

# Primjena antipsihotika u monoterapiji i politerapiji u liječenju shizofrenije

---

Đivanović, Maja

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:477893>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-20**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Maja Đivanović

PRIMJENA ANTIPSIHOTIKA U MONOTERAPIJI I POLITERAPIJI U  
LIJEČENJU SHIZOFRENIJE

Specijalistički rad

Zagreb, 2021.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Maja Đivanović

PRIMJENA ANTIPSIHOTIKA U MONOTERAPIJI I POLITERAPIJI U  
LIJEČENJU SHIZOFRENIJE

Specijalistički rad

Zagreb, 2021.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: doc. prim. dr. sc. Miroslav Herceg

Specijalistički rad obranjen je dana 16. ožujka 2021. u/na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Miroslav Herceg, prim. dr. med.

2. izv. prof. dr. sc. Lidija Bach Rojecky

3. doc. dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić

Rad ima 45 listova.

Rad je izrađen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija pod stručnim vodstvom doc. prim. dr. sc. Miroslava Hercega.

Zahvala:

*Veliko hvala mom mentoru doc. prim. dr. sc. Miroslavu Hercegu na pomoći, pristupačnosti i susretljivosti tijekom izrade ovog rada.*

*Hvala Dubi, Ivici, Tei i Marijanu.*

## SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog rada je utvrditi učinkovitost, prednosti i nedostatke korištenja antipsihotika u politerapiji u odnosu na monoterapiju te se osvrnuti na važnost uloge koju ljekarnici, kao najdostupniji zdravstveni djelatnici, mogu imati u liječenju shizofrenije i primjeni antipsihotika.

**Ispitanci i metode:** U tu svrhu napravljen je sustavni i retrospektivni pregled znanstvene i stručne literature, pretražene su trenutno važeće terapijske smjernice, publikacije stručnih udruga i institucija, baza lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode te drugi raspoloživi izvori.

**Rezultati:** Identificirane su najčešće kombinacije antipsihotika i podijeljene su na one koje uključuju klozapin i one bez njega. Istaknute su prednosti i nedostaci svake pojedine kombinacije. Naglašena je važnost uključivanja javnih ljekarnika

**Zaključak:** Politerapija je jedino ispravno rješenje uslijed više neadekvatnih terapijskih pokušaja monoterapijom, ali se u kliničkoj praksi ipak ona uključuje puno prije, usprkos preporukama svih važećih smjernica. Zbog premalo kvalitetnih, randomiziranih studija prednost ipak treba dati monoterapiji, a uslijed kombiniranja antipsihotika treba pažljivo pratiti pacijenta kako bi prednosti kombinacije nadmašili rizik dodatnih nuspojava i povećanog troška liječenja. Javni ljekarnici mogu imati veliku ulogu u poboljšanju adherencije, a upravo neadherencija predstavlja jedan od najčešćih problema u liječenju shizofrenije. Uloga javnih ljekarnika u tome je trenutno premalo iskorištena te su nužne dodatne edukacije i angažman struke kako bi se to promijenilo na koristi preopterećenog zdravstvenog sustava.

## SUMMARY

**Aim:** The aim of this paper is to determine the efficacy, advantages, and disadvantages of using antipsychotics in polytherapy in relation to monotherapy and to look at the importance of the role pharmacists, as the most accessible healthcare professionals, can play in treating schizophrenia and antipsychotics.

**Subjects and method:** For the purposes of this research, a systematic and retrospective review of scientific and professional literature was made. Currently valid therapeutic guidelines, publications of professional associations and institutions, the drug database of the Agency for Medicinal Products and Medical Devices and other available sources were researched.

**Results:** The most common combinations of antipsychotics were identified and separated into those that include clozapine and those that do not. The advantages and disadvantages of each combination were highlighted. The importance of involving public pharmacists was emphasized.

**Conclusion:** Polytherapy is the only viable solution if all other therapy attempts have consistently proven inadequate, however, in clinical practice polytherapy is still introduced much earlier despite the recommendations of all leading guidelines. Due to insufficient quality of randomized studies, preference should be given to monotherapy treatment. If preference is in fact given to polytherapy, the patient should be closely monitored so that the benefits of the combination outweigh the risk of additional side effects and increased treatment costs. Public pharmacists can play a major role in improving adherence, and it is exactly non-adherence that is one of the most common problems in the treatment of schizophrenia. Currently, the role of public pharmacists is underutilized and additional training and engagement of the profession is needed to make changes that will benefit an overburdened health system.

# SADRŽAJ

SAŽETAK.....	I
SUMMARY.....	II
SADRŽAJ.....	III
<b>1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Shizofrenija .....</b>	<b>2</b>
<b>1.2. Smjernice za liječenje shizofrenije .....</b>	<b>2</b>
<b>1.3. Antipsihotici .....</b>	<b>4</b>
<b>1.4. Monoterapija.....</b>	<b>5</b>
<b>1.5. Primjena visokih doza antipsihotika.....</b>	<b>5</b>
<b>1.6. Politerapija .....</b>	<b>6</b>
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>7</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE .....</b>	<b>8</b>
<b>4. RASPRAVA .....</b>	<b>8</b>
<b>4.1. Monoterapija u liječenju shizofrenije.....</b>	<b>8</b>
<b>4.2. Politerapija u liječenju shizofrenije bez klozapina.....</b>	<b>9</b>
<b>4.2.1. Olanzapin + aripiprazol.....</b>	<b>9</b>
<b>4.2.2. Olanzapin + sulpirid.....</b>	<b>10</b>
<b>4.2.3. Olanzapin + risperidon .....</b>	<b>10</b>
<b>4.2.4. Risperidon + aripiprazol.....</b>	<b>10</b>
<b>4.2.5. Risperidon + kvetiapin.....</b>	<b>11</b>
<b>4.3. Politerapija u liječenju shizofrenije s klozapinom.....</b>	<b>14</b>



4.3.1.	Klozapin + risperidon .....	14
4.3.2.	Klozapin + sulpirid .....	15
4.3.3.	Klozapin + amisulprid .....	15
4.3.4.	Klozapin + aripiprazol .....	16
4.3.5.	Klozapin + ziprasidon .....	17
4.3.6.	Klozapin + sertindol .....	17
4.3.7.	Klozapin + litij .....	18
4.3.8.	Klozapin + kvetiapin .....	19
4.4.	Uloga ljekarnika u skrbi za pacijenta sa shizofrenijom.....	24
5.	ZAKLJUČAK.....	25
6.	LITERATURA .....	26
7.	ŽIVOTOPIS.....	33

## **Popis oznaka kratica i simbola**

DSM-IV - Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, 4. izdanje

DSM-V - Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, 5. izdanje

FGA - (engl. First generation antipsychotics) antipsihotici prve generacije

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

SGA - (engl. Second generation antipsychotics) antipsihotici druge generacije

TGA - (engl. Third generation antipsychotics) antipsihotici treće generacije

HALMED - Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

PANSS - (engl. The positive and negative syndrome scale) ljestvica pozitivnih i negativnih psihotičnih simptoma

GAF - (engl. The global assessment of functioning) cjelokupna procjena funkcije

CGI – (engl. Clinical global impression) cjelokupan klinički dojam

BPRS – (engl. Brief psychiatric rating scale) kratka psihijatrijska ljestvica ocjenjivanja

SANS – (engl. Scale for the assessment of negative symptoms) ljestvica za procjenu negativnih simptoma

SAPS – (engl. Scale for the assessment of positive symptoms) ljestvica za procjenu pozitivnih simptoma

# 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Shizofrenija predstavlja veliki javnozdravstveni problem u svijetu. Bolest značajno doprinosi smanjenju kvalitete života te utječe na društveni i profesionalni život pacijenta, ali i njegove obitelji. Uzrok shizofrenije nije poznat, a smatra se jednom od najtežih mentalnih bolesti s kojom pacijenti imaju 40-60% veću vjerojatnost za ranu smrt u usporedbi s općom populacijom zbog dodatnih problema koji ostaju neliječeni (npr. karcinomi, kardiovaskularne bolesti, dijabetes, HIV infekcije). Stigmatizacija i kršenje prava osobama oboljelim od shizofrenije nažalost su i dalje svakodnevnica diljem svijeta<sup>1</sup>.

Jasan uzrok shizofrenije nije poznat i ne postoji test kojim se ona jednostavno potvrđuje već se dijagnosticira na temelju kliničke slike. Najbitnije je ipak da je shizofreniju moguće liječiti i da danas na tržištu imamo niz antipsihotika različitih generacija koji suprimiraju simptome bolesti. Cilj farmakoterapijskog liječenja antipsihoticima je djelovati na pozitivne i negativne simptome shizofrenije, prevenirati relaps bolesti i omogućiti funkcioniranje pacijenta i njegovu ponovnu integraciju u zajednicu. Osim liječenja shizofrenije u njenoj akutnoj fazi, jako je bitno nastaviti s terapijom održavanja. Stopa relapsa bolesti u takvih pacijenata je između 18% i 32%, za razliku od 60% do 80% koliko ta stopa iznosi u pacijenata koji ne nastave s terapijom održavanja<sup>2</sup>.

Poseban izazov predstavlja liječenje tzv. rezistentne shizofrenije koja se najčešće dijagnosticira kad izostane odgovor na liječenje s dva različita antipsihotika od kojih je jedan atipični, u odgovarajućem trajanju i dozi. Zlatni standard za liječenje rezistentne shizofrenije je klozapin i smatra se da 30% pacijenata sa shizofrenijom boluje od rezistentnog oblika. Problem nastaje kada kod takvih pacijenata, a njih je također oko 30%, izostane odgovor na klozapin pa govorimo o obliku super-rezistentne shizofrenije<sup>3</sup>. Prema važećim smjernicama za liječenje shizofrenije, kombinacije antipsihotika preporučuju se u iznimnim slučajevima. Ukoliko postoji neodgovarajući terapijski odgovor na monoterapiju klozapinom, a prije toga su poštivane sve ranije preporuke, moguće je s klozapinom kombinirati neki drugi antipsihotik ili ih kombinirati bez klozapina. Unatoč navedenom, antipsihotici u politerapiji su u kliničkoj praksi ipak više pravilo nego iznimka<sup>4</sup>.

