

# Liječenje bipolarnog poremećaja dugodjelujućim antipsihoticima

---

Zdrilić, Anamarija

Professional thesis / Završni specijalistički

2023

*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:163:103634>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-17**



*Repository / Repozitorij:*

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



# Liječenje bipolarnog poremećaja dugodjelujućim antipsihoticima

---

Zdrilić, Anamarija

Professional thesis / Završni specijalistički

2023

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:163:103634>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-16**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Anamarija Zdrilić

LIJEČENJE BIPOLARNOG POREMEĆAJA DUGODJELUJUĆIM  
ANTIPSIHOTICIMA

Specijalistički rad

Zagreb, 2022.

Poslijediplomski specijalistički studij Kliničke farmacije

Mentor: izv. prof. prim. dr. sc. Miroslav Herceg, dr.med.

Specijalistički rad obranjen je dana 17.02.2023. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. prim. dr. sc. Miroslav Herceg, dr. med.
2. prof. dr. sc. Lidija Bach Rojecky
3. izv. prof. dr. sc. Iva Mucalo

Rad ima 60 listova.

## PREDGOVOR

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

Zahvaljujem mentoru izv. prof. prim. dr. sc. Miroslavu Hercegu na stručnom vodstvu i pomoći tijekom izrade ovog specijalističkog rada.

SAŽETAK.....	6
1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA .....	1
1.1. BIPOLARNI POREMEĆAJ .....	1
1.1.1. Epidemiologija .....	2
1.1.2. Klinička slika.....	2
1.1.3. Dijagnoza.....	4
1.1.4. Tijek i prognoza.....	4
1.1.5. Liječenje .....	6
1.2. DUGODJEULUJUĆI ANTIPSIHOTICI .....	11
1.2.1 Haloperidol.....	12
1.2.2. Flufenazin.....	13
1.2.3. Risperidon .....	13
1.2.4. Aripiprazol.....	14
1.2.5. Paliperidon.....	14
1.2.6. Olanzapin.....	14
1.3. ADHERENCIJA .....	15
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	21
3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI.....	22
3.1. FARMAKOKINETIKA DUGODJELUJUĆIH ANTIPSIHOTIKA .....	22
3.2. PRIMJENA DUGODJELUJUĆIH ANTIPSIHOTIKA U LIJEČENJU BIPOLARNOG POREMEĆAJA.....	23
3.2.1. Primjena haloperidola u liječenju bipolarnog poremećaja .....	23
3.2.2. Primjena flufenazina u liječenju bipolarnog poremećaja .....	24
3.2.3. Primjena risperidona u liječenju bipolarnog poremećaja .....	24
3.2.4. Primjena paliperidona u liječenju bipolarnog poremećaja .....	29
3.2.5. Primjena aripiprazola u liječenju bipolarnog poremećaja .....	29
3.2.6. Primjena olanzapina u liječenju bipolarnog poremećaja .....	36
3.2.7. Usporedba oralnih i dugodjelujućih oblika antipsihotika u liječenju bipolarnog poremećaja .....	37
3.2.8. Učinkovitost liječenja bipolarnog poremećaja dugodjelujućim antipsihoticima.....	46
4. RASPRAVA.....	51
4.1. Specifičnosti primjene prve generacije dugodjelujućih antipsihotika .....	51
4.2. Specifičnosti primjene druge generacije dugodjelujućih antipsihotika.....	51
4.3. Učinkovitost dugodjelujućih antipsihotika u liječenju bipolarnog poremećaja .....	52
4.4. Prednosti i nedostaci primjene dugodjelujućih antipsihotika .....	53
5. ZAKLJUČAK .....	54
6. LITERATURA .....	55

7. POPIS KRATICA .....	59
8. ŽIVOTOPIS .....	60

## SAŽETAK

Bipolarni poremećaj ponavljajući je kroničan poremećaj koji karakterizira oscilacije stanja raspoloženja i energije te utječe na svakodnevni život i funkcioniranje pojedinca. Jedan je od glavnih uzroka invaliditeta kod mladih koji dovodi do kognitivnih i funkcionalnih oštećenja, povećava smrtnost, posebno smrt samoubojstvom. Litij je zlatni standard u liječenju bipolarnog poremećaja, međutim nije djelotvoran kod svih podtipova. Upotreba dugodjelujućih injekcija antipsihotika kao stabilizatora raspoloženja kod tih bolesnik mogla bi pozitivno utjecati na terapijski odgovor pacijenta te na adherenciju.

### **Cilj istraživanja**

Cilj ovog rada je napraviti sustavni pregled rezultata do sada provedenih kliničkih studija o utjecaju dugodjelujućih antipsihotika na liječenje bipolarnog poremećaja.

### **Materijali/ispitanici i metode**

Pretraživana je znanstvena i stručna literatura te publikacije stručnih institucija (FDA, EFSA). Ključne riječi za pretraživanje baze podataka (Pubmed, ScienceDirect) uključivale su sljedeće pojmove: *adherence antipsychotics, bipolar disorder, lithium, long-acting*.

Pregledom literature identificiran je mogući utjecaj dugodjelujućih antipsihotika na terapijski odgovor i adherenciju kod bipolarnog poremećaja.

### **Rezultati**

Navedena istraživanja pokazala su kako bi dugodjelujući antipsihotici mogli poboljšati adherenciju, smanjiti rizik od rehospitalizacije, potrebu za istodobnom primjenom lijekova za liječenje nuspojava, relapse pacijenata s višom stopom recidiva i hospitalizacije, te s većim brojem maničnih simptoma.

### **Zaključak**

Dugodjelujući antipsihotici su učinkovita i dobro podnošljiva terapija u liječenju bipolarnog poremećaja, pogotovo s maničnim prevladavajućim polaritetom te problemima neadherencije.



Unatoč tome još uvijek se ne smatraju mogućom prvom linijom u liječenju bipolarnog poremećaja.

## **SUMMARY**

Bipolar disorder is a recurring chronic disorder characterized by state oscillations mood and energy and affects the daily life and functioning of the individual.

It is one of the main causes of disability in young people leading to cognitive and functional impairment, increases mortality, especially death by suicide.

Lithium is the gold standard in the treatment of bipolar disorder, however, it is not effective in all subtypes.

The use of long-acting injections of antipsychotics as mood stabilizers in these patients could positively affect the patient's therapeutic response and adherence.

### **Objectives**

The aim of this paper is to make a systematic review of the results of clinical trials conducted so far about the impact of long-acting antipsychotic injections on the treatment of bipolar disorder.

### **Material/patients and methods**

Scientific and professional literature, publications of professional institutions (FDA, EFSA) were searched.

Key database search words (Pubmed, ScienceDirect) included the following terms: *adherence, antipsychotics, bipolar disorder, lithium, long acting.*

A review of the literature identified the possible impact of long-acting antipsychotics on the therapeutic response and adherence in bipolar disorder.

### **Results**

These studies have shown that long-acting antipsychotics may improve adherence, reduce the risk of rehospitalization, the need for concomitant use of drugs to treat side effects, relapses of patients with a higher rate of recurrence and hospitalization, and with a greater number of manic symptoms.

## **Conclusion**

Long-acting antipsychotics are an effective and well-tolerated therapy in the treatment of bipolar disorders, especially with manic predominant polarity and problems of nonadherence. Nevertheless, they are still not considered as possible first line in the treatment of bipolar disorder.

# 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

## 1.1. BIPOLARNI POREMEĆAJ

Bipolarni poremećaj ponavljajući je kronični poremećaj okarakteriziran fluktuacijama raspoloženja i energije. Pogađa više od 1% svjetske populacije neovisno o nacionalnosti, etničkom porijeklu i socioekonomskom statusu. Bipolarni poremećaj jedan je od glavnih uzroka invaliditeta kod mlade populacije, dovodi do kognitivnih i funkcionalnih oštećenja te porasta smrtnosti, posebno smrti uzrokovane samoubojstvom. Kod oboljelih individualaca karakteristična je visoka prisutnost psihijatrijskih i medicinskih komorbiditeta. U kliničkoj praksi teško je postaviti dijagnozu bipolarnog poremećaja jer uglavnom prevladavaju depresivne epizode koje nalikuju unipolarnoj depresiji. Trenutno nema valjanih biomarkera kojim bi utvrdili poremećaj, stoga je ključna uloga kliničke procjene. Detekcija perioda hipomanije te konstantne procjene ključne su za razlikovanje bipolarnog poremećaja od ostalih stanja. Od velike važnosti su trenutno znanje o razvojnim farmakološkim i fiziološkim strategijama kod bipolarnog poremećaja.

Promjene raspoloženja tijekom života su normalna pojava, pogotovo kad se suočimo sa stresnim događajima. Ipak, kad su promjene raspoloženja upadljive i trajne te rezultiraju značajnim opasnostima ili oštećenjima, moguća je prisutnost afektivnog poremećaja. Afektivni poremećaji se mogu klasificirati duž spektra definiranim opsegom i težinom povišenja raspoloženja, od unipolarnog do bipolarnog I i bipolarnog II. Pojedinci s unipolarnim poremećajem proživljavaju samo depresivne epizode, a oni s bipolarnim I ili II poremećajem pokazuju pretjerano izražene epizode promjene raspoloženja.

U anketama o mentalnom zdravlju diljem svijeta, prevalencija bipolarnog poremećaja je bila konzistentna diljem različitih kultura i etničkih skupina, sa skupnom doživotnom prevalencijom od 0,6% za bipolarni I poremećaj, 0,4% za bipolarni II poremećaj, 1,4% za granični bipolarni poremećaj i 2,4% za spektar bipolarnog poremećaja (1).

Iako je većina epidemioloških studija identificirala da BP-I pogađa oko 1% odrasle populacije, novija istraživanja sugeriraju da čak do 4% populacije pati od poremećaja iz bipolarnog spektra kao što su BP-II i ciklotimija (2).

### 1.1.1. Epidemiologija

Tijekom nekoliko zadnjih desetljeća znanje o patogenezi i patofiziologiji bipolarnog poremećaja je naglo poraslo. Vjeruje se da multifaktorijalni model u kojem gen i okolina dolaze u interakciju najviše odgovara bipolarnom poremećaju iako je bipolarni poremećaj jedan on najčešće naslijeđenih psihičkih poremećaja.

Mnogi rizični aleli s malim učinkom koji se djelomično preklapaju sa shizofrenijom (npr., CACNA1C, TENM4 i NCAN), a opisani su u studijama o genomu, doprinose poligenomskom riziku za razvoj bipolarnog poremećaja. Povijesno gledano vjerovalo se da su psihički poremećaji rezultat neravnoteže u monoaminergičkim neurotransmiterskim sustavima, kao što su serotonergički, noradrenergički i posebno u bipolarnom poremećaju, dopaminergički neurotransmiterski sustav. Nijedna disfunkcija ovih neurotransmiterskih sustava nije ustanovljena iako dokazi upućuju na to. Ipak, čini se da je modulacija sinaptičke i neuralne plastičnosti važna u mehanizmu regulacije efektivnih i kognitivnih funkcija.

Neurotrofne molekule, kao što je moždano neurotrofni čimbenik, imaju vitalnu ulogu u signalnim putevima nicanja dendrita i neuralne plastičnosti. U bolesnika s bipolarnim poremećajima je *post-mortem* utvrđen gubitak dendrita u moždanom tkivu. Proučavaju se ostali putevi koji mogu utjecati na povezanost neurona, uključujući mitohondrijsku disfunkciju, stres endoplazmatskog retikuluma, neuropala, oksidaciju, apoptozu, epigenetske promjene, posebno metilaciju histona i DNA. Posebnu pažnju privlači praćenje fazne disregulacije raspoloženja, sna i ponašanja jer je bifazična promjena energije srž fenotipa bipolarnog poremećaja. Za otkrivanje novih meta lijekova i razvijanje biomarkera rizika, prognoze i terapijskog odgovora nužna je svijest o temeljnim molekularnim osnovama, patogenezi i patofiziologiji bipolarnog poremećaja (1).

### 1.1.2. Klinička slika

Bipolarni poremećaj jednako pogađa osobe oba spola, dok je bipolarni poremećaj II češći kod žena.

Bipolarni poremećaj se klasificira na temelju njegovog toka koji je često karakteriziran prisutnošću subgraničnih simptoma. Iako se čini da BP-I ima promjenjiviji razvoj i ozbiljniju

prognozu od bipolarnog poremećaja II zbog ozbiljnosti simptoma, BP-II ima veliku učestalost epizoda, visoku stopu psihijatrijskih komorbiditeta te ponavljajuća suicidalna ponašanja koja utječu na kvalitetu života (1).

