3):149–58.
40. Brunello N, Mendlewicz J, Kasper S, Leonard B, Montgomery S, Nelson J, et al. The role of noradrenaline and selective noradrenaline reuptake inhibition in depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2002 Oct;12(5):461–75.
41. Stahl SM, Pradko JF, Haight BR, Modell JG, Rockett CB, Learned-Coughlin S. A Review of the Neuropharmacology of Bupropion, a Dual Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004;6(4):159.
42. Santarsieri D, Schwartz TL. Antidepressant efficacy and side-effect burden: a quick guide for clinicians. *Drugs Context*. 2015;4:2012290.
43. Laban TS, Saadabadi A. Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOI) [Internet]. *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 Sep 13]. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539848/>

44. Boutrel B, Koob GF. What keeps us awake: The neuropharmacology of stimulants and wakefulness-promoting medications. *Sleep*. 2004;27(6):1181–94.
45. Onalapo AY, Obelawo AY, Onalapo OJ. Brain Ageing, Cognition and Diet: A Review of the Emerging Roles of Food-Based Nootropics in Mitigating Age-Related Memory Decline. *Curr Aging Sci*. 2019;12(1):2.
46. Mimica N. Antidementivi - karika koja nedostaje u lancu HZZO-a. Konačni program i knjiga sažetaka - 2. hrvatski kongres o prevenciji i rehabilitaciji u psihijatriji s međunarodnim sudjelovanjem. 2012.
47. Zorc B, Šoronda S. Izravni parasimpatomimetici. *Farm Glas*. 1999;55(3):91–101.
48. Polosa R, Benowitz NL. Treatment of nicotine addiction: present therapeutic options and pipeline developments. *Trends Pharmacol Sci*. 2011;32(5):281.
49. Mutschler J, Grosshans M, Soyka M, Rösner S. Current Findings and Mechanisms of Action of Disulfiram in the Treatment of Alcohol Dependence. *Pharmacopsychiatry*. 2016;49(4):137–41.
50. Singh D, Saadabadi A. Naltrexone [Internet]. *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 Sep 16]. p. 1–3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534811/>
51. Buprenorfin/Nalokson Mylan 8 mg/2 mg sublingvalne tablete - Mediatelly Baza Lijekova [Internet]. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). 2021 [cited 2021 Sep 16]. Available from:
<https://mediately.co/hr/drugs/aGnxhuE3jCQYQBwZC4Wo9u1Iygf/buprenorfin-nalokson-mylan-8-mg-2-mg-sublingvalne-tablete#pharmacodynamic>
52. Metadon Alkaloid 10 mg/ml oralna otopina - Mediatelly Baza Lijekova [Internet]. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). 2021 [cited 2021 Sep 16]. Available from:
<https://mediately.co/hr/drugs/FNdf16U95RfZ8U6lDc4TjrD9Qax/metadon-alkaloid-10-mg-ml->

oralna-otopina

53. Konrad HR. Vertigo and Associated Symptoms. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. Butterworths; 1990.
54. Murdin L, Hussain K, Schilder AGM. Betahistine for symptoms of vertigo. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jun 21;2016(6).
55. Strupp M, Brandt T. Diagnosis and Treatment of Vertigo and Dizziness. Dtsch Arztebl Int. 2008;105(10):173.
56. Mihaljević-Peješ A, Šagud M, Jakovljević Klinika Za Psihijatriju M, Rebro K. Antiepileptici kao stabilizatori raspoloženja. Medicus. 2002;11(2):171–5.
57. Bowden CL. Acute and maintenance treatment with mood stabilizers. Int J Neuropsychopharmacol. 2003;6(3):269–75.
58. Dean B, Barber N, Schachter M. What is a prescribing error? BMJ Qual Saf. 2000;9(4):232–7.
59. Haw C, Stubbs J. Prescribing errors in psychiatry. Psychiatr Bull. 2003;27(10):394–394.
60. Bates DW, Leape LL, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Teich JM, et al. Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. J Am Med Assoc. 1998;280(15):1311–6.
61. Paton C, Gill-Banham S. Prescribing errors in psychiatry. Psychiatr Bull. 2003;27(6):208–10.
62. Geffen J, Cameron A, Sorensen L, Stokes J, Roberts MS, Geffen L. Pro re nata medication for psychoses: The knowledge and beliefs of doctors and nurses. Aust N Z J Psychiatry. 2002;36(5):642–8.
63. Birmingham L, Mcclelland N, Bradley C. The Use of ‘As required’ Antimuscarinic Medication for the Treatment of Antipsychotic Drug Induced Side-effects. Br J Forensic Pract. 1999;1(2):11–5.