U ovom preglednom radu prikazat će se učinkovitost, prednosti i nedostaci korištenja antipsihotika u politerapiji u odnosu na monoterapiju te će se osvrnuti na ulogu koju ljekarnici mogu imati u zbrinjavanju pacijenata sa shizofrenijom.

## **1.1. Shizofrenija**

### *Epidemiologija*

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije shizofrenija je ozbiljna psihička bolest koju karakterizira poremećaj u razmišljanju, gubitak dodira sa stvarnošću, smeteni govor te iskrivljen realitet. Uobičajeno započinje u kasnoj adolescenciji ili mlađoj odrasloj dobi<sup>5</sup>. Incidencija bolesti je 15.2/100 000 osoba, s većom incidencijom u ranoj dobi kod muškaraca nego kod žena te većom incidencijom u urbanim nego u miješano urbano-ruralnim sredinama<sup>6,7</sup>. Prevalencija bolesti je relativno visoka i iznosi 4-7/1000 osoba i smatra se da u svijetu trenutno pogađa 24 milijuna oboljelih ili 1% ukupne populacije<sup>8,9</sup>.

### *Etiologija*

Uzrok nastanka shizofrenije nije u potpunosti poznat, a najveći faktor rizika predstavlja pozitivna obiteljska anamneza. Dodatno, uz genetske predispozicije, interakcija bioloških, socijalnih i psiholoških čimbenika može potaknuti razvoj bolesti<sup>6</sup>.

### *Dijagnoza*

Prema DSM-V dijagnostički kriterij za shizofreniju uključuje pet simptoma: deluzije, halucinacije, smeteni govor, jako smeteno ili katatono ponašanje te negativne simptome kao što su smanjena emocionalna ekspresija ili avolucija. Prema ovom priručniku za dijagnozu je potrebna manifestacija barem jednog pozitivnog simptoma (deluzije, halucinacije, smeteni govor) koji treba biti prisutan značajniji dio vremena tijekom jednomjesečnog perioda. Dodatno, pacijent treba pokazivati smanjenu razinu funkcioniranja u redovnom poslu, međuljudskim odnosima i brige oko sebe. Posljednjim izdanjem DSM-V iz 2013. ukinuta je do tada uvriježena DSM-IV podjela shizofrenije na podtipove: paranoidna, dezorganizirana, katatonična, rezidualna i nediferencirana<sup>10</sup>.

## **1.2. Smjernice za liječenje shizofrenije**

Liječenje shizofrenije obuhvaća primjenu psihofarmakoloških, psihosocijalnih i psihoterapijskih metoda. Naglasak u ovom poglavlju je na smjernicama za primjenu psihofarmakoloških metoda u liječenju shizofrenije. Važno je spomenuti da smjernice samo

predstavljaju priručnik i dodatnu pomoć liječniku koji ipak primarno na temelju individualne procjene kliničke slike svakog pojedinca određuje terapiju.

Prema NICE smjernicama za liječenje shizofrenije treba odabrati oralni antipsihotik iz prve ili druge generacije. Izuzetak je klopazin koji nije lijek prvog izbora već se koristi u drugoj liniji liječenja ukoliko izostane odgovor na barem dva antipsihotika od kojih jedan mora biti iz druge generacije. Prije odabira antipsihotika treba provjeriti pacijentovu tjelesnu težinu, opseg struka, puls i krvni tlak, razinu glukoze u krvi, HbA1c, lipidni profil, razinu plazmatskog prolaktina te razinu tjelesne aktivnosti. Imajući na umu sve prethodno navedeno potrebno je procijeniti rizik od metaboličkih, kardiovaskularnih, hormonalnih te ekstrapiramidalnih nuspojava i na temelju toga odabrati antipsihotik<sup>11</sup>.

Prema hrvatskim nacionalnim smjernicama za liječenje shizofrenije uslijed prve psihotične epizode preporučuje se odabir antipsihotika druge generacije zbog povoljnijeg profila nuspojava koji posljedično može pozitivno utjecati na adherenciju pacijenta. SGA su lijek izbora i ukoliko dominiraju negativni simptomi. Terapija antipsihoticima započinje se s najnižom terapijskom dozom koja se povećava uslijed neodgovarajućeg terapijskog odgovora. U terapiji antipsihoticima primjenjuje se pravilo adekvatnog terapijskog pokušaja koji se definira kao doza lijeka, unutar preporučenog raspona terapijske doze, primijenjena tijekom određenog perioda, a koji za antipsihotike uobičajeno iznosi 6 do 8 tjedana. Izuzetak je klopazin, lijek drugog izbora, gdje je preporučeni period za procjenu nešto dulji i iznosi od 3 do 6 mjeseci. Ukoliko izostane odgovor na prvi odabrani SGA preporučuje se nekoliko terapijskih pokušaja s drugim SGA. Ukoliko je riječ o FGA, preporučuju se najviše dva tipična antipsihotika različite kemijske strukture. Ako pacijentu s dominantno negativnim simptomima izostane odgovor na odabrani atipični antipsihotik dozu je potrebno smanjiti, a ne postupno povećavati. Druga je opcija promijeniti antipsihotik pri čemu ponovno prednost imaju antipsihotici druge generacije<sup>12</sup>.

Nakon uspješno odabranog antipsihotika i postizanja „*stable phase*“ APA smjernice preporučuju nastavak terapije antipsihoticima kako bi se postigla remisija i minimalizirao rizik od relapsa. Ne postoji definirana minimalna doza antipsihotika za održavanje postignutog zadovoljavajućeg stanja bolesti pa je potrebno nivelirati između pozitivnih strana smanjenja doze u kontekstu smanjenja nuspojava te negativnih strana koje nose povećan rizik od relapsa<sup>13</sup>.

Nijedna od prethodno spomenutih smjernica ne preporučuje kombinacije antipsihotika, posebno ne u prvoj liniji liječenja. Samo u slučajevima kada postoji neodgovarajući terapijski odgovor na monoterapiju klozapinom, a prije toga su poštivane sve ranije preporuke, moguće je s klozapinom kombinirati neki drugi antipsihotik ili ih kombinirati bez klozapina. Mogu se kombinirati bilo tipični ili atipični antipsihotici. Dodatno, kombinacije su dozvoljene uslijed promjene s jednog antipsihotika na drugi pri čemu se doziranje provodi postupnom ukriženom titracijom.

### **1.3. Antipsihotici**

Antipsihotici su skupina lijekova koji djeluju na simptome kao što su agitacija, agresivnost, halucinacije, sumahnitosti, psihomotorno uzbuđenje kao i aplanirani afekt, apatija, abulija i socijalno povlačenje različite etiologije. Oni dakle liječe pozitivne i negativne simptome bolesti, ali ne i samu bolest pa stoga ne govorimo o antishizofrenicima<sup>14</sup>.

#### *Podjela antipsihotika*

Otkriće antipsihotičkih svojstava klorpromazina u 50-im godinama prošlog stoljeća označilo je početak psihofarmakološke revolucije<sup>15</sup>. Potom je uslijedio razvoj i drugih antipsihotika-haloperidola, tioridazina, flufenazina koje zajednički zovemo tipičnim antipsihoticima ili antipsihoticima prve generacije (FGA). FGA primarno djeluju na pozitivne simptome shizofrenije te imaju izražene neugodne ekstrapiramidalne nuspojave. S ciljem smanjenja profila nuspojava razvijeni su atipični antipsihotici ili antipsihotici druge generacije (SGA)-klozapin, olanzapin, risperidon, amisulprid koji imaju značajno manji potencijal za razvoj ekstrapiramidalnih nuspojava, ali i veći potencijal za razvoj metaboličkih nuspojava. U navedenoj skupini najviše se ističe klozapin, koji je superioran u odnosu na druge antipsihotike u slučaju refraktorne shizofrenije te prevencije suicida no zbog opasnosti od agranulocitoze nije lijek prvog izbora. Aripiprazol je jedini predstavnik najnovije, treće generacije antipsihotika (TGA)<sup>16,17</sup>.

#### *Mehanizam djelovanja*

Razlika tipičnih i atipičnih antipsihotika ne počiva samo na razlici u incidenciji izazivanja ekstrapiramidalnih nuspojava već i u vezanju na receptore. Izvorno su se razlikovala dva tipa dopaminskih receptora: D1 i D2, ali danas znamo da obitelj D1 uključuje podtipove D1 i D5, a obitelj D2 podtipove D2, D3 i D4<sup>18</sup>. Svaki antipsihotik, bez iznimke, pokazuje određen

stupanj antagonizma D2 receptora. Ipak, FGA dominantno blokiraju dopaminske receptore i svoj antipsihotični učinak ispoljavaju blokadom 60-80% D2 receptora dok blokada 75-80% receptora dovodi do razvoja akutnih ekstrapiramidalnih nuspojava. Stoga je izrazito teško izbjeći željenu i nepovoljnu popunjenost D2 receptora s FGA<sup>19</sup>. SGA blokiraju D2 receptore, ali u većoj mjeri i serotoninske 5HT2A receptore. Ipak, blokada 5HT2A receptora nije ključna za odsustvo ekstrapiramidalnih nuspojava nego sposobnost brze disocijacije s D2 receptora u čemu se ističu klozapin i kvetiapin<sup>20</sup>. Aripiprazol, predstavnik treće generacije antipsihotika, je parcijalni agonist dopaminskih D2 te serotoninskih 5HT1A i 5HT2C receptora, a za 5HT2A i 5HT7 serotoninske receptore je antagonist. Zbog parcijalnog agonizma smanjuje dopaminergičnu aktivnost u mezolimbickom putu, a povećava je tamo gdje je ona smanjena- u mezokortikalnom putu<sup>21</sup>.