## **Klasifikacija**

### Manija i hipomanija

Manične i hipomanične epizode su stanja povišenog raspoloženja i povećane potrebe za kretanjem koje su ograničene vremenom i različite su težine i duljine. Iako manične epizode pogoršavaju socijalno i profesionalno funkcioniranje te mogu obuhvaćati psihotične simptome ili čak dovesti do hospitalizacije, u hipomaničnoj epizodi, smetnje u funkcioniranju mogu biti vidljive okolini, ali ne moraju nužno dovesti do ozbiljnih pogoršanja ili hospitalizacije. U nekim slučajevima hipomanije, profesionalno funkcioniranje se može čak i privremeno poboljšati zbog povećane produktivnosti i smisla za humor. Oko 75 % pacijenata s akutnim maničnim epizodama ima psihotične simptome. Deluzije se mogu podudarati s raspoloženjem u stanju manije, s pojedincima koji pokazuju osjećaje grandioznosti, megalomanije te mesijanske ideje. Psihoze koje se ne podudaraju s raspoloženjem, s percepcijom da im se zavidi, da su ugroženi i progonjeni, nisu rijetke. Psihotična obilježja, čak i kad se ne podudaraju s raspoloženjem, ne isključuju dijagnozu bipolarnog poremećaja.

### Depresija

Većina pacijenata s bipolarnim poremećajem ima depresivne epizode koje se suptilno razlikuju od unipolarne depresije. Simptomatske razlike između unipolarne i bipolarne depresije prvi puta opisao je pedesetih godina 20. st. Leonhard, a potvrdili desetljeće kasnije Angst, Perris, Winokur i suradnici. Iako unipolarna i bipolarna depresija nemaju specifične karakteristike, ova istraživanja su opisala kliničke značajke koje su korisne u razlikovanju bipolarne od unipolarne depresije. Bipolarna depresija nastupa ranije, ima češće epizode kraćeg trajanja, nastupa naglo te naglo prestaje, povezana je sa zloupotrebom supstanci, potiču je stresori u ranim fazama te je veći rizik nakon porođaja. Atipični simptomi, kao što su hipersomnija, labilnost te variranje u tjelesnoj težini, su prisutni i u bipolarnoj depresiji te su prijavljeni u 90% epizoda, dok su kod

unipolarne depresije opisani tek u pola epizoda. Psihoza, psihomotorna retardacija te katatonija su karakterističnije za bipolarnu depresiju, dok su somatske tegobe češće kod unipolarne depresije. Manija u obiteljskoj anamnezi može biti indikator bipolarne depresije (1).

### **1.1.3. Dijagnoza**

Točna dijagnoza bipolarnog poremećaja se postavlja do određene razine razgovorom s pacijentom te njegovom obitelji kako bi se odredio tijek poremećaja koji se često razlikuje kod odgovora dobivenih unakrsnim ispitivanjem. Samo kod 20% pacijenata s depresivnim epizodama koji potraže pomoć postavi se dijagnoza bipolarnog poremećaja unutar godine dana od početka liječenja. Prosječno vrijeme kašnjenja postavljanja dijagnoze od nastupa je 5 - 10 godina. Osim velikog depresivnog poremećaja i shizofrenije, diferencijalne dijagnoze su anksiozni poremećaj, zloupotreba supstanci, poremećaj ličnosti, poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću te poremećaj protivljenja i odbijanja kod djece, dijagnoze kod kojih je tipično prisutna bipolarnost (1).

Glavni razlog poteškoće postavljanja dijagnoze je izazov diferenciranja bipolarnog poremećaja tipa I ili II od unipolarne depresije, bolesti koja je karakterizirana ponavljajućim depresivnim epizodama, posebno u bolesnika koji se javljaju tijekom depresivne epizode i kod onih koji nemaju jasnu povijest manije ili hipomanije. Unipolarna depresija je navodno najčešća pogrešna dijagnoza u bolesnika s bipolarnim poremećajem, posebno kod bipolarnog poremećaja tipa II, jer pacijenti s ovom bolesti, po definiciji, nikada ne dožive epizodu manije. Još jedan razlog za poteškoće u razlikovanju bipolarnog poremećaja tipa I ili II od unipolarne depresije je da je prevalencija depresivnih simptoma tokom tijeka bipolarnog poremećaja I ili II veća od hipomaničnih ili maničnih simptoma, a ti poremećaji često počinju s depresivnom epizodom. Osobe s bipolarnim poremećajem tipa II posebno provode veliki dio života u depresivnom stanju (3).

### **1.1.4. Tijek i prognoza**

Tijek bipolarnog poremećaja često uključuje periode remisije, ali povrat bolesti je normalan, posebno kad je prisutna slaba adherencija. Polaritet trenutne epizode može predvidjeti polaritet sljedećih epizoda. Pacijenti s dominantnom depresivnom polarnosti imaju veće izgleda za samoubojstvo, depresivan nastup bolesti te dijagnozu bipolarnog poremećaja II koji prati

sezonski obrazac. Suprotno tome, kod pacijenata s prevladavajućim maničnim polaritetom česta je zloupotreba supstanci, često se pojavi kod pacijenata mlađe dobi te im je dijagnosticiran bipolarni poremećaj I. U petnaestogodišnjoj studiji Judda LI i sur., pacijenti s bipolarnim poremećajem I i bipolarnim poremećajem II imali su eutimiju otprilike pola vremena trajanja studije, s depresijom kao najviše prevladavajućim stanjem, zabilježenoj u 31% i 52% studije. Miješane epizode, hipomanija ili manija su zabilježene u 1,6% i 10 % vremena studije. Subsindromalna stanja su bila tri puta češća od sindromske epizode.

Pojam progresivnog tijeka bipolarnog poremećaja, s njihovim kognitivnim, funkcionalnim i medicinskim posljedicama je prvi put opisao Kraepelin 1920. U novije vrijeme progresivne modifikacije su obuhvaćene idejom neuroprogresije. Unatoč tome što pacijenti s bipolarnim poremećajem imaju normalnu ili iznadprosječnu kogniciju prije dijagnoze u kognitivnim i neurološkim studijama bipolarni poremećaj je povezan sa suptilnim, ali značajnim neurokognitivnim deficitima tijekom svih stanja raspoloženja, uključujući remisiju. Čini se da je loše obavljanje zadataka te loša verbalna memorija povezana ne samo s ozbiljnošću bolesti, nego i s prisutnošću psihotičnih simptoma, produljenog trajanja bolesti, više maničnih epizoda te subsindromalnim depresivnim simptomima.

Ovo kognitivno oštećenje možemo djelomično pripisati funkcionalnom oštećenju pacijenata s bipolarnim poremećajem, čak i u remisiji. Funkcionalni oporavak logično slijedi nakon simptomatskog i sindromskog oporavka. Fizičko zdravlje je pogođeno kod pacijenata s bipolarnim poremećajem. U ranijoj dobi od ostale populacije javljaju se kardiovaskularne bolesti, dijabetes te pretilost. Medicinski komorbiditeti su indikatori potencijalno lošijih ishoda za pacijente s bipolarnim poremećajem. Povećana je i smrtnost, rezultati tridesetogodišnje studije su pokazali da su cirkulacijski poremećaji i samoubojstvo glavni uzroci smrti (1).

### Samoubojstvo

Pojedinci s poremećajima raspoloženja imaju velik rizik od samoubojstva. Učestalost samoubojstava kod pacijenata s bipolarnim poremećajem je visoka i može biti čak 20 puta viša od opće populacije, pogotovo kad bipolarni poremećaj nije liječen. Oko trećine do polovice pacijenata s bipolarnim poremećajem pokuša barem jednom počinuti samoubojstvo tijekom života te oko 15 - 20 % pacijenata to učini. Varijable značajno povezane s pokušajima samoubojstva uključuju ženski spol, nastup bolesti u mlađoj dobi, depresivni polaritet prisutan u prvoj epizodi bolesti, depresivni polaritet trenutne ili zadnje epizode bolesti, pridruženi anksiozni poremećaj, zloupotreba supstanci, granični poremećaj ličnosti te počinjena



samoubojstva ili pokušaji u obiteljskoj anamnezi. Varijable povezane sa samoubojstvom uključuju muški spol te povijest samoubojstava u obitelji (4).

### **1.1.5. Liječenje**

Liječenje bipolarnog poremećaja može se podijeliti u dvije faze, liječenje trenutne epizode i dugotrajno liječenje da bi se spriječili relapsi. Ove dvije faze zahtijevaju drugačiju strategiju liječenja te koordinaciju između primarne i sekundarne zaštite te ih je bitno razlikovati kad se razmatraju različite farmakološke terapije za liječenje bipolarnog poremećaja.

Najstarija i možda najefikasnija terapija je litij. Soli litija (litij karbonat i litij citrat) koriste se sedamdeset godina u liječenju bipolarnog poremećaja. Izvorno su se proučavali zbog antimaničnog učinka kako bi nakon dvadeset godina bila uspostavljena kao terapija održavanja. Iako je dobro poznata efikasnost litija, njegova popularnost je nedavno pala. Nakon što se titrira doza litija, potrebno je praćenje terapije barem jednom u tri mjeseca.

Antipsihotici su se počeli sve više upotrebljavati nakon otkrića atipičnog antipsihotika, klopazina. On je značio velik napredak u ovom polju te je imao puno manju učestalost ekstrapiramidnih nuspojava od svojih prethodnika. Od tada je skupina druge generacije antipsihotika, atipičnih antipsihotika, postala dio stalne terapije bipolarnog poremećaja. Iako su jako efikasni zbog višestrukog mehanizma djelovanja, dolazi do niza nuspojava. Zbog toga se prati podnošljivost ove skupine lijekova kod pojedinog pacijenta.

Antiepileptici su treća skupina lijekova koja se koriste u liječenju bipolarnog poremećaja. Dijele zajednički mehanizam djelovanja inhibirajući signale natrija u neuronima središnjeg živčanog sustava i tako prigušuju globalnu neurotransmisiju. Valproat i lamotrigin koriste se kao stabilizatori raspoloženja te mogu održati remisiju u raznolikim skupinama pacijenata. Pokazuju efikasnost u upravljanju drugim aspektima bipolarnog poremećaja. Valproat sadrži antimanično djelovanje, dok je lamotrigin koristan u liječenju depresivnih stanja. Ova djelovanja moraju se uravnotežiti s djelovanjima koja nisu cilj liječenja, jer može biti opasna po život kod manjeg broja slučajeva (4).

Malo je dokaza o dugoročnim prednostima upotrebe antidepresiva u bipolarnom poremećaju te postoje neki dokazi koji govore da mogu destabilizirati poremećaj. Stoga, za razliku od dugotrajne upotrebe stabilizatora raspoloženja, preporuča se privremeno korištenje

antidepresiva. Trajanje liječenja antidepresivima određeno je ovisno o prisutnosti destabilizacije raspoloženja u anamnezi i sposobnosti pacijenta da podnese postupni prekid terapije antidepresivom bez povratka depresije (5).

## **Litij**

### Povijest

Litij je postao stalni dio psihofarmakologije od njegova otkrića 1949. godine. Neki su ga čak prozvali „aspirinom psihijatrije“. Uz antimanično i profilaktičko djelovanje, sadrži antidepresivno, antisuicidalno i neuroprotektivno djelovanje. Litij karbonat prvi je put upotrebio John Cade 1949. za liječenje manije. Primijetio je smirujući efekt lijeka te ostale promjene u ponašanju laboratorijskih životinja prije testiranja lijeka na deset pacijenata. Tek 1968. godine je realizirana njegova glavna upotreba, terapija održavanja bipolarnog poremećaja. Pioniri u uspostavljanju njegove sigurnosti i široke upotrebe u modernom liječenju različitih psihijatrijskih poremećaja bili su danski psihijatri Schou i Bastrup.

### Psihofarmakologija

Vjeruje se kako njegov mehanizam djelovanja potječe od njegove sposobnosti da poremeti mjesta vezanja magnezija na proteine. Mnogi proteini su regulirani vezanjem magnezija te to dovodi do niza potencijalnih mehanizama kroz koje litij može djelovati. Vjeruje se da je njegov ključan mehanizam djelovanja inhibicija inozitol monofosfata i naknadno iscrpljivanje inozitola iz neurona. To reducira signaliziranje kroz inozitol fosfolipidne puteve. Ova teorija podržana je s in vitro i in vivo eksperimentima.

Druga popularna teorija je da litij djeluje kroz inhibiciju glukoza sintaza kinaze GSK-3. GSK-3 ima mnoge supstrate na koje djeluje te su tako jednako široke mogućnosti na koje djeluje.

### Indikacije

Primarna upotreba litija danas je dugoročna prevencija relapsa u bipolarnom poremećaju, dok su ga ostali lijekovi zamijenili kao antimanični agensi. Može se koristiti kao dodatak terapiji za kontrolu simptoma kad to dva antipsihotika ne uspijevaju.