64. Pharmacopeia US. A Publication of the USP Practitioners' Reporting Network SM Use Caution-Avoid Confusion. 2001;76(3/01).
65. Lowe-Ponsford FL, Baldwin DS. Off-label prescribing by psychiatrists. *Psychiatr Bull.* 2000;24(11):415–7.
66. Hodgson R, Belgamwar R. Off-label prescribing by psychiatrists. *Psychiatr Bull.* 2006;30(2):55–7.
67. Borja VA, Galbraith K. Medication-related issues associated with the documentation and administration of long-acting injectable antipsychotics. Vol. 41, *International Journal of Clinical Pharmacy.* Springer; 2019. p. 623–9.
68. Richardson TE, O'Reilly CL, Chen TF. Drug-related problems and the clinical role of pharmacists in inpatient mental health: an insight into practice in Australia. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(5):1077–86.
69. Grasso BC, Rothschild JM, Genest R, Bates DW. What do we know about medication errors in inpatient psychiatry? *Jt Comm J Qual Saf.* 2003;29(8):391–400.
70. Mihaljević-Peleš A, Šagud M. *Antipsihotici u kliničkoj praksi.* 2010;
71. Objavljene liste lijekova | HZZO [Internet]. 2022 [cited 2022 Feb 17]. Available from: <https://hzzo.hr/zdravstvena-zastita/lijekovi/objavljene-liste-lijekova>
72. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema, Deseta revizija. *Med Nakl.* 2012;
73. Daumit GL, Pronovost PJ, Anthony CB, Guallar E, Steinwachs DM, Ford DE. Adverse Events During Medical and Surgical Hospitalizations for Persons With Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(3):267–72.
74. Patel MX, Taylor M, David AS. Antipsychotic long-acting injections: Mind the gap. *Br J Psychiatry.* 2009;195(52):1–4.

75. Abraham O, Myers MN, Brothers AL, Montgomery J, Norman BA, Fabian T. Assessing need for pharmacist involvement to improve care coordination for patients on LAI antipsychotics transitioning from hospital to home: A work system approach. *Res Soc Adm Pharm.* 2017;13(5):1004–13.
76. Ayani N, Sakuma M, Morimoto T, Kikuchi T, Watanabe K, Narumoto J, et al. The epidemiology of adverse drug events and medication errors among psychiatric inpatients in Japan: The JADE study. *BMC Psychiatry.* 2016;16(1).
77. Maher AR, Theodore G. Summary of the comparative effectiveness review on off-label use of atypical antipsychotics. *J Manag Care Pharm.* 2012;18(5-b).
78. Grošić V. Antidepresivi i antipsihotici u starijoj životnoj dobi. *Medicus.* 2017 Nov 8;26(2):239–43.
79. Ralph SJ, Espinet AJ. Increased All-Cause Mortality by Antipsychotic Drugs: Updated Review and Meta-Analysis in Dementia and General Mental Health Care. *J Alzheimer's Dis Reports.* 2018;2(1):1–26.
80. de Souza Dantas LM, Crowell-Davis SL. Benzodiazepines. *Vet Psychopharmacol.* 2021;67–102.
81. Addiction to benzodiazepines and codeine - GOV.UK [Internet]. 2011 [cited 2022 Feb 14]. Available from: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/addiction-to-benzodiazepines-and-codeine>
82. Simone CG, Bobrin BD. Anxiolytics and Sedative-Hypnotics Toxicity. *StatPearls.* StatPearls Publishing; 2021.
83. Gerlach LB, Wiechers IR, Maust DT. Prescription benzodiazepine use among older adults: A critical review. *Harv Rev Psychiatry.* 2018;26(5):264.
84. Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people

- with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ Br Med J*. 2005;331(7526):1169.
85. Schroeck JL, Ford J, Conway EL, Kurtzhalts KE, Gee ME, Vollmer KA, et al. Review of Safety and Efficacy of Sleep Medicines in Older Adults. *Clin Ther*. 2016;38(11):2340–72.
 86. Mihaljević-Peš A, Šagud M. Antidepresivi u kliničkoj praksi. Medicinska naklada. 2009;
 87. Lyness JM. Screening for Depression in Elderly Primary Care Patients. *Arch Intern Med*. 1997;157(4):449.
 88. Wong J, Motulsky A, Eguale T, Buckeridge DL, Abrahamowicz M, Tamblyn R. Treatment Indications for Antidepressants Prescribed in Primary Care in Quebec, Canada, 2006-2015. *JAMA*. 2016;315(20):2230–2.
 89. Skånland SS, Ciešlar-Pobuda A. Off-label uses of drugs for depression. *Eur J Pharmacol*. 2019;865:172732.
 90. Coupland C, Hill T, Morriss R, Moore M, Arthur A, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of cardiovascular outcomes in people aged 20 to 64: cohort study using primary care database. *BMJ*. 2016;352:1–17.
 91. Hirschfeld RM. Differential diagnosis of bipolar disorder and major depressive disorder. Vol. 169, *Journal of Affective Disorders*. Elsevier; 2014. p. 12–6.
 92. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The Long-term Natural History of the Weekly Symptomatic Status of Bipolar I Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(6):530–7.
 93. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(11):1079–88.
 94. Lubrich B, Van Calker D. Inhibition of the high affinity myo-inositol transport system: a common mechanism of action of antibipolar drugs? *Neuropsychopharmacology*.