#### **1.4. Monoterapija**

Monoterapija predstavlja liječenje primjenom jednog lijeka. Kako je i navedeno u poglavlju 1.2. sve smjernice za liječenje shizofrenije daju prednost monoterapiji u odnosu na politerapiju. Ovim je načinom liječenja kliničarima omogućeno da precizno procijene odgovor pacijenta na pojedini lijek. Također, smanjena je složenost režima liječenja, rizik od nuspojava je manji, a olakšana je procjena i upravljanje eventualnim budućim pogoršanjima simptoma<sup>22</sup>.

#### **1.5. Primjena visokih doza antipsihotika**

Prema *Consensus statement on high-dose antipsychotic medication* u monoterapiji antipsihoticima govorimo o primjeni visokih doza ukoliko je lijek, uz poštivanje dobi pacijenta i indikacije za koju se koristi, primijenjen u dozi koja premašuje njegovu maksimalnu dozu definiranu uputom o lijeku. Za izračunavanje kumulativne doze u politerapiji antipsihoticima postoje dva načina. Kod prvog govorimo o primjeni visokih doza ukoliko se kombinacija antipsihotika daje u dozi čija suma, izražena kao postotak maksimalne doze svakog od antipsihotika u kombinaciji, premašuje 100%. Drugi način za izračunavanje koristi tzv. ekvivalent klorpromazina (*eng. 'chlorpromazine equivalents'*) mg/dan. Doza svakog lijeka u kombinaciji izrazi se kao ekvivalent klorpromazina, a ukoliko suma doza premašuje 1000 mg/dan koliko iznosi maksimalna dnevna doza klorpromazina govorimo o visokim dozama. Obje metode za izračunavanje imaju svoja ograničenja. 2010. godine predstavljena metoda ekvivalenta klorpromazina u najvećoj mjeri uspoređuje antipsihotike s

obzirom na blokadu D2 receptora. Ipak, u visokim dozama pogotovo, značajnu ulogu ima i učinak antipsihotika na druge receptore. Dodatno, pokazano je da ne postoji jedinstven pristup u izražavanju vrijednosti ekvivalenta klorpromazina nego se on razlikuje kod različitih autora te ne postoji jednostavna metoda za ovu pretvorbu doza atipičnih antipsihotika. Metoda s izračunavanjem postotka nešto je jednostavnija za izračun i ne postoje različite interpretacije, ali ona ne uzima u obzir kombinacije antipsihotika s kontrastnim mehanizmom djelovanja (npr. kombinacija klorzapina i sulpirida) što može utjecati na terapijski odgovor, podnošljivost i nuspojave. Zbog složenih farmakodinamičkih i farmakokinetičkih interakcija učinak takvih kombinacija ne može se predvidjeti jednostavnim zbrajanjem postotaka maksimalnih doza pojedinačnog lijeka<sup>23</sup>.

Primjena visokih doza antipsihotika s farmakološke strane može biti opravdana farmakokinetičkim i farmakodinamičkim individualnim razlikama pacijenata. Maksimalne doze mogu biti nedovoljne zbog neadekvatne apsorpcije, brzog metabolizma, slabe penetracije kroz krvno moždanu barijeru, genske varijacije pojedinog enzima ili mogu ovisiti o tome je li pacijent pušač ili ne. Slab terapijski odgovor najčešći je razlog za propisivanje visokih doza, a trećina pacijenata prije uključivanja klorzapina u terapiju dobiva antipsihotike u dozama koje premašuju maksimalno propisanu. S obzirom da primjena visokih doza antipsihotika nosi povećan rizik od različitih nuspojava njihova primjena ipak nije preporučljiva<sup>24</sup>.

## **1.6. Politerapija**

Ne postoji konsenzus oko broja lijekova koji definiraju politerapiju kao ni jasna definicija kombinirane terapije ili dodatne terapije (eng. adjunctive treatment). Kad govorimo o antipsihoticima, većina studija politerapiju (polifarmaciju) definira kao liječenje primjenom više od jednog antipsihotika. Ovakav način liječenja nosi veći rizik od nuspojava, neželjenih interakcija, potencijalno smanjenje adherencije zbog složenijeg režima doziranja te povećanje troškova liječenja.

Unatoč svim važećim smjernicama politerapija antipsihotika je u kliničkoj praksi više pravilo nego iznimka. Zabilježeno je da istodobna primjena više antipsihotika varira od 13% do 60%, ovisno o ispitivanoj populaciji, godini kada je studija provedena, metodi ispitivanja, vrsti mjesta liječenja i trajanje razdoblja ispitivanja<sup>15</sup>.



## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Unatoč velikom broju dostupnih antipsihotika liječenje shizofrenije predstavlja poseban izazov. Neki od razloga su velik broj nuspojava, neadherencija te izražene varijabilnosti u odgovoru na terapiju svakog pojedinog pacijenta. Neki od njih imaju loš odgovor na nekoliko antipsihotika ili čak na sve. Posebno u takvim slučajevima propisuje se više antipsihotika istovremeno i govorimo o politerapiji. Unatoč smanjenom broju dokaza o učinkovitosti politerapije ona je uvelike prisutna u kliničkoj praksi. Cilj istraživanja ovog rada je utvrditi učinkovitost, prednosti i nedostatke korištenja antipsihotika u politerapiji u odnosu na monoterapiju.

### **3. MATERIJALI I METODE**

Pretraženi su relevantni psihijatrijski dijagnostički priručnici (DSM-V), trenutno važeće terapijske smjernice (hrvatske, NICE, APA), znanstvena i stručna literatura, publikacije stručnih udruga i institucija, HALMED baza lijekova te drugi raspoloživi izvori. Ključne riječi za pretraživanje baza podataka (PubMed, ScienceDirect, Cochrane) uključivale su sljedeće pojmove: antipsihotici, kombinacije, monoterapija, politerapija, shizofrenija (antipsychotics, combinations, monotherapy, polypharmacy, schizophrenia). Sustavnim i retrospektivnim pregledom literature identificirane su najčešće kombinacije antipsihotika, prednosti i nedostaci takve terapije te slučajevi u kojima je ona opravdana, a kada nije.

### **4. RASPRAVA**

#### **4.1. Monoterapija u liječenju shizofrenije**

Iako sve smjernice sugeriraju monoterapijski pristup u liječenju shizofrenije one ne daju jednoznačan odgovor kojem antipsihotiku treba dati prednost. Odgovor na to pitanje pokušali su dobiti Leucht i suradnici u svojoj metaanalizi iz 2013. godine kojom su usporedili 15 antipsihotika korištenih u monoterapiji.

Prema toj metaanalizi najdjelotvorniji od 15 ispitivanih antipsihotika je klopazin, a slijede ga amisulprid, olanzapin i risperidon koji su djelotvorniji od ostalih antipsihotika. Ipak, razlike u djelotvornosti su bitno manje u odnosu na razlike u izazivanju nuspojava.

Svi lijekovi iz metaanalize osim haloperidola, ziprasidona i lurasidona su uzrokovali statistički značajno povećanje tjelesne mase, pri čemu je ono bilo najveće kod pacijenata na olanzapinu. Klopazin, iloperidon, klorpromazin, sertindol, kvetiapin, risperidon i paliperidon su uzorkovali statistički značajno veće povećanje tjelesne mase od haloperidola, ziprasidona, lurasidona, aripiprazola i amisulprida. Zanimljivo je kako je i klorpromazin povezan sa značajnim povećanjem tjelesne mase u usporedbi s placeboom što pokazuje ograničenja u podjeli antipsihotika na generacije prema kojoj FGA ne uzrokuju metaboličke nuspojave.

U kontekstu ekstrapiramidalnih nuspojava najboljim se pokazao klopazin koji ih je uzrokovao manje u usporedbi sa svim ostalim antipsihoticima, ali i placeboom. Slijede ga sertindol, olanzapin i kvetiapin. Pacijenti liječeni haloperidolom imali su najviše ekstrapiramidalnih

nuspojava. Smanjenje doze haloperidola na manje od 12 mg/dan dovelo je do statistički značajno manje ekstrapiramidalnih nuspojava pri čemu nije došlo do smanjenja djelotvornosti. Ipak, i uz navedeno manje doze ove nuspojave su bile izraženije nego kod drugih antipsihotika.

Česta nuspojava antipsihotika je i povećanje koncentracije prolaktina, a ovom metaanalizom je pokazano da je ono bilo najveće uz terapiju paliperidonom i risperidonom. Značajno povećanje prolaktina u usporedbi s placeboom nisu pokazali aripiprazol, kvetiapin, asenapin, klorpromazin i iloperidon.

Sedacija kao nuspojava antipsihotika izrazito je neugodna za pacijente. Amisulprid, paliperidon, sertindol i iloperidone nisu pokazali značajno veću sedaciju u odnosu na placebo. Za razliku od njih, klozapin i klorpromazin su očekivano najviše sedirali pacijente.

Zaključno, Leucht i suradnici su pokazali kako je nemoguće antipsihotike podijeliti u dvije generacije s obzirom na niz njihovih različitih svojstava. Svojom metaanalizom autori su hijerarhijski složili antipsihotike prema različitim svojstvima što olakšava kliničarima da odaberu antipsihotik ovisno o potrebama pojedinog pacijenta<sup>25</sup>.

## **4.2. Politerapija u liječenju shizofrenije bez klozapina**

### **4.2.1. Olanzapin + aripiprazol**

Terapija olanzapinom sa sobom često nosi povećanje tjelesne mase, hipertrigliceridemiju, inzulinsku rezistenciju i dijabetes melitus. S obzirom da se terapija aripiprazolom ne veže uz te rizike, činilo se opravdanim ispitati prednosti ove kombinacije. To su napravili Henderson i suradnici u svojoj dvostruko slijepoj, placeboom kontroliranoj studiji. Iako na malom broju pacijenata, zaključili su da dodatak aripiprazola doprinosi statistički značajnom smanjenju težine, BMI, triglicerida te VLDL kolesterola. Gubitak kilograma vjerojatno je povezan sa slabim antagonizmom aripiprazola na histaminske receptore jer, kako je pokazano u studiji Kroezea i suradnika, antagonisti H1 receptora potiču povećanje tjelesne mase.