## Efikasnost

Litijeva baza dokaza dobro je etablirana u pogledu njegove efikasnosti kao terapija održavanja. Mrežna meta-analiza je pokazala da je litij najefikasnija terapija održavanja i podržava njegovo korištenje kao terapije prve linije. Mnoge smjernice na međunarodnom nivou uvrstavaju ga u terapiju prve linije. To ne uključuje samo NICE smjernice, već i CIND, CANMAT te Japansko društvo za poremećaje raspoloženja (JSMD). Postoje snažni dokazi da litij ima snažna antisuicidalna svojstva. Metaanalize studija, koje istražuju stope samoubojstava, otkrile su da je ono 82% rjeđe pri terapiji litijem kod 100 pacijenata po godini (4).

## **Antipsihotici**

Do pozornosti kliničke značajnosti ranih derivata fenotiazina došlo je zahvaljujući Paul Ehrlichovom otkriću novih antimalarika krajem 19. stoljeća. Do pojave klorpromazina krajem pedesetih godina dvadesetog stoljeća nije bila poznata učinkovitost derivata fenotiazina kao negativnih psihomotornih modulatora. Utvrđeno je da ima drastično smirujući učinak na pacijente u akutnoj maničnoj epizodi nakon što je istraživao zbog učinka na histaminske receptore.

Nasuprot benefitima klorpromazina i sličnih tradicionalnih antipsihotika, stoji visoka učestalost tardivne diskinezije i neželjenih distonijskih reakcija. Razvojem klozapina, atipičnog antipsihotika, nekoliko desetljeća poslije, riješen je taj problem smanjivši stopu incidencije ekstrapiramidnih nuspojava u usporedbi s tipičnim antipsihoticima. Njegov uspjeh potaknuo je razvoj nekoliko novih antipsihotika druge generacije koji se i danas rutinski upotrebljavaju u liječenju bipolarnog poremećaja (4).

Atipični antipsihotici imaju važnu ulogu u liječenju akutnog i održavanja bipolarnog poremećaja. Dok čvrsti dokazi podupiru učinkovitost ovih sredstava u liječenju manije i prevenciji maničnih relapsa, nekoliko atipičnih antipsihotika pokazalo je učinkovitost u liječenju ili prevenciji depresivnih epizoda. Ovi lijekovi predstavljaju manji rizik od ekstrapiramidnih nuspojava u usporedbi s tipičnim neurolepticima, ali nose značajnu odgovornost za povećanje tjelesne težine i druge metaboličke nuspojave, kao što su hiperglikemija i hiperlipidemija (6).

## Psihofarmakologija

Još uvijek postoji velika nepoznanica između neurobiološkog razumijevanja stanja i mehanizma djelovanja antipsihotika iako se sve više zna o molekularnom mehanizmu bipolarnog poremećaja. Vjeruje se da atipični antipsihotici, kao i tipični antipsihotici, djeluju kao antagonisti dopamina na D2 receptorima i tako utječu na stanje manije. Međutim, studije su pokazale kako klozapin i kvetiapin imaju slab afinitet za D2 receptore i vežu se za receptor na kratko vrijeme te se vjeruje da to doprinosi nižoj incidenciji ekstrapiramidnih nuspojava.

Nekoliko atipičnih antipsihotika ima kompleksan mehanizam djelovanja zbog antagonističkog djelovanja na nekoliko receptora. Olanzapin djeluje kao antagonist na 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, H<sub>1</sub> te muskarinske podtipove receptora. Pretpostavlja se da je djelotvornost nekoliko atipičnih antipsihotika u ublažavanju depresivnih epizoda posljedica antagonističkog djelovanja jer 5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>2C</sub> receptori imaju važnu ulogu u regulaciji raspoloženja.

## Indikacije

Nacionalni institut za kliničku izvrsnost (NICE) zagovara upotrebu atipičnih antipsihotika za liječenje svih aspekata bipolarnog poremećaja, kao što su akutne manične epizode, miješane epizode, depresija i terapija održavanja.

## Efikasnost

Značajan broj istraživanja upućuje da tipični i atipični antipsihotici u liječenju manije imaju veći terapijski učinak od placeba. Čini se da atipični antipsihotici imaju veću ulogu u liječenju manije od monoterapije stabilizatorima raspoloženja.

Olanzapin, atipični antipsihotik, pokazao je jače antimanično djelovanje od litija bez potrebe za redovitom kontrolom koncentracije u krvi. Klorpromazin, tipični antipsihotik, jedini je pokazao veći benefit od litija kod težih slučajeva. Trenutne NICE smjernice dozvoljavaju upotrebu haloperidola, antipsihotika prve generacije, u liječenju akutne manije. Metaanaliza Scherka i suradnika je otkrila kako je haloperidol djelotvorniji u simptomatskom liječenju akutne manije od olanzapina i kvetiapina. Ovo je prikazano pomoću mjernih razlika rezultata u Young skali ocjene manije, Young mania rating scale (YMRS), između dvije skupine lijekova, glavnog parametra za određivanje stupnja manije tijekom studije. Smatralo se da je ukupna djelotvornost između tipičnih i atipičnih antipsihotika slična zbog veće incidencije nuspojava

koje dovode do povećane nesuradljivosti pacijenta u grupi pacijenata liječenih haloperidolom. Zbog toga je važno da kliničari uzimaju u obzir podnošljivost kod uvođenja nove terapije. Za razliku od manije, samo su dva antipsihotika u Ujedinjenom Kraljevstvu registrirana za liječenje bipolarnе depresije. Kvetiapin i olanzapin imaju značajno pozitivan utjecaj na ublažavanje i održavanje remisije depresivnih epizoda kod bipolarnih pacijenata te su efikasni u liječenju pacijenata s unipolarnom depresijom otpornom na drugu terapiju, ali s manjim učinkom na nerefraktorne slučajeve velikog depresivnog poremećaja od antidepresiva. Selektivni inhibitori povratne pohrane serotonina (SSRI) mogu imati značajan učinak na liječenje bipolarnе depresije kada se kombiniraju s atipičnim antipsihoticima. Pokazalo se da dvojna terapija olanzapinom i fluoksetinom djeluje bolje na ukupno raspoloženje od monoterapije olanzapinom. Animalne studije pokazale su da ova kombinacija terapije može značajno poboljšati signalizaciju katekolamina u prefrontalnom korteksu. Međutim, učinke na poboljšanje raspoloženja kod ljudi tek treba istražiti (4).

### **Antiepileptici**

Marketinško plasiranje fenobarbitona kao antikonvulziva početkom 19. stoljeća označio je početak duge ere otkrivanja novih antiepileptika. Od tada je nekoliko konvencionalnih terapija postalo stalan dio medicinskog tretmana pomoću stvaranja Programa za razvoj antiepileptičkih lijekova (ADD).

Moderni antiepileptici su razvijeni na pragu milenija s namjerom smanjenja *off-target* štetnih učinaka i lijek-lijek interakcija u odnosu na prethodne lijekove. Primjer je lamotrigin koji zajedno sa starijim antikonvulzivom, valproatom, igra presudnu ulogu u liječenju bipolarnog poremećaja.

### Psihofarmakologija

Natrij valproat ima karakterističan farmakokinetički profil te se skoro u potpunosti apsorbira nakon oralne primjene, brzo postiže ravnotežu između središnjeg živčanog sustava i krvi prije eliminacije urinom ili fecesom. Primjena lamotrigina vodi do maksimalne plazmatske koncentracije tri sata nakon uzimanja lijeka s procijenjenom bioraspoloživosti od 98%. Oba lijeka dovode do terapijskog učinka modulacijom natrijevih kanala pod naponom. Vjeruje se da inhibicija otvorenih kanala pomoću lamotrigina stabilizira mirujući membranski potencijal presinaptičkih glutamatergijskih neurona i dovodi do smanjenog signaliziranja ekscitacijskih

neurotransmitera. Suprotno tome, pokazalo se da inhibicija natrijevih kanala inducirana valproatom dovodi do smanjenja neuronskih paljbi i inducira dugoročne prilagodljive promjene na ukupnoj razini ionskih kanala. Kod životinjskih modela uočen je sekundarni efekt valproata u povećanju GABA inhibicijskog prijenosa, što može odigrati ulogu u smanjenju ozbiljnosti simptoma bipolarnog poremećaja. Jedan od mogućih mehanizama je inhibicija sukcinil semialdehid reduktaze, enzima koji ima važnu ulogu u smanjenju GABA-e.

### Indikacije

Lamotrigin i valproat su indicirani kao stabilizatori raspoloženja za prevenciju relapsa po NICE smjernicama za liječenje bipolarnog poremećaja. Valproat je indiciran kod liječenja manije kao terapija treće linije kad su antipsihotici i litij kontraindicirani ili nisu dovoljno djelotvorni. Lamotrigin je indiciran kao monoterapija za liječenje bipolarnе depresije te za razliku od litija ne zahtjeva redovne krvne pretrage kako bi se procijenila jetrena funkcija.

### Efikasnost

Postoje brojni dokazi koji podupiru djelotvornost valproata i lamotrigina kao stabilizatora raspoloženja. Nekoliko meta analiza ističu antimanična svojstva valproata. Vjeruje se da ovaj učinak ima sinergističko djelovanje s antipsihoticima sa sličnom stopom nuspojava kao i monoterapija antipsihoticima. Lamotrigin je dokazano učinkovit u liječenju stanja bipolarnе depresije i vjeruje se da ovaj učinak korelira s magnitudom depresivne epizode pa pacijenti koji imaju jače izražen fenotip pokazuju bolji odgovor na liječenje lamotriginom (4).

## **1.2. DUGODJELUJUĆI ANTIPSIHOTICI**

Dugodjelujući antipsihotici (u početku flufenazin enantat, zatim flufenazin dekanoat, a kasnije flupentiksol dekanoat) postali su dostupni 1966., kada nije bilo formalnih smjernica za provođenje kliničkih ispitivanja. Učinkovitost kod shizofrenije je praćena uspoređivanjem istih lijekova u oralnom ili dugodjelujućem obliku primijenjenim kod istog pacijenta ili korištenjem zrcalnih studija, koje uspoređuju stope relapsa tijekom fiksnog vremena prije uvođenja dugodjelujućeg antipsihotika s ekvivalentnim vremenskim razobljem dok pacijent prima dugodjelujući antipsihotik.

DA (izvorno navedeno kao depo) flufenanzin, haloperidol i flupentiksol u početku su korišteni za liječenje bipolarnog poremećaja sedamdesetih godina 20. st., za pacijente na terapiji litijem koji nisu bili adherentni ili su imali ponavljajuće epizode manije.

Potencijalne prednosti u odnosu na oralne antipsihotike, osim osiguravanja adherencije, stabilna su razina lijeka u krvi (izbjegavanje metabolizma prvog prolaska kroz jetru), smanjen rizik od slučajnog ili namjernog predoziranja i nužnost redovitog kontakta s kliničkim timom. Redoviti kontakt može se koristiti za praćenje napretka i prepoznavanje ranih znakova recidiva. Međutim, potencijalni nedostaci su nefleksibilnost doziranja, percepcije pacijenata o njihovom gubitku autonomije i povezane stigme s primanjem redovitih injekcija (7).

### **1.2.1 Haloperidol**

Haloperidol dekanat je depo oblik haloperidola bez intrinzične aktivnosti. Njegovi farmakodinamički učinci su oni haloperidola; ima središnje antidopaminsko djelovanje, antagonizirajući učinke apomorfina i amfetamina i oslobađajući prolaktin. Povećava ponovnu pohranu dopamina te se nakupljaju metaboliti dopamina. Smanjena je aktivnost dekarboksilaze glutaminske kiseline u supstanciji nigri (događaj koji može biti povezan s nastankom tardivne diskinezije). Poput flufenazina, haloperidol dekanat ima mali učinak na kardiovaskularni sustav ili na pokretljivost glatkih mišića.

Haloperidol dekanat ubrizga se u mišić u vehikuli sezamovog ulja te se zatim hidrolizira relativno sporo do haloperidola i dekanske kiseline. Vršne koncentracije u plazmi ne postižu se 3 do 9 dana i proporcionalne su primijenjenoj dozi. Stabilno stanje koncentracije u plazmi postiže se unutar 2 do 3 mjeseca (u usporedbi sa 7 dana za oralni pripravak). Čini se da je farmakokinetička dispozicija uglavnom ista kao i kod oralnog haloperidola, koji je približno 92% vezan za proteine plazme, prolazi krvno-moždanu barijeru i prelazi u mlijeko dojilja. Haloperidol se metabolizira uglavnom oksidativnom dealkilacijom u neaktivne metabolite. Poluvrijeme eliminacije depo preparata iz plazme (oko 3 tjedna) je znatno duži od oralnog oblika (oko 24 sata).

Haloperidol je antipsihotik koji se široko primjenjuje u liječenju psihotičnih poremećaja.