- 1999;21(4):519–29.
95. Machado-Vieira R, Henter I, Zarate CA, Manji HK. Mood stabilizers. In: The Curated Reference Collection in Neuroscience and Biobehavioral Psychology. StatPearls Publishing; 2016. p. 967–74.
 96. Young RS, Deslandes P, Cooper J, Williams H, Kenkre J, Carson-Stevens A. A mixed methods analysis of lithium-related patient safety incidents in primary care. *Ther Adv Drug Saf*. 2020;11:1–8.
 97. Litijev karbonat JGL 300 mg tablete - Mediatelly Baza Lijekova [Internet]. [cited 2022 Feb 11]. Available from: <https://mediately.co/hr/drugs/SamXLo870LMHk8J0nVEKLLtd25j/litijev-karbonat-jgl-300-mg-tablete>
 98. National Patient Safety Agency. Safer lithium therapy [Internet]. 2009 [cited 2022 Feb 11]. Available from: <https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/ukgwa/20171030124420/http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/?entryid45=65426&p=9>
 99. Shimamura H, Yamada H, Okada N, Uchikura T, Tanaka K, Sasaki T, et al. A Standard Intervention Practice to Promote Appropriate Lamotrigine Therapy by Pharmacists. *Biol Pharm Bull*. 2018;41(4):465–9.
 100. Lamotrigin Genericon 25 mg tablete za žvakanje/oralnu suspenziju - Mediatelly Baza Lijekova [Internet]. [cited 2022 Feb 11]. Available from: <https://mediately.co/hr/drugs/SgtScLwwS2D29gWfPIOnepHUHGQ/lamotrigin-genericon-25-mg-tablete-za-zvakanje-oralnu-suspenziju>
 101. Muzina DJ, Elhaj O, Gajwani P, Gao K, Calabrese JR. Lamotrigine and antiepileptic drugs as mood stabilizers in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;111(426):21–8.

7. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

ADHD – poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću, engl. attention deficit hiperactivity disorder

AIDS – sindrom stečene imunodeficijencije, engl. acquired immunodeficiency syndrome

ATK – anatomsko terapijsko kemijska klasifikacija lijekova

BAP – bipolarni afektivni poremećaj

DA – dopamin

DRD2 – dopaminski receptor tipa 2

DRESS – reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima

EKG – elektrokardiogram

EMA – Europska agencija za lijekove, engl. European Medicines Agency

FDA – Američka agencija za hranu i lijekove, engl. Food and Drug Administration

GABA – gama-aminomaslačna kiselina, engl. gamma-aminobutyric acid

HALMED – Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

5-HT RECEPTOR – 5-hidroksitriptamin (serotoninski) receptor

HZZO – Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

IOI – liječenje izvan odobrenih indikacija

MAO – inhibitor monoaminoksidaze, engl. monoamine oxidase inhibitors

MAO-A – monoaminoksidaza izoforme A

MAO-B – monoaminoksidaza izoforme B

NA – noradrenalin

NDRI – inhibitor ponovne pohrane noradrenalina i dopamina

NRI – selektivni inhibitor ponovne pohrane noradrenalina

OTC – bezreceptni lijekovi, engl. over the counter

OLDU – liječenje izvan odobrenih indikacija, engl. off label drug use

PP – propisivanje lijeka po potrebi

PRN – propisivanje lijeka po potrebi, lat. pro re nata

SJS – Steven-Johnsonov sindrom

SMPC – sažetak opisa svojstava lijeka, engl. Summary of product characteristics

SNRI – inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

SSRI – selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina, engl. selective serotonin reuptake inhibitors

SŽS – središnji živčani sustav

TCA – triciklički antidepresivi, engl. Tricyclic Antidepressants

TEN – toksična epidermalna nekroliza