Aripiprazol u ovoj kombinaciji nije doprinio poboljšanju pozitivnih i negativnih simptoma pa s obzirom na ukupan trošak liječenja čini se racionalnije izbjegavati ovu politerapiju i pokušati sa zamjenom početnog lijeka<sup>26,27</sup>.

#### **4.2.2. Olanzapin + sulpirid**

Olanzapin primarno djeluje na 5-HT<sub>2</sub> receptore, za razliku od sulpirida koji je selektivni blokator D2 receptora. Raskin i suradnici su na primjeru 6 slučajeva pokazali da je ovom kombinacijom došlo do poboljšanja i pozitivnih i negativnih simptoma prema PANSS i BPRS ljestvici, a nije bilo dodatnih nuspojava<sup>28</sup>. Međutim, studija Kotlera i suradnika nije potvrdila ove zaključke. Oni su svojom studijom pokazali da nije došlo do poboljšanja ni pozitivnih ni negativnih simptoma, ali značajno su se smanjili depresivni simptomi<sup>29</sup>.

S obzirom na mali broj studija koje su uključivale jako mali broj pacijenata, nije moguće iznijeti jednoznačan zaključak o ovoj kombinaciji te su potrebne dodatne studije kako bi procijenile njenu učinkovitost.

#### **4.2.3. Olanzapin + risperidon**

Lerner i suradnici su prikazom slučajeva pet pacijenata pokazali da ova kombinacija doprinosi 30% boljem rezultatu prema BPRS ljestvici, a da pritom nisu zabilježene dodatne nuspojave<sup>30</sup>. Suzuki i suradnici su u svoju studiju uključili pacijente koji nisu odgovorili na monoterapiju olanzapinom, risperidonom ili kvetiapiinom. Potvrdili su prednosti ove kombinacije, ali su i zaključili da je došlo do povećanja težine, razine prolaktina i ukupnog kolesterola pa ova kombinacija može biti korisna kod težih slučajeva shizofrenija sa slabim odgovorom na terapiju, ali pri tome treba biti svjestan dodatnih nuspojava koje ona nosi<sup>31</sup>. Svakako, postoji premali broj studija, a postojeće su slabe kvalitete pa je za finalni zaključak potrebno još ispitivanja ove kombinacije u odnosu na monoterapiju klopazinom.

#### **4.2.4. Risperidon + aripiprazol**

Kane i suradnici su dvostruko slijepom, placebo kontroliranoj studijom pokazali da ovom kombinacijom ne dolazi do poboljšanja ni pozitivnih ni negativnih simptoma shizofrenije, ali da je kombinacija dobro podnošljiva i sigurna pa da je opravdano ispitati ima li ona smisla u ciljanim terapijskim skupinama, npr. kod hiperprolaktinemije u ženskoj populaciji<sup>32</sup>. S obzirom da je hiperprolaktinemija česta nuspojava risperidona, mnogi autori su ispitivali hoće li dodatak aripiprazola, parcijalnog agonista dopaminskih receptora, smanjiti ovu neugodnu nuspojavu. Zhao i suradnici su svojom studijom provedenom na 113 ispitanika potvrdili ovu tezu i pokazali da je dodatak 10 mg aripipraziola dnevno doveo do statistički značajnog smanjenja prolaktina kao i do poboljšanja negativnih simptoma<sup>33</sup>. Iako na malom broju

pacijentica, isto su potvrdili i Yasui-Furukori i suradnici koji su uočili da dolazi do smanjenja prolaktina čak i pri malim dozama aripiprazola od 3 mg/dan, a maksimalan učinak se ostvaruje u dozama iznad 6 mg/dan<sup>34</sup>. Studijom Chena i suradnika pokazano je da dodatak aripiprazola ima pozitivan učinak na smanjenje prolaktina, na pozitivne i negativne simptome, ali da nema učinka na metaboličke nuspojave risperidona<sup>35</sup>. Byerly i suradnici su svojom studijom također potvrdili tezu o smanjenju razine prolaktina uslijed ove kombinacije<sup>36</sup>. Zaključno, studije imaju različite rezultate u odnosu na utjecaj aripiprazola na simptome same shizofrenije, a gotovo sve potvrđuju pozitivan učinak na smanjenje razine prolaktina. Dodatak jednog lijeka drugom samo kako bi uklonio njegovu nuspojavu farmakoterapijski nije idealno rješenje pa prije ove politerapije treba ispitati mogućnost monoterapije nekim drugim antipsihotikom kod kojeg hiperprolaktinemija nije tako česta nuspojava.

#### **4.2.5. Risperidon + kvetiapin**

Iako se ova kombinacija ponekad susreće u praksi ne postoje studije koje su je ispitivale. Dostupno je svega nekoliko prikaza slučajeva. Tako su Bozikas i suradnici prijavili slučaj pacijenta kojem monoterapija risperidonom nije donijela nikakva poboljšanja pa je petodnevnom titracijom dodan kvetiapin do doze od 500 mg/dan. Navedena je kombinacija polučila rezultate nakon svega 7 dana, a stanje je bilo zadovoljavajuće i nakon mjesec dana pa je pacijent prvi put nakon tri godine uspješno vraćen na posao<sup>37</sup>. Još jedan slučaj opisao je Chue sa suradnicima gdje je ova kombinacija također donijela poboljšanja kliničke slike, ali i nuspojave vezane za seksualnu disfunkciju uslijed doze risperidona od 8 mg/dan<sup>38</sup>. S obzirom na nedostatak studija, ne postoji opravdan razlog da se ovoj kombinaciji da prednost u odnosu na pokušaj monoterapije nekim drugim antipsihotikom.

Tablica 1: Pregled studija politerapije antipsihotika koje ne uključuju klozapin

<b>STUDIJA</b>	<b>TIP STUDIJE</b>	<b>KOMBINACIJA</b>	<b>n</b>	<b>t</b>	<b>MJERNA LJESTVICA</b>	<b>REZULTAT</b>	<b>DODATNE NUSPOJAVE</b>
Henderson et al. (2009)	dvostruko slijepa, placebo kontrolirana	O + ARI	16	10 tjedana	PANSS	-bez utjecaja na PANSS rezultat -smanjenje težine, BMI-a, triglicerida te VLDL kolesterola	-nisu prijavljene
Raskin et al. (2000)	open label	O + S	6	-	BPRS PANSS	-37% poboljšanje prema BPRS -32% poboljšanje prema PANSS	-nisu prijavljene
Kotler et al. (2004)	open label	O + S	17	8 tjedana	-	-bez utjecaja na pozitivne i negativne simptome -poboljšanje depresivnih simptoma	-nisu prijavljene
Lerner et al. (2000)	prikaz slučaja	O + R	5	-	BPRS	-30% poboljšanje prema BPRS	-nisu prijavljene
Suzuki et al. (2008)	open label	O + R	17	8 tjedana	BPRS GAF	-6 pacijenata nije pokazalo nikakav odgovor, ostali značajno poboljšanje prema BPRS i GAF ljestvici	-povećanje težine, razine prolaktina i ukupnog kolesterola
Kane et al. (2009)	dvostruko slijepa, placebo kontrolirana	R + ARI	177	16 tjedana	PANSS	--bez statistički značajnog smanjenja PANSS vrijednosti -smanjenje razine prolaktina	-nisu prijavljene
Zhao et al. (2015)	open label	R + ARI	113	8 tjedana	PANSS	-statistički značajno smanjenje PANSS vrijednosti	-nisu prijavljene

<b>STUDIJA</b>	<b>TIP STUDIJE</b>	<b>KOMBINACIJA</b>	<b>n</b>	<b>t</b>	<b>MJERNA LJESTVICA</b>	<b>REZULTAT</b>	<b>DODATNE NUSPOJAVE</b>
Yasui-Furukori et al. (2010)	open label	R + ARI	16	-	-	-smanjenje razine prolaktina	-nisu prijavljene
Chen et al. (2010)	open label	R + ARI	24	8 tjedana	PANSS	-statistički značajno poboljšanje PANSS vrijednosti -smanjenje razine prolaktina -bez učinka na metaboličke nuspojave risperidona	-nisu prijavljene
Byerly et al. (2009)	open label	R + ARI	105	8 tjedana	-	-smanjenje razine prolaktina unutar 1 tjedna	-nisu prijavljene
Bozikas et al. (2003)	prikaz slučaja	R + Q	1	45 dana	BPRS	-smanjenje BPRS vrijednosti s 57 na 33	-nisu prijavljene
Chue et al. (2004)	prikaz slučaja	R + Q	1	-	-	-poboljšanje kliničke slike	-seksualna disfunkcija

n= broj ispitanika, t= vrijeme trajanja studije

O- olanzapin, ARI- aripiprazol, S-sulpirid, R- risperidon, Q- kvetiapin

### **4.3. Politerapija u liječenju shizofrenije s klozapinom**

Prema važećim smjernicama, ukoliko ne postoji odgovarajući terapijski odgovor na monoterapiju klozapinom moguće je klozapinu dodati antipsihotik prve ili druge generacije ili ih kombinirati bez klozapina. U praksi jako često susrećemo da se prilikom uvođenja klozapina prethodno uvedeni antipsihotici ne isključuju. Nažalost, i brojne nuspojave klozapina, primarno sedacija i povećanje tjelesne mase, otežavaju postizanje terapijskog cilja adekvatnim doziranjem. Stoga često terapijski pokušaji uključuju smanjenu dozu klozapina uz neki drugi antipsihotik, najčešće SGA<sup>39</sup>.