Glavni neželjeni učinak terapije antipsihoticima, uključujući haloperidol dekanat, pojava je ekstrapiramidnih simptoma. Učestalost i intenzitet simptoma može biti manji s haloperidol dekanatom od drugih antipsihotika, osobito kada doza nije previsoka. Također je manja istodobna primjena lijekova protiv Parkinsonove bolesti kod upotrebe depo pripravka. Ostale nuspojave prijavljene zbog haloperidol dekanata, osim dva slučaja malignog neuroleptičkog sindroma, bile su blage i kratkotrajne.

Haloperidol dekanat se obično daje kao mjesečna intramuskularna injekcija. Iako su raniji istraživači dali početnu dozu koja je bila 20 puta veća od dnevne doze oralnog haloperidola, u

novijim istraživanjima često su davali nižu početnu dozu koja je bila 10 do 15 puta veća od dnevne oralne doze haloperidola (tj. oko 50 do 100 mg). Doza se može povećati tijekom sljedećih injekcija prema potrebi uz tendenciju maksimiziranja učinka antipsihotika i minimiziranja ekstrapiramidnih učinaka (8).

### **1.2.2. Flufenazin**

Flufenazin dekanolat (Prolixin® Decanoate), nositelja odobrenja na tržištu Bristol-Myers Squibb, još je jedan depo lijek prve generacije lijekova indiciranih za liječenje shizofrenije i raznih psihoza. Kako je ovaj lijek također netopiv u vodi i ima koeficijent raspodjele od oko 9, formuliran je u pripravak od sezamovog ulja. Ovaj lijek se aplicira intramuskularnom injekcijom pomoću igle širokog proreza u glutealnu regiju. Esterifikacija aktivnog lijeka flufenazina s dekanskom kiselinom je smanjila učestalost doziranja na jednom svaka 2 tjedna sa svakih 6 - 8 sati za oralnu verziju. Poluvrijeme eliminacije nakon intramuskularne injekcije flufenazin dekanolata u sezamovom ulju je bilo 9,7 dana, dok je poluživot flufenazina u sezamovom ulju bio samo 7,7 sati (9).

### **1.2.3. Risperidon**

Risperidon je prvi atipični antipsihotik dostupan u formulaciji u obliku injekcije s dugotrajnim djelovanjem. Nakon jedne injekcije, značajne razine lijeka u plazmi postižu se u trećem tjednu i održavaju se do šestog tjedna, spuštajući se od sedmog do osmog tjedna. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon četiri injekcije. Vršne koncentracije su manje od onih koje se postižu s usporedivim dozama oralnog risperidona (10).

Dugodjelujući risperidon je formulacija za parenteralnu primjenu. Proizveden je pomoću novog sustava dostave lijekova u kojem je aktivni lijek inkapsuliran u Medisorb polimer kako bi formirao mikrosfere. Polimer sadrži metaboličke prekursore dvaju prirodnih spojeva, mliječne kiseline i glikolne kiseline. Oni su povezani zajedno tako da tvore lance različitih duljina. Injekcija dugodjelujućeg risperidona sastoji se od mikrosfera risperidona suspendiranih u vodenom otapalu. Nakon svake primjene injekcije, mikrosfere se razgrađuju priljevom vode u mikrosfere. Krajnji nusprodukti razgradnje mikrosfera su ugljični dioksid i voda. Ova postupna razgradnja mikrosfera osigurava polagano i postojano oslobađanje risperidona (11).



#### **1.2.4. Aripiprazol**

Formulacija depoa je liofilizirani prašak rekonstituiran vodom, koji se zatim ubrizgava u veliki mišić. Nije učinjena nijedna modifikacija molekule aripiprazola da se razvije dugodjelujuća formulacija ovog lijeka. Uz postojanu apsorpciju iz mišića, razine u plazmi dostižu razine slične onima u pretpostavljenim terapijskim dozama oralnog aripiprazola. Trebalo je otprilike 2 mjeseca da intramuskularni aripiprazol postigne stanje dinamičke ravnoteže, ali srednje razine u plazmi bile su slične oralnoj primjeni aripiprazola unutar 2 tjedna. Poluvrijeme dugodjelujućeg aripiprazola je 46,5 dana za dozu od 400 mg i 29,9 dana za dozu od 300 mg, te to omogućuje primjenu injekcije jednom mjesečno (12).

#### **1.2.5. Paliperidon**

Paliperidon palmitat je dugodjelujuća esterificirana formulacija paliperidona koja je dostupna u formulacijama za primjenu jednom mjesečno (PP1M) i jednom svaka 3 mjeseca (PP3M). Dugodjelujuće formulacije paliperidona isporučuju se kao vodene suspenzije nanočestica. Paliperidon palmitat je gotovo netopiv u vodi, stoga se polako otapa na mjestu primjene intramuskularne injekcije (bilo deltoidno ili glutealno) te se brzo hidrolizira i oslobađa paliperidon, aktivni sastojak (i glavni metabolit risperidona) (13).

U tromjesečnoj depo formulaciji, paliperidon je nevodena kristalna struktura s većim česticama od jednomjesečne formulacije, primijenjene u većem volumenu. To potpomaže njegovu sposobnost postupnog oslobađanja tijekom tri mjeseca nakon primjene. Spoj se počinje dispergirati na dan primjene, a vrhunac doseže od oko tridesetog do trideset i trećeg dana. Disperzija tromjesečnog paliperidona varira ovisno o intramuskularnom mjestu primjene (deltoid ili glutealni) sa značajnim posljedicama na poluvijek lijeka. Tromjesečni paliperidon koji se daje u deltoid ima poluvijek 84 - 95 dana; dok je s glutealnom primjenom poluvijek 118 – 139 dana. Zapravo, 3% (deltoid) –7% (glutealni) doze od 525 mg i dalje će biti prisutno u cirkulaciji 18 mjeseci nakon prestanka tromjesečnog paliperidona (14).

#### **1.2.6. Olanzapin**

Dugodjelujuća injekcija olanzapina je depo formulacija koja se sastoji od soli olanzapina i pamoične kiseline suspendirane u vodenom nosaču za intramuskularnu injekciju (33).

Za razliku od oralnih formulacija olanzapina, koji pokazuju farmakokinetiku kontroliranu stopom eliminacije, dugodjelujući olanzapin pokazuje farmakokinetiku kontroliranu stopom apsorpcije.

Jedna intramuskularna injekcija olanzapina osigurava kontinuiranu isporuku olanzapina u sustavnu cirkulaciju u razdoblju od nekoliko tjedana do mjeseci; vršna koncentracija olanzapina u plazmi javlja se 3 - 4 dana nakon injekcije (15).

### **1.3. ADHERENCIJA**

Bipolarni poremećaj je kronična i povratna bolest povezana s invaliditetom, lošim funkcionalnim ishodima i visokim razinama korištenja zdravstvene zaštite. Upotreba kombinacije lijekova, kao što su dva stabilizatora raspoloženja ili stabilizator raspoloženja i antipsihotik je postao standard u liječenju bipolarnog poremećaja.

Mnogobrojne studije pokazuju da se kompleksna polifarmacija, koja uključuje tri ili više lijekova, povećala tijekom vremena u nizu populacija i okruženja.

Štoviše, u usporedbi s ostalim duševnim bolestima, bipolarni poremećaj je često popraćen anksioznošću, zloupotrebom supstanci i ostalim medicinskim stanjima koje doprinose kompleksnosti terapije i pacijentova ukupnog opterećenja lijekovima.

Usprkos prevalenciji kompleksne polifarmacije u bipolarnom poremećaju, dokazi o njegovoj djelotvornosti su miješani. Neka istraživanja su pokazala da je kombinacija dvaju lijekova djelotvornija od monoterapije, a jedno istraživanje je pokazalo da dodatak terapiji koja u kombinaciji sadrži tri lijeka za liječenje bipolarnog poremećaja umanjuje opsesivno kompulzivne simptome. Ostale studije pokazuju ograničenu korist određenih kombiniranih terapija za bipolarni poremećaj. Dok neki izvještaji o slučajevima sugeriraju korist pacijenta na kompleksnoj terapiji, također je uobičajeno da se pacijentovo stanje ne poboljša, a i dalje ostaje na kompleksnoj terapiji.

Postoje određeni rizici kod kompleksne terapije, kao što su veća vjerojatnost od pojave nuspojava, uključujući porast tjelesne težine, sedaciju, lošu motoričku koordinaciju ili štetne interakcije lijekova te bi sve to moglo smanjiti adherenciju. Povećana kompleksnost i trošak liječenja mogli bi negativno utjecati na adherenciju pacijenta na kompleksnoj terapiji. Međutim, dokazi o direktnoj povezanosti između kompleksne terapije i adherencije su ograničeni. Umanjujući opterećenje lijekovima pacijenta koji nema kliničke koristi od kompleksne terapije može smanjiti neželjene štetne nuspojave. Prijašnje studije pokazale su da je kompleksna

terapija češća kod pacijenata s jačim depresivnim simptomima, prethodnim pokušajima samoubojstva te popratnom anksioznošću. Međutim, premalo je informacija o osobinama pacijenata za koje je veća vjerojatnost da će pozitivno reagirati na kompleksnu terapiju.

Kod pacijenata za koje je manje vjerojatno da će dobro reagirati na terapiju bolje je ciljati kompleksnu terapiju, posebno ako postoji opravdana korisnost terapije, tj. poboljšanje ishoda. Naime, vjerojatnije je da će ti pacijenti imati manje neželjenih posljedica od drugih (16).

Bipolarni poremećaj kronična je i ozbiljna mentalna bolest koja zahtjeva konstantno farmakološko liječenje tijekom akutnih epizoda promjena raspoloženja i eutimskih faza kako bi se spriječila ponovna pojava bolesti. Nažalost, neadherencija je česta kod bipolarnog poremećaja. Oko 20% do 60% pacijenata smatra se slabo adherentno ili neadherentno neovisno o fazama bolesti, uključujući periode remisije.

Neadherencija ima ozbiljne kliničke i funkcionalne posljedice uključujući relapse, povrate bolesti te povećanu suicidalnost. Nedavna metaanaliza pokazala je da demografske ili varijable povezane s liječenjem nisu nedvosmisleno vezane za adherenciju. Međutim, kliničke varijable, kao što su prisutnost poremećaja upotrebe komorbidnih supstanci ili manjak uvida, povezane su s neadherencijom pojedinaca s bipolarnim poremećajem. Dok su rizični faktori povezani s neadherencijom u pojedinaca s bipolarnim poremećajem dobro identificirani u presiječnim studijama, može se pretpostaviti da obuhvaćaju samo djelomičnu i trenutnu viziju ovog složenog fenomena. Do današnjeg dana zapravo se zna jako malo o evoluciji ovog složenog fenomena (17).

Loša adherencija je jedan od glavnih izazova u liječenju bipolarnog poremećaja. Oko 12% do 64% pacijenata s bipolarnim poremećajem smatraju se slabo adherentnim ili neadherentnim u bilo kojoj fazi bolesti, uključujući remisiju. Loša adherencija jedan je od glavnih faktora lošeg terapijskog odgovora. Povezan je s nizom posljedica, kao što su relapsi, povrat bolesti i rizik od samoubojstva.

Kod pacijenata presudno je pitanje zašto oni nisu adherentni. Adherencija bi podrazumijevala kompleksne procese donošenja odluka i neravnotežu između kratkoročnih i dugoročnih prednosti i posljedica uzimanja lijekova. Nemogućnost pojedinca da usporedi dugoročne s trenutnim rezultatima njegovih postupaka može se definirati kao neplanirana impulzivnost ili „nedostatak orijentacije prema budućnosti“. Nedavna metaanaliza pokazala je da je neplanirana

impulzivnost bila povećana kod pacijenata s bipolarnim poremećajem u remisiji u usporedbi sa zdravim kontrolama. Neplanirana impulzivnost također korelira s procesom donošenja odluka, evaluiranih prema Iowa Gambling Task, kod eutimičnih bipolarnih pacijenata (18).

Kao posljedicu, postavljena je hipoteza da viša neplanirana impulzivnost može imati jači negativan učinak na adherenciju kod eutimičnih bipolarnih pacijenata. Međutim, nije poznato kako neplanirana impulzivnost može utjecati na adherenciju. Nemogućnost individualca da usporedi dugoročne s trenutnim rezultatima svojih postupaka može biti važan faktor za neadherenciju. Štoviše, poremećaji zloupotrebe supstanci i anksiozni poremećaji povezani su s višom neplaniranom impulzivnosti u eutimičnih pacijenata s bipolarnim poremećajem, dok se pokazalo da ovi psihički komorbiditeti snažno utječu na adherenciju. Ova promatranja sugeriraju da neplanirana impulzivnost može utjecati na adherenciju direktno i indirektno povećavajući rizik od poremećaja zloupotrebe supstanci i anksioznih poremećaja (18).

Čak i s optimalnim farmakološkim liječenjem, oko 50 % pojedinaca s bipolarnim poremećajem doživi relaps unutar godine dana od posljednje epizode. Ovo sugerira kako pojedine psihosocijalne i okolišne varijable mogu biti važan faktor rizika za relaps. Kod shizoofrenije, visoke razine „kritičnih komentara“ unutar obitelji povezani su s ranim relapsom, posebno kod pacijenata sa slabom adherencijom. Nadalje, obiteljsko „emotivno okruženje“ može biti pod utjecajem njihova znanja o shizofreniji i njenom liječenju. Istraživanja su pokazala kako vjerovanja i očekivanja pojedinca o bipolarnom poremećaju i njegovom liječenju može direktno utjecati na adherenciju, što će izmijeniti rizik od relapsa.

Vjerovanja i pripisivanja pacijentove obitelji može utjecati na pacijentovu adherenciju i stopu relapsa. Perlicketal je pokazao da obiteljska vjerovanja i razina nošenja značajno predviđa obiteljsko breme, a to breme predviđa ishod bipolarnog poremećaja i njegov nastavak. Ovaj efekt je posredovan emocionalnim odgovorom obitelji i razinom pacijentove adherencije. Međutim, istraživanja o emocionalnom okruženju u bipolarnom poremećaju i njegovom vezom s adherencijom kod bipolarnog poremećaja puno su manje razvijena od shizofrenije ili unipolarnih poremećaja (19).

Kod unipolarnih poremećaja, izražene emocije i povezane konstrukcije, percipiran kritizam, snažni su prediktori relapsa depresije. U bipolarnom poremećaju, Yan i suradnici pokazali su

kako negativno emocionalno okruženje posebno predviđa depresivne relapse u 47 pojedinaca s BP-I (19).

Simoneau i sur. pokazali su kako obitelji s prisutnim bipolanim poremećajem s „toksičnijim“ emocionalnim okruženjem imaju više negativnih međuljudskih interakcija, dok su Tompson i sur. primijetili da su obitelji sa snažno izraženim emocijama manje uključene u obiteljsku terapiju (19).

Miklowitz i sur. istaknuli su kako emocije koje izražava obitelj mogu smanjiti efekte obiteljske terapije na adolescente s bipolarnim poremećajem.

Međutim, samo je jedna mala studija ciljano istraživala interakciju između afektivnog stila, emocionalnog okruženja, adherencije i stope relapsa u homogenom kliničkom uzorku slučajeva s bipolarnim poremećajem. Studija je pokazala kako negativan afektivan stil i snažno izražene emocije predviđaju loš ishod, posebno u neadherentnim slučajevima (19).

Antipsihotici su lijekovi koji se propisuju za psihotične poremećaje, međutim, pacijenti često nisu adherentni te to ima nekoliko negativnih učinaka na prognozu ovakvih bolesti. Među širokim rasponom rizičnih faktora za neadherenciju, sistemski pregled Garcia S i sur. obuhvaća one koje kliničari i pacijenti smatraju najvažnijima i nudi smjernice za njihovo rješavanje. Analizirajući 38 studija provedenih s ukupno 51,796 pacijenata, uključujući pacijente sa shizoafektivnim spektrom poremećaja i bipolarnim poremećajem, pronađeno je kako mlađa dob, zloupotreba supstanci, loš uvid, kognitivna oštećenja, niža razina obrazovanja, manjinska nacionalnost, loša terapijska suradnja, iskustvo prepreka skrbi, visok intenzitet simptoma deluzije i sumnjičavost, loš socioekonomski status su glavni rizični faktori neadherencije u oba tipa poremećaja (20).

Jedan od najvećih problema s kojim se susreću kliničari kod liječenja kroničnih bolesti je djelotvornost terapije. Ovo je određeno različitim faktorima kao što su pacijentova tolerancija lijekova, prikladnost režima, i najviše od svega, adherencija propisane terapije. Najbolji lijek u najboljoj dozi neće biti djelotvoran ako ga pacijent ne pije. Adherencija, prethodno poznata kao *compliance*, definirana je kao „Opseg u kojem se čovjekovo ponašanje poklapa s danim liječničkim savjetom.“ Ovo može uključivati odbijanje odlaska na pregled liječniku, početak liječenja ili rani prekid, kao i nepotpuno pridržavanje liječničkih uputa. Takvo ponašanje ima

negativan utjecaj na ishod bolesti te dovodi do viših stopa recidiva i hospitalizacije, s pogoršanjem znakova i simptoma, te porasta bolničkog liječenja.

Najmanje polovica pacijenata kojima je propisana dugoročna terapija ne završe liječenje, ovaj fenomen predstavlja ozbiljan problem kod kroničnih psihijatrijskih poremećaja u kojima su stope adherencije niže od ostalih stanja. Konkretno, s obzirom na dva ozbiljna psihijatrijska poremećaja, bipolarni poremećaj i shizofreniju, prosječna stopa adherencije kod shizofrenije je 42% te 41% kod bipolarnog poremećaja, uz značajne razlike u studijama. Ova varijacija uglavnom se može pripisati nedostatku koncenzusa o najboljoj metodologiji za procjenu adherencije (kvalitativno vs kvantitativno istraživanje, pacijentovi izvještaji u odnosu na izvještaje kliničara, direktna mjerenja parametara u urinu i krvi u odnosu na indirektna mjerenja), period opservacije (od tjedna do nekoliko mjeseci), i kriteriji za definiranje manjka adherencije. Nadalje, medikacijska adherencija je dinamična dihotomija ponašanja, pod utjecajem višestrukih faktora koji mogu biti povezani s pacijentima (nuspojave lijekova), njihovi socijalni odnosi (potpora obitelji i interakcija s psihoterapeutom), kognitivni problemi kao što su oštećena memorija i pažnja, te sustav pružanja zdravstvene usluge. Analiza ovih faktora postala je kritičan problem kliničara i istraživača, s obzirom na to da će identifikacija specifičnih faktora rizika omogućiti ostvarenje intervencija usmjerenih na pacijenta. Ovo je osobito važno u ranim stadijima ozbiljne mentalne bolesti, gdje se pokazalo da je terapijska neadherencija najkritičnija za pacijentov ishod. Zabilježeno je da je neadherencija u terapiji antipsihoticima kod pacijenata sa shizofrenijom ili shizofreniformnom psihozom povezana s nižom vjerojatnošću dobrog odgovora na terapiju i značajno manjim poboljšanjem od onih koji su adherentni, višom stopom pozitivnih i negativnih simptoma i većim rizikom od hospitalizacije. Otkriveno je kako pacijenti s bipolarnim poremećajem s dobrom adherencijom na terapiju imaju manje ozbiljne znakove i simptome, niže rezultate na Clinical Global Impressions skali za bipolarni poremećaj i halucinacije/deluzije te niži rizik od suicida. Martinez-Aran i suradnici pokazali su kako je neadherencija kod odraslih osoba s bipolarnim poremećajem značajno povezana s kognitivnim oštećenjem (20).

Bipolarni poremećaj jedan je od vodećih uzroka globalnog invaliditeta, procjenjuje se da pogađa tri milijuna ljudi u Europi. Kako je to ozbiljno i dugoročno stanje, smjernice za liječenje preporučuju lijekove za poboljšanje funkcioniranja i smanjenje rizika od recidiva (NICE 2014). Kao i ostala dugoročna stanja, neadherencija kod bipolarnog poremećaja je problem, s procijenjenih 41% pojedinaca koji ne uzimaju profilaktičku kroničnu terapiju kako je propisana.

Prekid terapije može imati trenutne posljedice u smislu recidiva te je neadherencija povezana sa znatnim troškovima, uključujući hospitalizaciju, suicid i gubitak produktivnosti. S obzirom na ove visoke troškove, važno je da se razvijaju i koriste djelotvorne adherencijske intervencije u kliničkoj skrbi. Razvijeni su programi za poboljšanje ishoda u bipolarnom poremećaju od kojih mnogi izričito uključuju terapijsku adherenciju. Međutim, mnogi sistemski pregledi o ispitivanjima adherencije imaju ograničenja koja smanjuju njihovu upotrebu u identificiranju djelotvornih tehnika za poboljšanje adherencije. Neki su fokusirani samo na psihoedukacijske ili psihosocijalne intervencije, dok drugi nisu ispitivali ishode adherencije i pružaju samo narativni osvrt ili nisu specifično vezani uz bipolarni poremećaj. Kako ne kvantificiraju sistemski magnitudu efekata intervencije kroz studije ili testiraju koje su komponente dizajna studije ili intervencije najučinkovitije, zajedno pružaju ograničenu sliku literature o intervencijama adherencije u bipolarnom poremećaju. Efekti neadekvatno pokrenutih studija mogu biti precijenjene u narativnim pregledima. Metaanalize pružaju kvantifikaciju efekata te se može testirati koja komponenta značajno pridonosi efektu.

Pregled pruža sistemsku procjenu i metaanalizu, što je presudno za preporuku koje klinički, troškovno i vremenski najučinkovitije intervencije treba uzeti u obzir i upotrijebiti u kliničkoj praksi. Testirane komponente intervencije i studije odražavaju trenutno razmišljanje o obećavajućim poboljšanjima adherencije. Neke značajke intervencije mogu biti važne, kao što su prilagođavanje, sadržaj i isporuka, fokus adherencije, duljina programa te je li obrazovni ili uključuje vjerovanje i kogniciju.

Varijable ciljanja i ispostave koje su istraživali uključuju sudjelovanje članova obitelji te stadij pacijentove bolesti. Uz sadržaj i isporuku, procesne varijable su ključne za procjenu kako su intervencije provedene, kao što su točnost i sadržaj standardne njege (21).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Bipolarni poremećaj ponavljajući je kroničan poremećaj koji karakterizira oscilacije stanja raspoloženja i energije. Jedan je od glavnih uzroka invaliditeta kod mladih te dovodi do kognitivnih i funkcionalnih oštećenja, povećava smrtnost, posebno smrt samoubojstvom. Pretpostavlja se da bi dugodjelujući antipsihotici mogli pozitivno utjecati na terapijski odgovor pacijenta i na njegovu adherenciju. Cilj ovog rada je napraviti sustavni pregled rezultata kliničkih studija o utjecaju dugodjelujućih antipsihotika na terapijski odgovor pacijenta i adherenciju.



### 3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

#### 3.1. FARMAKOKINETIKA DUGODJELUJUĆIH ANTIPSIHOTIKA (DA)

Depo antipsihotici sintetizirani su esterifikacijom aktivnog lijeka u dugolančanu masnu kiselinu, a nastali spoj se zatim otopi u biljnom ulju, s izuzetkom nekih molekula nove generacije koje karakteriziraju mikrokristalne tehnologije. Konstanta brzine apsorpcije sporija je od konstante brzine eliminacije pa depo antipsihotici pokazuju *flip-flop* kinetiku gdje je vrijeme do ravnotežnog stanja funkcija brzine apsorpcije, a koncentracija u stacionarnom stanju je funkcija stope eliminacije.

Farmakokinetika depo antipsihotika je takva da će intramuskularna injekcija koja se daje u intervalima od 1 do 4 tjedna proizvesti odgovarajuće koncentracije u plazmi koje su dovoljne za sprječavanje recidiva tijekom doznog intervala. Takvi su lijekovi korisni kod pacijenata koji ne uzimaju pouzdano oralne lijekove. Farmakokinetika i kliničko djelovanje različitih depo formulacija antipsihotičnih lijekova opsežno su proučavani (22).

Za proizvodnju dugodjelujućih oblika starijih, tipičnih antipsihotika, poput haloperidola i flufenazina, lijeku se dodaje dugolančani dio masnih kiselina, poput dekanooata ili enantata, da se može otopiti u sezamovom ulju, koje se koristi kao dostavni medij. Lijek se apsorbira s površine depo injekcije, a u slučaju haloperidola nije potrebno preklapanje s oralnim lijekovima kada se koristi strategija punjenja doze.

Atipični dugodjelujući antipsihotici koriste vodu kao sredstvo za isporuku (23).

Risperidon, prvi atipični DA, isporučuje se u obliku biorazgradivih mikrosfera. Ima sličan profil nuspojava kao oralni risperidon, a glavni izazovi u kliničkom okruženju bili su potreba za očuvanjem hladnog lanca, kao i potreba za doziranjem lijeka svaka 2 tjedna. S dugodjelujućim risperidonom potrebno je razdoblje preklapanja s oralnim lijekovima. Dugodjelujući olanzapin koristi dio pamoata suspendiran u vodi i ne zahtijeva preklapanje s oralnim oblicima. Najveći klinički izazov bio je postinjekcijski delirijski sindrom, kojeg karakterizira iznenadna sedacija, zbunjenost, nejasan govor, promijenjeni hod ili nesvjestica nakon primjene. Bolesnike je potrebno promatrati 3 sata nakon primljene injekcije. Paliperidon je aktivni metabolit risperidona, a dostupan je i kao dugodjelujući pripravak. Ima sličan profil štetnih učinaka. Za razliku od risperidona, tijekom početne faze liječenja nema potrebe za oralnim dodavanjem

lijekova. Još veća prednost je što se može davati mjesečno, a nema potrebe za očuvanjem hladnog lanca što olakšava rukovanje.