#### **4.3.1. Klozapin + risperidon**

Veliki broj studija ispitivao je korist politerapije klozapina i risperidona. Farmakokinetički gledano risperidon ne utječe na metabolizam klozapina<sup>40</sup>. Do farmakodinamskih interakcija svakako dolazi, a cilj studija bio je ispitati u kojoj su mjeri one korisne, a u kojoj štetne. Klozapin, primijenjen u terapijskim dozama, u puno manjoj mjeri zauzima dopaminske D2 receptore u odnosu na risperidon. Oba lijeka poboljšavaju funkciju frontalnog režnja pa se činilo da kombinacija lijekova s komplementarnim kognitivnim učinkom može donijeti dodatne prednosti. Stoga su Honer i suradnici 2006. godine proveli randomiziranu, dvostruko slijepu studiju kojom su uspoređivali monoterapiju klozapinom s kombinacijom klozapina i risperidona u terapiji refraktorne shizofrenije. Cilj studije bio je utvrditi hoće li dodatak risperidona ublažiti psihotične simptome u bolesnika s nepotpunim odgovorom na liječenje klozapinom, hoće li poboljšati kognitivne sposobnosti te hoće li nuspojave kombinacije biti jednake onima u monoterapiji. Tijekom 8 tjedana trajanja studije grupa koja je uzimala risperidon nije pokazala dodatne prednosti u odnosu na grupu koja je primala placebo. Štoviše, pokazali su da je rizik od metaboličkih nuspojava, poremećaja regulacije glukoze, veći u politerapiji u odnosu na monoterapiju<sup>41</sup>. Do istog zaključka o prednostima kombinacije došli su i Freudenberg i suradnici jer studijom nije pokazano statistički značajno smanjenje PANSS vrijednosti<sup>42</sup>. Prednosti ove kombinacije nije pokazala ni studija Anil Yagcioglua i suradnika, koji nisu uočili ni pogoršanja u nuspojavama osim dodatne sedacije<sup>43</sup>. Drugačiji rezultati pokazani su studijom Josiassena i suradnika iz 2005. godine. Dodatkom risperidona u periodu od 12 tjedana došlo je do poboljšanja i pozitivnih i negativnih simptoma, a terapija se pokazala sigurnom i dobro podnošljivom. U usporedbi s placebo grupom nije bilo razlike u odnosu na nuspojave<sup>44</sup>. Većina studija ipak pokazuje da ova



kombinacija ne doprinosi boljoj kontroli ni pozitivnih ni negativnih simptoma shizofrenije, a postoji opasnost od dodatnih nuspojava.

### **4.3.2. Klozapin + sulpirid**

Shiloh i suradnici su ispitivali prednosti ove kombinacije uz pretpostavku da će sulpirid, selektivni blokator D2 receptora, uz slabi D2 antagonistički učinak klozapina, doprinijeti većem antipsihotičnom učinku. Pretpostavku su i potvrdili dvostruko slijepom, placebom kontroliranom studijom s 28 ispitanika koji prethodno nisu odgovorili na terapiju FGA i imali su djelomičan odgovor na monoterapiju klozapinom. Došlo je do statistički značajnog poboljšanja i u pozitivnim i negativnim simptomima te je zaključeno da pacijenti s kroničnom shizofrenijom imaju koristi od ove politerapije. Povećana razina prolaktina pokazala se kao negativna strana kombinacije<sup>45</sup>. Sličan zaključak donijeli su i Wang i suradnici koji su svojim pregledom obuhvatili i nuspojave ove kombinacije. Grupa koja je uzimala i sulpirid i klozapin imala je više poremećaja kretanja te porast serumskog prolaktina, ali i smanjenu hipersalivaciju te smanjeno povišenje težine<sup>46</sup>. Međutim, podaci su dobiveni na studijama s malim brojem ispitanika pa su za konačan zaključak ipak potrebne dodatne studije.

### **4.3.3. Klozapin + amisulprid**

Amisulprid ima jak afinitet za D2/D3 receptore za razliku od neselektivnog klozapina. Različite studije naglašavaju prednosti ove kombinacije u smislu antipsihotičnog učinka što posljedično omogućuje smanjenje doze klozapina. Čini se da je smanjenje nuspojava (hipersalivacija, povećanje težine, sedacija) povezano samo s ovim smanjenjem doze klozapina uslijed kombiniranja, a ne zbog dodatka samog amisulprida<sup>47</sup>. Hotham i suradnici su ispitivali hoće li dodatak amisulprida pomoći u smanjenju agresije pacijenta koji nedovoljno odgovaraju na monoterapiju klozapinom. Iako je studija uključivala svega 6 pacijenata pokazali su da je kod svih zabilježeno smanjenje nasilja prema drugima, a kod jednog pacijenta je došlo do povećanja težine. Ostalih metaboličkih nuspojava nije bilo<sup>48</sup>. Slično su zaključili i Assion i suradnici koji su jednoj skupini uz standardnu dozu klozapina davali 600 mg amisulprida dnevno, drugoj 400 mg dnevno, a treće je skupina dobivala placebo. Najveće poboljšanje prema GAF i CGI ljestvici uočeno je u skupini koja je primala više amisulprida, ali nije detektirano poboljšanje prema BPRS ljestvici što se može pripisati i premalom broju ispitanika te slaboj kvaliteti studije. Dodatak amisulprida nije utjecao na

smanjenje nuspojava jer su zabilježeni tremor, bradikinezija, akatizija te povećanje razine prolaktina<sup>49</sup>.

Iako ne postoji dovoljno studija, čini se da ova kombinacija pozitivno djeluje na psihopatologiju istovremeno omogućujući smanjenje doze klozapina, ali za razliku od nekih drugih kombinacija nema uvjerljivih dokaza da smanjuje metaboličke nuspojave.

#### **4.3.4. Klozapin + aripiprazol**

Brojne studije uspoređivale su efikasnost ove kombinacije u odnosu na primjenu samog klozapina. Chang i suradnici su svojom dvostruko slijepom, placebom kontroliranom studijom na 62 pacijenta pokazali da je dodatak aripiprazola doveo do statistički značajnog poboljšanja negativnih, ali ne i pozitivnih simptoma shizofrenije. Razina prolaktina i triglicerida je bila značajno manja u grupi koja je uz klozapin primala i aripiprazol u usporedbi s placebo grupom, a nisu uočene razlike u manifestaciji ekstrapiramidalnih nuspojava te razini glukoze<sup>50</sup>. Ovu tezu oko razine glukoze nisu potvrdili Fan i suradnici koji su ispitivali samo metaboličke učinke dodatka aripiprazola klozapinu na ukupnom uzorku od 30 pacijenata. Oni su zaključili da je dodatak aripiprazola doveo do smanjenja razine glukoze, LDL-a te ukupne mase bez masti čime smatraju dodatak aripiprazola opravdanim za smanjenje metaboličkih nuspojava<sup>51</sup>. Srisurapanont i suradnici su sustavnim pregledom studija zaključili da dodatak aripiprazola ne donosi razliku u razini glukoze, triglicerida te HDL-a, ali dovodi do smanjenja težine i vrijednosti LDL-a. Dodatno, uočili su da ova kombinacija može uzorkovati agitaciju te akatiziju<sup>52</sup>. Učinak dodatka aripiprazola klozapinu na metaboličke nuspojave ispitivali su i Fleischhacker i suradnici u svojoj randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebom kontroliranoj studiji. Skupina koja je uz klozapin dobivala aripiprazol u dozi 5-15 mg dnevno pokazala je statistički značajno smanjenje težine, BMI vrijednosti te opsega struka kao i smanjenje razine ukupnog i LDL kolesterola. Kombinacija nije pokazala poboljšanja prema PANSS ljestvici, ali aripiprazol skupina je pokazala bolje rezultate prema CGI ljestvici<sup>53</sup>.

S obzirom na navedeno nije moguće donijeti jednoznačan zaključak oko ove kombinacije, ali dodatak aripiprazola će vrlo vjerojatno dovesti do poboljšanja metaboličkih nuspojava uz mogućnost pogoršanja ekstrapiramidalnih nuspojava.

### **4.3.5. Klozapin + ziprasidon**

Ziprasidon ima velik afinitet za D2 i 5-HT<sub>2A</sub> receptore gdje djeluje kao antagonist, a agonist je 5-HT<sub>1A</sub> receptora. Profil nuspojava mu se uvelike razlikuje od nuspojava klozapina i ne uzrokuje povećanje tjelesne težine<sup>21</sup>. Henderson i suradnici ispitivali su hoće li dodatak ziprasidona utjecati na metaboličke parametre pacijenata koji primaju klozapin. Studijom su zaključili da je ova kombinacija dobro podnošljiva, ali značajno ne poboljšava razinu glukoze, inzulinsku rezistenciju, hiperlipidemiju i ne dovodi do smanjenja tjelesne težine<sup>39</sup>. Muscatello i suradnici svojom su dvostruko slijepom, placebom kontroliranom studijom pokazali da je kombinacija ziprasidona i klozapina dovela do statistički značajnog poboljšanja negativnih simptoma te kognitivnih funkcija u odnosu na placebo grupu, ali je dovela i do produljenja QT intervala<sup>54</sup>. Studijom Ziegenbeina i suradnika potvrđeno je da je ova kombinacija sigurna, dobro podnošljiva te da omogućuje smanjenje dnevne doze klozapina za 18% što može biti dobro za smanjenje nuspojava. Sedam od ukupno devet uključenih pacijenata statistički značajno je poboljšalo rezultat prema BPRS ljestvici<sup>55</sup>.

S obzirom na različite rezultate studija, nije moguće donijeti jednoznačan zaključak, ali ova kombinacija predstavlja još jednu terapijsku mogućnost uslijed neadekvatnog odgovora na monoterapiju klozapinom.