Dugodjelujući aripiprazol odobren je za liječenje shizofrenije 2013. godine. Kontraindikacije, upozorenja, mjere opreza i nuspojave dugotrajnih djelovanja slične su oralnoj formulaciji. Dugodjelujući aripiprazol dostupan je u obliku liofiliziranog praha, koji je potrebno prije primjene rekonstituirati u sterilnoj vodi. Otpuštanje u krvotok sporo je i potrebno je 14 dana preklapanja s oralnim aripiprazolom za održavanje terapijske koncentracije (23)

Uz dugodjelujuće antipsihotike, najvažniji čimbenik koji utječe na farmakokinetičko ponašanje je apsorpcija s mjesta ubrizgavanja. Stopa apsorpcije aripiprazola sporija je od stope eliminacije. Ovaj fenomen, u kojem je dispozicija lijeka ograničena apsorpcijom, a ne metabolizmom, naziva se *flip-flop* kinetika. Poluvrijeme ovisi o oslobađanju, a ne o eliminaciji. Spora apsorpcija prvenstveno je posljedica slabe topljivosti čestica (23).

## **3.2. PRIMJENA DUGODJELUJUĆIH ANTIPSIHOTIKA U LIJEČENJU BIPOLARNOG POREMEĆAJA**

### **3.2.1. Primjena haloperidola u liječenju bipolarnog poremećaja**

U studiji Lowe i Batchelora s dvanaest pacijenata (osam muškaraca i četiri žene) oboljelih od manično-depresivnog poremećaja koji su primali i litij i antipsihotike, antipsihotik je promijenjen u depo haloperidol dekanat, pri čemu je terapija litijem ostala nepromijenjena. Uspješan prijelaz na haloperidol dekanat postignut je uz smanjenu incidenciju ekstrapiramidnih nuspojava i 100% suradljivosti osam pacijenata kod kojih su izostali hipomanijski relapsi, uključujući četiri bolesnika s poremećajem brzog ciklusa. Za usporedbu, u tri godine prije prelaska na haloperidol dekanat, kod ova četiri pacijenta je bilo potrebno šesnaest prijema zbog hipomaničnih relapsa što je rezultiralo 34-mjesečnim bolničkim liječenjem (24).

### **3.2.2. Primjena flufenazina u liječenju bipolarnog poremećaja**

Bond i sur. u svom pregledu navode izvještaj Naylora i Scotta o slučajevima pet bipolarnih pacijenata liječenih depo flufenazinom ( $n = 4$ ) ili flupentiksolom ( $n = 1$ ) od jedne do tri godine. Četiri od 5 pacijenata nisu reagirali na litij ili su unatoč pridržavanoj terapiji litijem imali recidiv. Četiri pacijenta s pretežito maničnim tijekom su za vrijeme terapije depo antipsihotikom ostali dobro. Kod trojice pacijenata došlo je do recidiva nakon ukidanja depo lijeka, ali su naknadno reagirali kod ponovnog uvođenja. Jedan pacijent s pretežito depresivnim epizodama je u razdoblju prije depoa doživio recidiv depresije tijekom monoterapije flufenazinom te mu je bilo potrebno istodobno liječenje Imipraminom (25).

Pachiarotti i sur. opisuju dvije studije. Placebo kontrolirana studija s dodavanjem depot flufenazina litiju i usporedbom flufenazin vs. litij nije pokazao razlike u danima hospitalizacije, broju epizoda/godini i vremenu provedenom u bolesnom stanju. Štoviše, negativni rezultati randomiziranog ispitivanja Esparonova i sur. (1986.) mogli su biti posljedica nedostatka učinka na depresiju ili mogućeg pogoršanja depresije s depot flufenazinom u usporedbi s placebom, čak i ako ozbiljnija depresija pronađena u šest od osam pacijenata liječenih depo flufenazinom nije bila statistički značajna.

Općenito, DAPG-e mogu biti jednako učinkoviti kao i litij u sprječavanju maničnih epizoda, ali bez učinkovitosti kod depresivnih recidiva, a mogu čak i pogoršati simptome depresije. Ograničenja studija DAPG uključuju nedostatak odgovarajućih veličina uzorka, usporednih skupina i mjera ishoda za poremećaje raspoloženja.

Nadalje, njihov se vremenski okvir razlikuje od onog koji se provodi na DADG-ima i to može utjecati na više čimbenika koji mogu utjecati na ishode, uključujući dijagnostičke modalitete i dizajn studije (26).

### **3.2.3. Primjena risperidona u liječenju bipolarnog poremećaja**

Dugodjelujući risperidon (DR) je prvi depo antipsihotik indiciran za bipolarni poremećaj te spada u prvu liniju terapije održavanja. Cilj zrcalne studije Hsieha i sur. bio je ispitati karakteristike pacijenata s bipolarnim poremećajem liječenih dugodjelujućim risperidonom, kao i promjene u njihovim popratnim obrascima uzimanja lijekova, upotrebi resursa te troškova

zdravstvenih usluga koristeći podatke o zahtjevima nacionalnog osiguranja, NHRID-a, u Tajvanu.

Ova je studija zrcalna studija s periodom proučavanja od jedne godine prije uvođenja DR-a i jedne godine nakon uvođenja DR-a. Uključujući kriteriji za studiju su: pacijenti kojim je dijagnosticiran BP i koji su primili barem jednu dozu DR-a tijekom razdoblja od 2007. do 2012. Pacijenti čiji datum uvođenja DR-a, definiran kao početni datum, bio je nakon 1. siječnja 2008., ili prije 31. prosinca 2011., da se osigura potpuno promatranje perioda prije i nakon uvođenja DR-a.

Kad se odvoje troškovi na medikacijske i nemedikacijske, može se vidjeti da je najveći uzrok povećanju ukupnih troškova usluga povećanje medikacijskih troškova, osobito u ambulantnim uvjetima. Drugim riječima, ušteda troškova uz DR pripisana je nižim troškovima zbog hospitalizacije unatoč višim cijenama lijekova. Kad se pacijenti podijele u *rapid cycling* i *ne-rapid cycling* podgrupe, broj ambulatnih posjeta i troškovi povezani s njima rastu značajno, dok je broj posjeta hitnoj pomoći, prijemu i danima hospitalizacije te njihovi odgovarajući troškovi, značajno smanjen u obje podgrupe.

U ovoj jednogodišnjoj zrcalnoj studiji, koristeći nacionalnu bazu podataka zasnovanu na zahtjevima u Tajvanu, podaci upućuju da je redovan tretman DR, s prosječnom dozom od 24.6 mg svaka dva tjedna tijekom godine dana, povezan sa smanjenjem posjeta i prijema hitnoj pomoći, duljine boravka u bolnici, što je u skladu s rezultatima koje su objavili Vieta i suradnici o 29 pacijenata s akutnim maničnim bipolarnim poremećajem (27).

Kako se i očekivalo, za svih 287 pacijenata, udio pacijenata koji koriste antidepressive i antipsihotike pao je u jednogodišnjem periodu nakon uvođenja dugodjelujućeg risperidona, ali udio pacijenta koji su koristili konvencionalne stabilizatore raspoloženja, npr litij i antiepileptike, ostao je isti. Malempati i suradnici proučavali su deset pacijenata s bipolarnim poremećajem koji su primali DR i otkrili kako se broj doza ostalih lijekova smanjio kod većine pacijenata, što odgovara rezultatima ove studije. Samalin i suradnici pregledali su literaturu depo antipsihotika druge generacije za kronično liječenje bipolarnog poremećaja te predložili da bi ih trebalo koristiti u kombinaciji s bar još jednim stabilizatorom raspoloženja kod pacijenata s depresivnim polaritetom. Otkrića ove studije otkrivaju stvarni obrazac propisivanja dodatne terapije DR-a s konvencionalnim stabilizatorima raspoloženja za liječenje pacijenata s bipolarnim poremećajem u Tajvanu (27).

Ova studija odražava učinke DR-a na istodobno korištenje lijekova, korištenje zdravstvenih resursa, troškova usluga u praksi u stvarnom svijetu u Tajvanu. Pacijenti s bipolarnim poremećajem manje su koristili ambulantne resurse te resurse hitne pomoći te su imali manje nemedikacijske troškove nakon uvođenja DR-a. U suprotnosti s *ne-rapid cycling* pacijentima, DR je smanjio broj epizoda promjena raspoloženja kod pacijenta s *rapid cycling* bipolarnim poremećajem, što pruža dodatan uvid u terapiju pacijenata s *rapid cycling* bipolarnim poremećajem (27).

Meta-analiza randomiziranih kontrolnih studija Kishia i sur. usmjerena je na analiziranje prednosti dugodjelujućih antipsihotika u usporedbi s placeboom i oralnim antipsihoticima u odnosu na efikasnost i sigurnost za pacijente s bipolarnim poremećajem.

Dvije kategoričke meta-analize randomiziranih studija provedene su kako bi se usporedile studijom definirane stope relapsa (primaran), stope prekida te pojedinačni štetni događaji:

- 1) Dugodjelujući risperidon u usporedbi s placeboom
- 2) Dugodjelujući antipsihotici u usporedbi s oralnim antipsihoticima

Identificirano je 7 randomiziranih studija (n= 1016; dugodjelujući antipsihotici (flupentiksol – 1 randomizirana kontrolna studija, i risperidon - 6 randomiziranih kontrolnih studija) = 449); oralni lijekovi (stabilizatori raspoloženja, antidepresivi, antipsihotici, ili bilo koja kombinacija ovih lijekova = 283), i placebo = 284). DR je bio superiorniji u odnosu na placebo uspoređujući studijom definiranu stopu relapsa (risk ratio = 0,63,  $P < 0.0001$ ), relaps maničnih simptoma (risk ratio = 0,42,  $P < 0.00001$ ) te prekid bilo kojeg uzroka (risk ratio = 0,75,  $P = 0.007$ ).

DR je povezan s većom učestalošću nuspojava vezanih uz prolaktin (risk ratio = 4,82,  $P = 0.001$ ) te povećanjem tjelesne težine u odnosu na placebo (risk ratio = 3,80,  $P < 0.0001$ )

DR je bio povezan s većom učestalošću štetnih događaja povezanih s prolaktinom od oralnih lijekova. (RR = 2,66,  $P = 0.03$ ).

Otkrila je kako je DR superiorniji u odnosu na placebo u prevenciji relapsa bilo kojeg simptoma raspoloženja (primarni ishod) kao i prevenciji maničnih simptoma, dok su stope relapsa depresivnih simptoma bile slične placebo. DR je poboljšao MADRS rezultat u usporedbi s placeboom, ali učinak nije bio značajan. (WMD= -1,76). Rezultati ove meta-analize pokazuju značajnu korist DR-a na prevenciju relapsa simptoma, posebno maničnih simptoma, u usporedbi s placeboom.

Čini se da je ovaj rezultat u skladu s rezultatima DR-a u usporedbi s placebom. Nekoliko studija izvjestilo je kako faktori povezani sa slabom adherencijom uključuju povijest *rapid cyclinga*, bipolarni poremećaj I te veću težinu bolesti. Ostale studije su izvjestile kako je loša terapijska adherencija povezana s više maničnih simptoma te višom stopom recidiva i hospitalizacije, ali ne i s depresivnim simptomima. Dodatno, kliničari moraju biti svjesni potencijalnih štetnih događaja uzrokovanih DR-om, kao što su potencijalne nuspojave vezane uz prolaktin i porast tjelesne težine (28).

Cilj studije Chana i sur. bio je istražiti učinak liječenja injekcijama risperidona dugotrajnog djelovanja kod pacijenata s bipolarnim poremećajem u stvarnom svijetu.

U ovoj retrospektivnoj kohortnoj studiji, 469 pacijenata s bipolarnim poremećajem I bili su upisani i liječeni dugodjelujućim risperidonom i različitim oralnim antipsihoticima te su praćeni godinu dana. Istodobno su ordinirani lijekovi, kao što su stabilizatori raspoloženja, antidepresivi, anksiolitici, hipnotici, antikolinergici.

U studiji pojašnjavaju učinak liječenja dugodjelujućim risperidonom na bipolarni poremećaj u stvarnom okruženju. Regrutirali su pacijente s bipolarnim poremećajem koji su se liječili oralnim antipsihoticima ili dugodjelujućim risperidonom i usporedili stope posjeta hitnoj pomoći i ponovne hospitalizacije tijekom liječenja.

Ovo istraživanje odobrio je Institucijski odbor za pregled bolnice E-Da. Podaci su dobiveni retrospektivnom kohortnom studijom provedenom tijekom lipnja 2010. - rujna 2014. Prikupili su medicinsku dokumentaciju pacijenata s bipolarnim poremećajem I liječenih u bolnici E-Da. Pacijenti su kategorizirani u 4 skupine - pacijenti koji su kontinuirano primali dugodjelujući risperidon 3 mjeseca bili su regrutirani kao prva skupina s dugodjelujućim antipsihoticima (DA1). Pacijenti koji su neredovito primali terapiju dugodjelujućim risperidonom regrutirani su kao druga skupina dugodjelujućih antipsihotika (DA2). Pacijenti koji nisu primali terapiju dugodjelujućim risperidonom tijekom cijelog tjeka liječenja (minimalno trajanje liječenja 6 mjeseci) regrutirani su u prvu skupinu koja nije primala dugodjelujući antipsihotik (NDA1). Pacijenti koji su redovito primali oralne lijekove bili su regrutirani u drugu grupu koja nije primala dugodjelujući antipsihotik (NDA2). Ovo je bila opservacijska studija u sklopu opće bolnice, u kojoj su pacijenti bili na psihijatrijskom liječenju u ambulantom odjelu, hitnom odjelu ili akutnoj psihijatrijskoj jedinici, ovisno o njihovom kliničkom stanju. Utvrđeni su klinički ishodi regrutiranih pacijenata i njihova povezanost s različitim farmakološkim tretmanima tijekom jednogodišnjeg praćenja. U navedenom istraživanju, u usporedbi sa skupinama koje ne koriste ili ne koriste redovito dugodjelujući risperidon, redovita uporaba

dugodjelujućeg risperidona (DR) ne samo da je smanjila stopu ponovnog prijema zbog epizoda raspoloženja, već je također smanjila stopu ponovnog prijema zbog velikih depresivnih epizoda. Rezultati u skupini DA2 otkrili su da je upotreba DR -a, čak i neredovita, smanjila broj posjeta hitnoj pomoći nakon 1 godine. U pacijenata koji ne koriste DR, redoviti lijekovi smanjili su duljinu boravka u bolnici i učestalost posjeta hitnoj pomoći, ističući važnost terapijske adherencije.

Prema istodobnim oralnim lijekovima zabilježenima u sve 4 skupine, oralni antipsihotici manje su se koristili u skupini koja je primala DA1, što bi moglo biti povezano s pacijentima u skupini koja je primala redovito DR, a kombinirano liječenje s drugom vrstom oralnih antipsihotika postalo je manje potrebno. U skupini koja je primala DA2, istovremena primjena oralnih antipsihotika bila je s neznatnom razlikom od skupina NDA1 i NDA2 ,što možda nije iznenađujuće jer pacijenti u skupini DA2 nisu redovito primali injekcije DR, a istodobni oralni antipsihotici mogu biti potrebni za održavanje stabilnog stanja pacijenta.

U međuvremenu, pacijenti u skupini DA1 koji su uzimali više antikolinergika od svih ostalih skupina mogli bi implicirati da ekstrapiramidne simptome izazvane neurolepticima i dalje treba pomno pratiti pod redovitom uporabom DR-a jer bi štetni učinak mogao utjecati na adherenciju pacijenta. Važan nalaz ove studije ističe da je, za razliku od rezultata prethodnih randomiziranih kontrolnih ispitivanja, ova otkrila da je upotreba DR-a redovito smanjivala stopu ponovnog prijema zbog velike depresivne epizode što bi moglo implicirati učinak DR-a u liječenju bipolarnе depresije. Postoje mogući razlozi za ovaj rezultat koji treba uzeti u obzir, osim farmakoloških učinaka DR-a, njegovo redovito korištenje potvrdilo je redovito praćenje. Tijekom svakog psihijatrijskog praćenja psihijatri su imali priliku procijeniti stanje pacijenta i pravovremeno provesti intervencije poput psihoterapije. Za razliku od randomiziranih kontroliranih ispitivanja, doza DR-a u ovoj studiji bila je fleksibilnija i psihijatar je mogao prilagoditi dozu prema kliničkom odgovoru i štetnim učincima, što je pomoglo u liječenju simptoma raspoloženja i povećalo motivaciju pacijenata za suradnju s medicinskim tretamanom. U ovom istraživanju, trajanje bolesti, stopa prijema (za bilo koju epizodu, manične epizode i depresivne epizode) i broj posjeta hitnoj pomoći bili su veći u skupini DA prije upisa u ovu studiju, što vjerojatno implicira da su klinički psihijatri skloni koristiti DR za liječenje teških slučajeva. Rezultat ove studije pokazao je da je redovita uporaba DR-a uspješno smanjila stopu ponovnog prijema i posjeta hitnoj pomoći. Stoga je zaključeno da uporaba DR-a smanjuje težinu bolesti u pacijenata s teškim bipolarnim poremećajem I (29).

### **3.2.4. Primjena paliperidona u liječenju bipolarnog poremećaja**

Pacijenti s bipolarnim poremećajem I (n=13) praćeni su u Mazhar Osman Mood klinici medicinskog fakulteta na sveučilištu u Selcuku. Svi pacijenti bili su u remisiji (Young Mania Rating Scale score < 5, Hamilton Depression Rating Scale score < 5) najmanje dva mjeseca na monoterapiji dugodjelujućim paliperidonom ili u kombinaciji s ostalim lijekovima kao terapiji održavanja. Ocijenjena su klinička i demografska obilježja pacijenata te je napravljena statistička procjena.

Omjer muški spol/ženski spol bio je 1,6, gotovo polovica nije bila vjenčana, niti je bila zaposlena (n=6, 46,2%). Više od dvije trećine pacijenata uzimalo je stabilizatore raspoloženja u kombinaciji s paliperidon palmitatom (n=10,77%). Doza na osmi dan nije dana 61,5% pacijenata s obzirom na prijašnju povijest ekstrapiramidnih simptoma. Približno 69,2% pacijenata primalo je 100 mg depo paliperidona. Srednje trajanje remisije bilo je 14 tjedana. Nije bilo značajne razlike između pacijenata koji su primili ili nisu primili dozu osmog dana u okviru broja prijašnjih epizoda raspoloženja, razina prolaktina ili nuspojava povezanih s terapijom.

DA se uglavnom preporučuje pacijentima sa shizofrenijom i ostalim kroničnim psihičkim poremećajima. Međutim, paliperidon palmitat mogao bi biti dobra opcija za pacijente s bipolarnim poremećajem koji nisu adherentni ili imaju nestabilan tijek bolesti. Osmodnevna doza paliperidon palmitata preporučuje se psihotičnim pacijentima kako bi dosegli potrebnu razinu u serumu. Međutim, osmodnevna doza mogla bi uzrokovati ekstrapiramidne simptome kod pacijenata s bipolarnim poremećajem kod kojih su već zabilježene ovakve nuspojave. Nema značajne razlike u razinama prolaktina i nuspojavama kod pacijenata koji nisu i onih koji jesu primili osmodnevnu dozu (30).

### **3.2.5. Primjena aripiprazola u liječenju bipolarnog poremećaja**

U studiji Calabresa i sur. procijenjen je utjecaj terapije održavanja jednomjesečnim aripiprazolom u dozi od 400 mg (JMA 400) na simptome i funkcioniranje odraslih pacijenata na bipolarni poremećaj I nakon manične epizode.

Pacijenti su stabilizirani oralnim aripiprazolom, unakrsno titrirani JMA 400, randomizirani u 52. tjednu, dvostruko-slijepu, placebo kontroliranu fazu ustezanja.



JMA 400 je prvi dugodjelujući antipsihotik za koji se pokazalo da je djelotvoran kao jednomjesečna terapija u liječenju bipolarnog poremećaja I. Rezultati ovog 52-tjednog istraživanja na pacijentima s BP-I koji su doživjeli maničnu epizodu, na početku studije pokazali su korist od nastavka liječenja s JMA 400. Primjena jednomjesečnih injekcija JMA 400 uspjela je održavati poboljšanje u sveukupnim i maničnim simptomima, kao i u funkcioniranju pacijenta. JMA 400 je uspješno odgodio vrijeme hospitalizacije za svaku epizodu promjene raspoloženja. Na početku samog istraživanja rezultati skala koje odražavaju simptome manije i sveukupno bipolarnu bolest bili su visoki, oralni aripiprazol je doveo do poboljšanja, nastavilo se poboljšavati tijekom stabilizacije pomoću JMA 400 te je ostalo stabilno nakon randomizacije pacijenata koji primaju JMA 400, dok se pogoršavalo kod pacijenata koji su primali placebo. Kod probira, pacijenti s depresivnim epizodama su isključeni iz istraživanja. Rezultati skala pacijenata povezanih s depresijom bili su niski na početku faze oralne stabilizacije te su ostali niski tijekom istraživanja. Čini se da JMA 400 nije imao utjecaj na depresivne simptome. Veća je vjerojatnost da pacijent nastavi normalno funkcionirati na terapiji s JMA 400 u usporedu s placebom. Trenutna otkrića o JMA 400 jako nalikuju otkrićima za oralni aripiprazol u liječenju BP-I. U sličnoj randomiziranoj povučenoj studiji pacijenti koji su primali placebo pokazali su veće pogoršanje od početnih YMRS rezultata u 100. tjednu od onih koji su bili na terapiji aripiprazolom. MADRS i CGI-BP-S rezultati depresije nisu se bitno razlikovali između grupa.

Učestalost doziranja jednom mjesečno s JMA 400 ima potencijal da riješi izazovno pitanje neoptimalnog pridržavanja liječenja, što može pridonijeti funkcionalnom oštećenju u BP-I. Potencijalna pogodnost jednomjesečnog doziranja, zajedno s kombiniranom koristi održavanja simptomatskog poboljšanja i funkcioniranja, čine JMA 400 atraktivnom opcijom za terapiju održavanja kod pacijenata s BP-I koji su prethodno stabilizirani s JMA 400. Čimbenici koji negativno utječu na funkcionalne ishode u bolesnika s BP-I među ostalim, uključuje duljinu hospitalizacije i trajne simptome. Kao što je u ovoj studiji pokazano, JMA 400 značajno je smanjio rizik od hospitalizacije za svaku epizodu promjene raspoloženja i održavao poboljšanje ukupnih simptoma bipolarnog poremećaja u usporedbi s placebom. Terapijom JMA 400 MADRS rezultati se nisu pogoršali. Otkrića iz primarne analize učinkovitosti pokazali su da je rizik od ponavljanja bilo koje epizode promjene raspoloženja tijekom godinu dana smanjen za otprilike polovicu s terapijom JMA 400 u usporedbi s placebom. Uz to, medijan vremena do prekida terapije svih uzroka bio je značajno dulji kod terapije JMA 400 (345 dana) u usporedbi s placebom (170 dana) te je veći udio pacijenata iz JMA 400 grupe (48,1%) završilo studiju u usporedbi s placebom (28,6%). Ova otkrića sugeriraju kako JMA 400 ima potencijal za

poboljšanje funkcionalnih ishoda. FAST rezultati su poboljšani tijekom faze stabilizacije JMA-om te ostaju stabilni tijekom randomizacije pacijenata na terapiji JMA 400, dok su se rezultati u placebo grupi pogoršali. Kontinuirano liječenje s JMA 400 održavalo je poboljšanje u funkcioniranju pacijenta tijekom vremena.

Rezultati su općeniti za pacijente s BP-I stabilizirane aripiprazolom nakon manične epizode.

Pacijenti s BP-I, doživjevši akutnu maničnu epizodu, pokazali su simptomatsko i funkcionalno poboljšanje tijekom stabilizacije oralnim aripiprazolom i JMA 400 koji su održavani nastavkom JMA 400 terapijom, ali ne i placebom. JMA 400 prvi je jednomjesečni dugodjelujući antipsihotik koji je pokazao djelotvornost kao terapija održavanja manične faze BP-I.

Rezultati ovog istraživanja pružaju dokaze koji podupiru korist nastavka liječenja s JMA 400 u održavanju općeg poboljšanja i posebice poboljšanja maničnih simptoma, kao i funkcioniranje pacijenata s BP-I prethodno stabiliziranih s JMA 400. Zbog dizajna studije, depresivni simptomi bili su jako niski na početku studije, te JMA 400 nije poboljšao niti pogoršao te simptome. Nalazi ove studije, zajedno s prethodno objavljenim primarnim podacima o učinkovitosti, dokumentiraju odgođeno vrijeme do ponavljanja epizode raspoloženja te smanjenje stope njihova ponavljanja s JMA 400.

Ova otkrića podržavaju potencijalnu korist jednomjesečnih injekcija JMA 400 u poboljšanju ishoda kod pacijenata s BP-I (31).