### **4.3.6. Klozapin + sertindol**

Dostupan je mali broj studija koji uključuje kombinaciju ovih antipsihotika. To je vjerojatno tako jer se sertindol rijetko koristi i u monoterapiji s obzirom da produljuje QT interval više nego drugi antipsihotici pa je obavezno praćenje EKG-a prije i za vrijeme liječenja. Ipak, Nielsen i suradnici proveli su dvostruko slijepu studiju te uspoređivali djelotvornost ove kombinacije u odnosu na placebo. Zaključili su da nije došlo do poboljšanja ni pozitivnih ni negativnih simptoma, a nisu ni smanjenje metaboličke nuspojave klozapina. Štoviše, kod nekih je pacijenata koji su primali ovu kombinaciju došlo do pogoršanja psihoze, a uočeno je i očekivano produljenje QT intervala<sup>56</sup>. Drugom je studijom ispitivan utjecaj na kognitivne funkcije i nije došlo do poboljšanja, ali ni do pogoršanja istih<sup>57</sup>. Zbog svega navedenog autori ne preporučuju ovu politerapiju.

### 4.3.7. Klozapin + litij

Small i suradnici su ispitivali prednosti ove kombinacije kod shizofrenije te shizoafektivnog poremećaja. I dok je kod pacijenata s dijagnozom shizoafektivnog poremećaja došlo do poboljšanja na CGI i PANSS ljestvici, kod shizofrenih pacijenata nije uočeno poboljšanje u odnosu na placebo skupinu. Ukupni broj granulocita porastao je u skupini koja je uz klozapin primala litij dok je očekivano pao kod skupine s placebom. Zaključak ove studije je da kombinacija nije opravdana kod shizofrenije jer ne samo da ne donosi poboljšanja nego i predstavlja rizik toksičnosti litija<sup>58</sup>. Drugačiji rezultati pokazani su studijom Bendera i suradnika koji su na uzorku od 44 pacijenta pokazali da je kombinacija dobro podnošljiva i da se nuspojave ne razlikuju od nuspojava monoterapije klozapinom ili litijem. Također, prema ovoj studiji kombinacija ne doprinosi češćim epileptičkim napadima, a pozitivan odgovor pokazali su i shizofreni pacijenti i oni s dijagnozom shizoafektivnog poremećaja<sup>59</sup>. Pozitivne rezultate uzimanja ove kombinacije pokazali su i Moldavky i suradnici u svojoj studiji prema kojoj su pacijenti pokazali poboljšanje i pozitivnih i negativnih simptoma pri čemu nije povećan rizik agranulocitoze, malignog neuroleptičkog sindroma niti neke druge nuspojave<sup>60</sup>. Zabilježeni su i slučajevi gdje je dodatak litija klozapinu doveo do epileptičkog napada što su na primjeru slučajeva pokazali Garcia i suradnici te primjer gdje je ova kombinacija uzrokovala dijabetičku ketoacidozu<sup>61,62</sup>. Ipak, mnogi se autori slažu da je uvođenje litija korisno pacijentima koji su doživjeli neutropeniju kao nuspojavu monoterapije klozapinom. To su pokazali Aydin i suradnici svojom studijom gdje je dodatak litija doveo do povećanja neutrofila i ukupnog broja leukocita bez pogoršanja drugih nuspojava<sup>63</sup>. Ista je prednost pokazana i studijom Kanaana i Kerwina na uzorku od 25 pacijenata<sup>64</sup> kao i na primjeru drugih slučajeva<sup>65</sup>.

S obzirom na sve gore navedeno možemo zaključiti da kombinacija litija i klozapina može biti korisna kod pacijenata s rezistentnom shizofrenijom koji imaju odgovor na klozapin, ali im on uzrokuje agranulocitozu, a da možda nije najbolji odabir za pacijente koji nemaju odgovor na klozapin.

#### **4.3.8. Klozapin + kvetiapin**

Reinstein i suradnici su proveli studiju na 65 pacijenata koji su nakon 6-mjesečne monoterapije klozapinom dobivali politerapiju klozapina i kvetiapina u periodu od 10 mjeseci. U studiju su uključeni pacijenti koji su imali dijabetes ili su ga razvili u monoterapiji s klozapinom pa je cilj studije bio ispitati učinak kvetiapina na metaboličke nuspojave klozapina. Kombinacija je omogućila smanjenje doze klozapina za 25% i rezultati studije su bili izvrsni. Svi uključeni pacijenti su statistički značajno gubili na težini, kombinacija se pokazala dobro podnošljivom osim što su pacijenti prijavili dodatan osjećaj omamljenosti<sup>66</sup>. Ne postoji puno drugih studija koje su proučavale ovu kombinaciju, ali su Genç i suradnici uspoređivali njenu efikasnost u odnosu na kombinaciju klozapin-amilsuprid. Obje kombinacije su se pokazale efikasne, ali je kombinacija klozapin-amisulprid imala statistički značajnije poboljšanje pa su zaključili da kombinacija klozapin-kvetiapin nije kombinacija izbora<sup>67</sup>.

Tablica 2: Pregled studija politerapije antipsihotika koje uključuju klozapin

<b>STUDIJA</b>	<b>TIP STUDIJE</b>	<b>KOMBINACIJA</b>	<b>n</b>	<b>t</b>	<b>MJERNA LJESTVICA</b>	<b>REZULTAT</b>	<b>DODATNE NUSPOJAVE</b>
Honer et al. (2006)	dvostruko slijepa, placebo kontrolirana	K + R	68	8 tjedana	PANSS	-bez statistički značajnog smanjenja PANSS vrijednosti	-povećana razina glukoze
Freudenreich et al. (2007)	dvostruko slijepa, placebo kontrolirana	K + R	24	6 tjedana	PANSS	-bez statistički značajnog smanjenja PANSS vrijednosti	-nisu prijavljene
Anil Yağcıoğlu et al. (2005)	dvostruko slijepa, placebo kontrolirana	K + R	30	6 tjedana	PANSS GAF	-bez statistički značajnog poboljšanja PANSS i GAF vrijednosti	-sedacija
Josiassena et al. (2005)	dvostruko slijepa, placebo kontrolirana	K + R	40	12 tjedana	BPRS SANS	-statistički značajno smanjenje BPRS i SANS vrijednosti	-nisu prijavljene
Shiloh et al. (1997)	dvostruko slijepa, placebo kontrolirana	K + S	28	10	BPRS SANS SAPS	-statistički značajno smanjenje BPRS i SAPS vrijednosti	-povećanje razine prolaktina
Wang et al. (2010)	sustavni pregled randomiziranih studija	K + S	n/p	n/p	-	-smanjenje hipersalivacije te smanjeno povišenje težine	-povećanje razine prolaktina
Hotham et al. (2014)	prikaz slučajeva	K + AMI	6	-	-	-smanjenje agresivnog i nasilnog ponašanja	-povećanje težine

<b>STUDIJA</b>	<b>TIP STUDIJE</b>	<b>KOMBINACIJA</b>	<b>n</b>	<b>t</b>	<b>MJERNA LJESTVICA</b>	<b>REZULTAT</b>	<b>DODATNE NUSPOJAVE</b>
Assion et al. (2008)	dvostruko slijepa, placebo kontrolirana	K + AMI	16	6 tjedana	BPRS CGI GAF	-poboljšanje GAF vrijednosti i CGI -bez statistički značajnog smanjenja BPRS vrijednosti	-tremor, bradikinezija, akatizija te povećanje razine prolaktina
Chang et al. (2008)	dvostruko slijepa, placebo kontrolirana	K + ARI	62	8 tjedana	BPRS SANS	-poboljšanje negativnih simptoma -smanjena razina prolaktina i triglicerida	-nisu prijavljene
Fan et al. (2013)	dvostruko slijepa, placebo kontrolirana	K + ARI	30	8 tjedana	-	-smanjenje razine glukoze, LDL-a te ukupne mase bez masti	-nisu prijavljene
Srisurapanont et al. (2015)	sustavni pregled randomiziranih studija	K + ARI	n/p	n/p	-	-smanjenja težine i vrijednosti LDL-a -bez promjene u razini glukoze, triglicerida te HDL-a	-agitacija, akatizija
Fleischhacker et al. (2010)	dvostruko slijepa, placebo kontrolirana	K + ARI	207	16 tjedana	PANSS CGI	- bez statistički značajnog poboljšanja PANSS vrijednosti -poboljšanje CGI vrijednosti -statistički značajno smanjenje težine, BMI vrijednosti te opsega struka kao i ukupnog i LDL kolesterola	-nisu prijavljene

<b>STUDIJA</b>	<b>TIP STUDIJE</b>	<b>KOMBINACIJA</b>	<b>n</b>	<b>t</b>	<b>MJERNA LJESTVICA</b>	<b>REZULTAT</b>	<b>DODATNE NUSPOJAVE</b>
Henderson et al. (2009)	open label	K + Z	11	6 tjedana	-	-bez statistički značajnog poboljšanja razine glukoze, inzulinske rezistencije, hiperlipidemije -bez smanjenja tjelesne težine	-nisu prijavljene
Muscatello et al. (2014)	dvostruko slijepa, placebo kontrolirana	K + Z	40	16 tjedana	PANSS	-statistički značajno poboljšanje negativnih simptoma i kognitivnih funkcija	-produljenje QT intervala
Ziegenbein et al. (2005)	open trial	K + Z	9	6 mjeseci	BPRS	-statistički značajno smanjenje BPRS vrijednosti -smanjenje doze klopapina za 18%	-nisu prijavljene
Nielsen et al. (2012)	dvostruko slijepa, placebo kontrolirana	K + SER	50	12 tjedana	PANSS CGI	-bez poboljšanja negativnih i pozitivnih simptoma	- produljenje QT intervala za 12ms -pogoršanje simptoma shizofrenije
Small et al. (2003)	open label	K + L	10	4 tjedna	PANSS CGI	-bez poboljšanja PANSS i CGI vrijednosti	-povećanje broja granulocita
Bender et al. (2004)	retrospektivna komparativna	K + L	44	-	-	-poboljšanje psihotičnih simptoma	-nisu prijavljene
Moldavsky et al. (1998)	prikaz slučajeva	K + L	5	-	PANSS BPRS CGI	-statistički značajno poboljšanje	-nisu prijavljene



<b>STUDIJA</b>	<b>TIP STUDIJE</b>	<b>KOMBINACIJA</b>	<b>n</b>	<b>t</b>	<b>MJERNA LJESTVICA</b>	<b>REZULTAT</b>	<b>DODATNE NUSPOJAVE</b>
Garcia et al. (1994)	prikaz slučajeva	K + L	2	-	-	-	-epileptički napadaj
Peterson et al. (1996)	prikaz slučaja	K + L	1	-	-	-	-dijabetička ketoacidoza
Aydin et al. (2016)	prikaz slučajeva	K + L	3	-	-	-povećanja neutrofila i ukupnog broja leukocita	-nisu prijavljene
Kanaan et al. (2006)	prikaz slučajeva	K + L	25	-	-	-litij uspješno prevenira neutropeniju i agranulocitozu	-nisu prijavljene
Suraweera et al. (2014)	prikaz slučaja	K + L	1	-	-	-povećanje ukupnog broja leukocita	-nisu prijavljene
Reinstein et al. (1999)	open label	K + Q	65	10 mjeseci	-	-statistički značajno gubljenje težine -smanjenje doze klopazina za 25%	-omamljenost
Genç et al. (2009)	open label	K + AMI vs. K + Q	50	8 tjedana	BPRS SANS SAPS	-kombinacija K + AMI poboljšava BPRS, SANS, SAPS rezultate statistički značajnije nego kombinacija K + Q	-n/p

n= broj ispitanika, t= vrijeme trajanja studije

K- klopazin, R- risperidon, S- sulpirid, AMI- amisulprid, ARI- aripiprazol, Z- ziprasidon, SER- sertindol, L- litij, Q- kvetiapin

#### **4.4. Uloga ljekarnika u skrbi za pacijenta sa shizofrenijom**

Shizofrenija predstavlja veliki javnozdravstveni izazov, a njeno uspješno liječenje ovisi o ispravnoj primjeni lijekova. Da bi lijek ostvario svoj učinak mora biti dan u odgovarajućoj indikaciji i dozi, mora biti siguran i učinkovit, a pacijent treba biti adherentan i ispravno uzimati lijek.

Danas ljekarništvo nije usmjereno na lijek već na pacijenta pa se samim time i uloga ljekarnika sve više okreće ka pružanja ljekarničke skrbi. Hepler i Stand su još 1990. godine ljekarničku skrb definirali kao odgovorno pružanje terapije lijekovima s ciljem postizanja ishoda koji će popraviti kvalitetu života bolesnika<sup>68</sup>. Novija definicija dana je od strane Pharmaceutical Care Network Europe i ona ljekarničku skrb definira kao doprinos ljekarnika skrbi o pacijentu kako bi se optimizirala uporaba lijekova i poboljšali zdravstveni rezultati<sup>69</sup>.

Liječenje shizofrenije je posebno izazovno zbog fluktuirajućeg tijeka bolesti, smanjene adherencije, nuspojava koje često mogu biti slični simptomima same bolesti te zbog mogućnosti brojnih interakcija<sup>70</sup>. S obzirom da su ljekarnici najdostupniji zdravstveni djelatnici, zadnji u nizu prije isporuke lijeka, njihova je uloga i utjecaj na adherenciju i ispravno uzimanje lijeka potencijalno velika, ali nažalost još uvijek premalo iskorištena. Dodatno, pacijenti ljekarnika najčešće viđaju na mjesečnoj bazi prilikom preuzimanja terapije što je posebno bitno u vremenima telefonskog naručivanja lijekova i e-receptata te omogućuje praćenje pacijenata i potencijal za ljekarničke intervencije.

Neadherencija predstavlja jedan od najčešćih problema u liječenju shizofrenije, a za posljedicu ima povećan rizik od relapsa bolesti, hospitalizacije, pokušaja suicida te osim kliničkih nosi i brojne ekonomske posljedice i povećanje troškova liječenja<sup>71</sup>. Desplenter i suradnici su pokazali kako provođenje edukacija psihijatrijskih pacijenata o njihovim lijekovima ima značajan utjecaj na adherenciju<sup>72</sup>. Ljekarnici, kao važna karika zdravstvenog sustava, imaju idealnu poziciju za takvu edukaciju te za dodatan pregled terapije.

Prema svemu navedenom neupitna je prednost uključivanja ljekarnika u skrb o psihijatrijskim bolesnicima, ali kako bi taj potencijal bio iskorišten nužne su dodatne edukacije i zajednički angažman struke.

## 5. ZAKLJUČAK

S obzirom na veliki broj mogućih kombinacija te ograničen broj studija različite kvalitete ne postoji jednostavan odgovor na naizgled jednostavno pitanje treba li antipsihotike kombinirati ili ne. Svaki pacijent je drugačiji i sa svim individualnim razlikama drugačije odgovara na terapiju. Uslijed više neadekvatnih terapijskih pokušaja monoterapijom politerapija je jedino ispravno rješenje, ali se u kliničkoj praksi ipak ona uključuje puno prije usprkos preporukama svih važećih smjernica. Zbog navedenog sve se više naglašava kako smjernice ne bi trebale ignorirati tu činjenicu nego jasnije definirati kandidate za politerapiju i određene kombinacije<sup>73</sup>. Za jasnije zaključke i smjernice potrebno je još kvalitetnih, randomiziranih studija. Dotada prednost ipak treba dati monoterapiji, a uslijed kombiniranja antipsihotika pažljivo pratiti pacijenta kako bi prednosti kombinacije nadmašili rizik dodatnih nuspojava i povećanog troška liječenja.

Radom je naglašena i nužnost uključivanja ljekarnika u skrb za pacijente sa shizofrenijom. Neaderencija predstavlja jedan od najčešćih problema u liječenju shizofrenije, a uloga javnih ljekarnika u poboljšanju adherencije je trenutno premalo iskorištena. Dodatno, ljekarnici pacijenta najčešće viđaju na mjesečnoj bazi prilikom preuzimanja terapije što omogućuje praćenje pacijenta i potencijal za ljekarničke intervencije. Svakako, nužne su dodatne edukacije i angažman struke kako bi se poboljšala ljekarnička skrb za pacijente sa shizofrenijom, a sve na koristi preopterećenog zdravstvenog sustava.

## 6. LITERATURA

1. World Health Organisation (WHO): Mental Health Action Plan 2013-2020. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/89966/1/9789241506021\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/89966/1/9789241506021_eng.pdf) Accessed April 7, 2019.
2. Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D. Schizophrenia: overview and treatment options. *P T*, 2014 Sep;39(9):638–45.
3. Lally J, Gaughran F, Timms P, Curran SR. Treatment-resistant schizophrenia: current insights on the pharmacogenomics of antipsychotics. *Pharmgenomics Pers Med*. 2016 Nov 7;9:117-29.
4. Fleischhacker WW, Uchida H. Critical review of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17:1083-93.
5. World Health Organisation (WHO): Fact sheets: schizophrenia. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/en/> Accessed April 7, 2019.
6. Picchioni MM, Robin MM. Schizophrenia. *BMJ*. 2007 Jul 14;335(7610):91–5.
7. McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: The distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med*. 2004 Apr 28;2:13.
8. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*. 2005 May;2:141.
9. European Brain Council (EBC): Schizophrenia Fact Sheet. Available at: <https://www.braincouncil.eu/disease-fact-sheets/> Accessed April 8, 2019.
10. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management, 2014. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>. Pristupljeno 30.01.2019.
12. Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju (grupa autora). Priručnik za praćenje seminara "Terapijski algoritam shizofrenije". Zagreb, 1999.
13. American Psychiatric Association (APA): Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia, Second Edition, 2004. Dostupno na:

[http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/schizophrenia.pdf](http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/schizophrenia.pdf). Pristupljeno 30.1.2019.

14. Francetić I., et al. Farmakoterapijski priručnik. Šesto izdanje. Zagreb: Medicinska Naklada; 2010; str. 571-85.

15. Faries D, Ascher-Svanum H, Zhu B, Correll C, Kane J. Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics. *BMC Psychiatry*. 2005 May;5:26.

16. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2016 Nov;209(5):385-92.

17. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jan;60(1):82-91.

18. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmakologija. Prvo hrvatsko izdanje. Zagreb: Golden marketing-Tehnička knjiga; 2006. 476-80.

19. Rossi M, Fasciani I, Marampon F, Maggio R, Scarselli M. The First Negative Allosteric Modulator for Dopamine D2 and D3 Receptors, SB269652 May Lead to a New Generation of Antipsychotic Drugs. *Mol Pharmacol*. 2017 Jun;91(6):586–94.

20. Seeman P. Clozapine, a Fast-Off-D2 Antipsychotic. *ACS Chem Neurosci*. 2014 Jan;5(1):24–9.

21. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, Carson WH, Ali M, Stock E, et al. Aripiprazole, an Antipsychotic With a Novel Mechanism of Action, and Risperidone vs Placebo in Patients With Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(7):681-690.

22. Faries D, Ascher-Svanum H, Zhu B, et al. Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics. *BMC Psychiatry*. 2005;26.

23. The Royal College of Psychiatrists: Consensus statement on high-dose antipsychotic medication, 2014. Dostupno na: [https://www.rcpsych.ac.uk/docs/default-source/improving-care/better-mh-policy/college-reports/college-report-cr190.pdf?sfvrsn=54f5d9a2\\_2](https://www.rcpsych.ac.uk/docs/default-source/improving-care/better-mh-policy/college-reports/college-report-cr190.pdf?sfvrsn=54f5d9a2_2).

Pristupljeno 5.7.2019.

24. Howes OD, Vergunst F, Gee S, McGuire P, Kapur S, Taylor D. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *Br J Psychiatry*. 2012 Dec;201(6):481-85.
25. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*. 2013 Sep;382(9896):951-62.
26. Henderson DC, Fan X, Copeland PM, Sharma B, Borba CP, Boxill R, et al. Aripiprazole added to Overweight and Obese Olanzapine-treated Schizophrenia Patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2009 Apr;29(2):165–69.
27. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ernsberger P. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology*. 2003 Mar;28(3):519-26.
28. Raskin S, Durst R, Katz G, Zislin J. Olanzapine and sulpiride: a preliminary study of combination/augmentation in patients with treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:500-3.
29. Kotler M, Strous RD, Reznik I, Shwartz S, Weizman A, Spivak B. Sulpiride augmentation of olanzapine in the management of treatment-resistant chronic schizophrenia: evidence for improvement of mood symptomatology. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19:23-6.
30. Lerner V, Chudakova B, Kravets S, Polyakova I. Combined use of risperidone and olanzapine in the treatment of patients with resistant schizophrenia [colon] a preliminary case series report. *Clin Neuropharmacol*. 2000;23(5):284-86.
31. Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Nakajima S, Nomura K, Takeuchi H, et al. Effectiveness of antipsychotic polypharmacy for patients with treatment refractory schizophrenia: an open-label trial of olanzapine plus risperidone for those who failed to respond to a sequential treatment with olanzapine, quetiapine and risperidone. *Hum Psychopharmacol*. 2008 Aug;23(6):455-63.
32. Kane JM, Correll CU, Goff DC, Kirkpatrick B, Marder SR, Vester-Blokland E, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 16-week study of adjunctive aripiprazole for schizophrenia or schizoaffective disorder inadequately treated with quetiapine or risperidone monotherapy. *J Clin Psychiatry*. 2009 Oct;70(10):1348-57.

33. Zhao J, Song X, Ai X, Gu X, Huang G, Li X, et al. Adjunctive Aripiprazole Treatment for Risperidone-Induced Hyperprolactinemia: An 8-Week Randomized, Open-Label, Comparative Clinical Trial. *PLoS One*. 2015;10(10).
34. Yasui-Furukori N, Furukori H, Sugawara N, Fujii A, Kaneko S. Dose-dependent effects of adjunctive treatment with aripiprazole on hyperprolactinemia induced by risperidone in female patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2010 Oct;30(5):596-9.
35. Chen CK, Huang YS, Ree SC, Hsiao CC. Differential add-on effects of aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone in comparison to benzamide antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Dec 1;34(8):1495-9.
36. Byerly MJ, Marcus RN, Tran QV, Eudicone JM, Whitehead R, Baker RA. Effects of aripiprazole on prolactin levels in subjects with schizophrenia during cross-titration with risperidone or olanzapine: analysis of a randomized, open-label study. *Schizophr Res*. 2009 Feb;107(2-3):218-22.
37. Bozikas VP, Deseri C, Pitsavas S, Karavatos A. Antiaggressive action of combined risperidone and quetiapine in a patient with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2003 Jul;48(6):426-27.
38. Chue P, Welch R, Snaterse M. Combination risperidone and quetiapine therapy in refractory schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2001;46:86–7.
39. Henderson DC, Fan X, Copeland PM, Sharma B, Borba CP, Forstbauer SI. Ziprasidone as an adjuvant for clozapine- or olanzapine-associated medical morbidity in chronic schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 2009 Apr;24(3):225–32.
40. Chetty M, d'Esposito F, Zhang WV, Glen J, Dore G, Stankovic Z, et al. In vitro and in vivo evaluation of the inhibition potential of risperidone toward clozapine biotransformation. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68:574-9.
41. Honer WG, Thornton AE, Chen EYH, Chan RCK, Wong JOY, Bergman A, et al. Clozapine Alone versus Clozapine and Risperidone with Refractory Schizophrenia. *N Engl J Med*. 2006;354:472-82
42. Freudenreich O, Henderson DC, Walsh JP, Culhane MA, Goff DC. Risperidone augmentation for schizophrenia partially responsive to clozapine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res*. 2007 May;92(1-3):90-4.
43. Anil Yağcıoğlu AE, Kivircik Akdede BB, Turgut TI, Tümüklü M, Yazici MK, Alptekin K, et al. A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in

schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *J Clin Psychiatry*. 2005 Jan;66(1):63-72.

44 . Josiassen RC, Josep A, Kohegyi E, Stokes S, Dadvand M, Paing WW, et al. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2005 Jan;162(1):130-6.

45. Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, Radwan M, Schwartz B, Dorfman-Etrog P, et al. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine: A double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry*. 1997 Dec;177(6):569-73.

46. Wang J, Omori IM, Fenton M i Soares B. Sulpiride augmentation for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2010 Mar;36(2):229–30.

47. Christy J, Burnside D, Agius M. Combining antipsychotics; is this strategy useful? *Psychiatr Danub*. 2014;26(1):315-21.

48. Hotham JE, Simpson PJ, Brooman-White RS, Basu A, Ross CC, Humphreys SA, et al. Augmentation of clozapine with amisulpride: an effective therapeutic strategy for violent treatment-resistant schizophrenia patients in a UK high-security hospital. *CNS Spectr*. 2014 Oct;19(5):403-10.

49. Assion HJ, Reinbold H, Lemanski S, Basilowski M, Juckel G. Amisulpride augmentation in patients with schizophrenia partially responsive or unresponsive to clozapine. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry*. 2008 Jan;41(1):24-8.

50. Chang JS, Ahn YM, Park HJ, Lee KJ, Kim SH, Kang UG, et al. Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2008;69:720-31.

51. Fan X, Borba CPC, Copeland P, Hayden D, Freudenreich O, Goff DC, et al. Metabolic effects of adjunctive aripiprazole in clozapine-treated patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:217-26.

52. Srisurapanont M, Suttajit S, Maneeton N, Maneeton B. Efficacy and safety of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *J Psychiatr Res*. 2015 Mar;62:38-47.

53. Fleischhacker WW<sup>1</sup>, Heikkinen ME, Olié JP, Landsberg W, Dewaele P, McQuade RD, et al. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010 Sep;13(8):1115-25.



54. Muscatello MR, Pandolfo G, Micò U, Lamberti Castronuovo E, Abenavoli E, et al. Augmentation of clozapine with ziprasidone in refractory schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2014 Feb;34(1):129-33.
55. Ziegenbein M, Kropp S, Kuenzel HE. Combination of clozapine and ziprasidone in treatment-resistant schizophrenia: an open clinical study. *Clin Neuropharmacol*. 2005 Sep-Oct;28(5):220-4.
56. Nielsen J, Emborg C, Gydesen S, Dybbro J, Aagaard J, Haderup K, et al. Augmenting clozapine with sertindole: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Apr;32(2):173-8.
57. Nielsen RE, Levander S, Thode D, Nielsen J. Effects of sertindole on cognition in clozapine-treated schizophrenia patients. *Acta Psychiatr Scand*. 2012 Jul;126(1):31-9.
58. Small JG, Klapper MH, Malloy FW, Steadman TM. Tolerability and efficacy of clozapine combined with lithium in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2003 Jun;23(3):223-8.
59. Bender S, Linka T, Wolstein J, Gehendges S, Paulus HJ, Schall U, et al. Safety and efficacy of combined clozapine–lithium pharmacotherapy. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004 Mar;8(1):59-63.
60. Moldavsky M, Stein D, Benatov R, Sirota P, Elizur A, Matzner Y, et al. Combined clozapine-lithium treatment for schizophrenia and schizoaffective disorder. *Eur Psychiatry*. 1998;13(2):104-6.
61. Garcia G., Crismon ML, Dorson PG. Seizures in two patients after the addition of lithium to a clozapine regimen. *J Clin Psychopharmacol*. 1994;14(6):426–28
62. Peterson GA, Byrd SL. Diabetic ketoacidosis from clozapine and lithium cotreatment. *Am J Psychiatry* 1996;153:737–38.
63. Aydin M, Ilhan BC, Calisir S, Yildirim S, Eren I. Continuing clozapine treatment with lithium in schizophrenic patients with neutropenia or leukopenia: brief review of literature with case reports. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2016 Feb;6(1):33–8.
64. Kanaan RA, Kerwin RW. Lithium and clozapine rechallenge: a retrospective case analysis. *J Clin Psychiatry*. 2006 May;67(5):756-60.
65. Suraweera C, Hanwella R, de Silva V. Use of lithium in clozapine-induced neutropenia: a case report. *BMC Res Notes*. 2014 Sep;7:635.

66. Reinstein MJ, Sirotovskaya LA, Jones LE, Mohan S, Chasanov MA. Effect of Clozapine-Quetiapine Combination Therapy on Weight and Glycaemic Control. *Clin. Drug Investig.* 1999;18:99–104.
67. Genç Y, Taner E, Candansayar S. Comparison of clozapine-amisulpride and clozapine-quetiapine combinations for patients with schizophrenia who are partially responsive to clozapine: a single-blind randomized study. *Adv Ther.* 2007 Jan-Feb;24(1):1-13.
68. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm.* 1990 Mar;47(3):533-43.
69. Pharmaceutical Care Network Europe. Available at: <https://www.pcne.org/> Accessed April 23, 2020.
70. Mann K, Rothschild JM, Keohane CA, Chu JA, Bates DW. Adverse drug events and medication errors in psychiatry: methodological issues regarding identification and classification. *World J Biol Psychiatry.* 2008;9(1):24-33.
71. Novick D, Haro JM, Suarez D, Perez V, Dittmann RW, Haddad PM. Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2010 Apr 30;176(2-3):109-13.
72. Desplenter FA, Simoens S, Laekeman G. The impact of informing psychiatric patients about their medication: a systematic review. *Pharm World Sci.* 2006 Dec;28(6):329-41.
73. Stahl SM: Nuevasguías para el uso de la polifarmacia antipsicótica. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc)* 2013;6:97–100.