U sudiji Calabresa i sur. procjenjuje se sigurnost i podnošljivost i karakteriziraju nuspojave tijekom izloženosti aripiprazolu.

Jednomjesečni aripiprazol u dozi od 400 mg, atipični dugodjelujući antipsihotik, pokazao je djelotvornost i sigurnost kao terapija održavanja u bipolarnom poremećaju I.

Pacijenti s BP-I su stabilizirani na oralnom aripiprazolu (2 - 8 tjedana), JMA 400 (12 - 28 tjedana), nakon čega slijedi 1:1 randomizacija pacijenata koji zadovoljavaju kriterije na 52-tjednu, dvostruko slijepu, placebo kontroliranu fazu povlačenja. Neželjeni učinci nastali liječenjem prikupljeni su u svima fazama istraživanja. Neželjeni učinci u fazi brojeni su ako su bili povezani s lijekom i nastavili su se od početka te faze. Provedena je odvojena analiza o novonastaloj pojavi, akatiziji.

Među najčešćim neželjenim učincima nastalim liječenjem koji se pojavljuju u  $\geq 10\%$  pacijenata tijekom svih faza studije su akatizija (23,3%) i porast tjelesne težine (10,6%). Srednje vrijeme

do početka akatizije bilo je 20 dana nakon početka primjene oralnog aripiprazola; medijan trajanja je bio 29 dana za prvu pojavu; 21/168 pacijenata (12,5%) koji su prijavili akatiziju doživjeli su > 1 epizode. Epizode novonastale akatizije smanjile su se tijekom vremena, s nekoliko događaja zabilježenih u randomiziranoj fazi. Porast težine bio je minimalan kod terapije oranim aripiprazolom, općenito započinjući unutar tri mjeseca nakon prve primjene JMA 400 injekcije, s maksimumom u 36. tjednu. Prosječno povećanje tjelesne težine u bilo kojoj fazi ispitivanja bilo je  $\leq 1,0$  kg. Potencijalno klinički značajne promjene u metaboličkim parametrima nisu bile česte (32).

U ovoj studiji detaljno je opisan sigurnosni profil JMA 400 i vremenski obrasci neželjenih učinaka.

Uz to što odgađa ponavljanje epizoda promjena raspoloženja i smanjuje stopu epizoda maničnog ponašanja, JMA 400 općenito je siguran i dobro podnošljiv kod terapije BP-I, s akatizijom i povećanjem tjelesne težine kao najčešće prijavljenim neželjenim učincima povezanim s liječenjem. Neželjeni učinci najčešće su se javili na početku liječenja i nisu doveli do prekida studije. Novi izvještaji o akatiziji bili su rjeđi nakon što su pacijenti napredovali do terapije održavanja s JMA 400 u usporedbi s oralnom stabilizacijom. Povećanje tjelesne težine počelo je tijekom stabilizacije JMA 400 te se stabiliziralo tijekom faze randomizacije. Objektivna mjerenja, kao što su BARS i stvarna promjena srednje težine, zajedno s niskom stopom prekida zbog akatizije i povećanja tjelesne težine, sugeriraju kako su akatizija i povećanje tjelesne težine podnošljivi. Slično tome, potencijalno značajni klinički pomaci za metaboličke parametre dogodili su se u <10% pacijenata s izuzetkom triglicerida, za koje je poznato da su labilni.

Važno je razmatrati profil podnošljivosti lijeka kod dugoročnog liječenja. Pokazalo se da opterećenje nuspojavama i prisutnost određene nuspojave utječe na terapijsku adherenciju i kvalitetu života pacijenata s psihičkom bolesti. Međutim, u isto vrijeme postoji malo podataka o sigurnosti i podnošljivosti dugodjelujućih antipsihotika u liječenju BP-I. Sveukupno, sigurnosni profil JMA 400 sličan je profilu oralnog aripiprazola te nisu zabilježeni novi sigurnosni signali.

Akatizija ostaje problematičan neželjen učinak pacijenata s BP-I, koji su možda osjetljiviji na ekstrapiramidni sindrom kod terapije antipsihoticima od pacijenata sa shizofrenijom. Akatizija može zbuniti kliničku procjenu simptoma na temelju sličnosti s agitacijom. Detalji o početku pojavnosti i tijeka vremena akatizije u terapiji održavanja BP-I s JMA 400 trebali bi pomoći

kliničarima u postavljanju očekivanja o akatiziji za svoje pacijente. Pacijenti bi trebali biti educirani o rizicima vraćanja akatizije i izvještavanju o znakovima i simptomima za lakše rano otkrivanje i moguće medicinsko zbrinjavanje. Rano otkrivanje i liječenje također može potencijalno ublažiti probleme adherencije. Dobivanje na tjelesnoj težini važan je neželjen učinak, posebno kod kroničnih bolesti, kao što su BP-I koji zahtjeva terapiju održavanja. Prevalencija pretilosti kod pacijenata s BP-I je dva puta veća nego među populacijom koja nema BP-I. Pretilost i prekomjerna tjelesna težina predstavljaju čest klinički problem među ovim pacijentima, što dovodi do komorbiditeta uključujući hipertenziju, artritis i dijabetes. Pretilost može negativno utjecati na kvalitetu života, pacijenti s BP-I i komorbidnom pretilosti doživljavaju više epizoda depresije, anksioznosti i manije, vodeći do duljeg trajanja liječenja.

Ova otkrića sugeriraju kako su neželjeni učinci terapije JMA 400 bili vremenski ograničeni i podržavaju JMA 400 kao dobro podnošljivu terapiju održavanja kod bipolarnog poremećaja I (32).

Svrha rada Torres-Llenza i sur. je pregledati dokaze o sigurnosti i djelotvornosti dugodjelujućeg aripiprazola, koji je odobren za liječenje bipolarnog poremećaja.

Odobrenje se temeljilo na jednom dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, višemjesečnom ispitivanju koje je okupilo sudionike sa 103 mjesta u 7 zemalja. U studiju je bio uključen 731 sudionik s bipolarnim poremećajem. Od tog ukupnog broja, 266 je uspješno stabilizirano na dugodjelujućem aripiprazolu i ušlo u fazu randomizacije. Nuspojave uzrokovane liječenjem bile su uglavnom blage do umjerene. Akatizija je bila najčešća nuspojava, koju je, u kombinaciji s nemirom, doživjelo 23% pacijenata u uzorku. Na kraju razdoblja ispitivanja od 52 tjedna, gotovo dvostruko više sudionika liječenih dugodjelujućim antipsihotikom ostalo je stabilno u usporedbi s onima koji su primali placebo (33).

Postoji nekoliko studija koje ispituju sigurnost i djelotvornost oralnog aripiprazola za liječenje akutnih maničnih epizoda bipolarnog poremećaja. Jedno opsežno prospektivno ispitivanje obuhvatilo je 272 hospitalizirana pacijenta u dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj, trotjednoj studiji.

Primarna mjera ishoda bila je srednja promjena na skali ocjenjivanja Young Mania (YMRS). Aripiprazol je pokazao superiornu učinkovitost u odnosu na placebo u liječenju pacijenata s bipolarnim poremećajem I s akutnim maničnim ili mješovitim epizodama. Stope prekida zbog

nuspojava bile su slične za aripiprazol i placebo, a 80% pacijenata liječenih aripiprazolom zadržalo je dnevnu ciljnu dozu od 30 mg (33).

Meta-analiza iz 2011-e godine o upotrebi aripiprazola za akutnu maniju obuhvatila je ukupno 2.333 pacijenata koji su sudjelovali u randomiziranom kontroliranom ispitivanju. Broj potrebnih za liječenje bio je 6 za odgovor i 14 za remisiju u 3. tjednu studije. U prosjeku, odgovor na aripiprazol počeo je trećeg dana, a pokazalo se da je stopa samoubojstava zanemariva u svim skupinama s manijom (33).

Na temelju *post hoc* analize, čini se da je aripiprazol učinkovit kod osoba s bipolarnim poremećajem s podtipom *rapid cyclinga*, Dvadeset i osam pacijenata s podtipom *rapid cyclinga* koji su liječeni aripiprazolom zbog mješovite ili manične epizode, a zatim su praćeni 100 tjedana, doživjeli su ishode koji su bili slični *ne-rapid cycling* sudionicima.

Čini se da na učinkovitost aripiprazola u liječenju povišenog raspoloženja ne utječe prisutnost miješanih simptoma. *Post hoc* analiza randomiziranog, placebo kontroliranog ispitivanja koje je obuhvatilo 516 sudionika s akutnim maničnim ili mješovitim epizodama pokazala je da je aripiprazol učinkovit bez obzira na početne depresivne simptome, koji su mjereni pomoću Montgomery Asbergove skale depresije (MADRS) .

Nadalje, aripiprazol je značajno smanjio rezultate YMRS-a na kraju trećeg tjedna u usporedbi s placebo u bolesnika s težom ili lakšom bolešću, sa ili bez psihotičnih značajki, sa ili bez povijesti *rapid cyclinga*. Nije uočena značajna razlika u odgovoru kod muškaraca ili žena. Stoga je utvrđeno da je aripiprazol koristan u nizu subpopulacija koje su doživjele akutno manične ili mješovite epizode (33).

Aripiprazol nije učinkovit u liječenju bipolarnе depresije. Multicentrična, randomizirana, placebo kontrolirana studija iz 2008. procjenjivala je učinkovitost i sigurnost monoterapije aripiprazolom u pacijenata koji su doživjeli bipolarnu depresivnu epizodu bez psihotičnih značajki. Primarna krajnja točka bila je srednja promjena MADRS rezultata od početka do 8. tjedna. U ovoj studiji aripiprazol nije postigao statističku značajnost u odnosu na placebo u 8. tjednu. Dodatne studije su izvijestile o sličnim rezultatima, ukazujući da aripiprazol nije učinkovit za liječenje akutnih bipolarnih depresivnih epizoda (33).

Osim što je učinkovit za akutne manične i mješovite epizode, oralna formulacija aripiprazola također je učinkovita u održavanju liječenja bipolarnog poremećaja. FDA je 2005. odobrila lijek za ovu indikaciju. Ključna studija koja je ispitala učinkovitost i podnošljivost

aripirazola za prevenciju recidiva u bipolarnom poremećaju I pratila je pacijente 100 tjedana. Ova longitudinalna studija pokazala je 26 tjedana dvostruko slijepog liječenja s aripirazolom ili placebo, s primarnim krajnjim vremenom do relapsa za bilo koju epizodu raspoloženja. Nakon 100 tjedana vrijeme do recidiva bilo je znatno duže s aripirazolom, nego s placebo, posebno odgađajući vrijeme do maničnog recidiva. Nije bilo značajne razlike između placeba i aripirazola u vremenu do relapsa depresije.

Osim ove longitudinalne studije, meta-analiza iz 2011. također je ispitala djelotvornost oralnog aripirazola za prevenciju održavanja maničnih epizoda u populaciji koja je reagirala na lijekove za liječenje akutne dekompenzacije. Istraživači su otkrili srednje vrijeme preživljenja (izmjereno vrijeme do bilo koje epizode raspoloženja) da bi skupina s aripirazolom bila dulja nego što je studija mogla mjeriti, dok je medijan preživljenja placebo skupine bio 118 – 203 dana (33).

U srpnju 2017. FDA odobrila je dugodjelujući aripirazol kao monoterapiju održavanja bipolarnog poremećaja I u odraslih. Ovo odobrenje temelji se na jednoj studiji koja je obuhvatila više od 700 pojedinaca. Korišten je raznolik uzorak sudionika regrutiranih sa 103 mjesta u 7 zemalja. Ishod je bio vrlo značajan - i statistički i klinički. Gotovo dvostruko više sudionika liječenih dugodjelujućim antipsihotikom ostalo je stabilno tijekom cijele studije u usporedbi s onima koji su primali placebo.

Ukupno je 465 sudionika uklonjeno iz studije jer im nije bilo dobro tijekom prijelaza s početnog liječenja na DA. Preostalih 266 sudionika imalo je pravo na randomizaciju ili na nastavak dugodjelujućim antipsihotikom na 300 ili 400 mg mjesečno (srednja doza 380 mg) ili na prelazak na placebo.

Iako je dugodjelujući aripirazol bio znatno učinkovitiji od placeba, samo je polovica sudionika koji su prešli u fazu randomizacije i kojima je davan dugodjelujući aripirazol ostala stabilna tijekom cijelog razdoblja ispitivanja od 52 tjedna. Među onima koji su randomizirani na placebo, nešto više od četvrtine ostalo je stabilno. Ovi brojevi odražavaju činjenicu da je bipolarni poremećaj ciklična bolest, te je nerealno očekivati da će se održavanjem potpuno ukloniti epizode abnormalnog raspoloženja. Ovi rezultati također ističu izazove liječenja bipolarnog poremećaja monoterapijom. U kliničkoj praksi manje od 20% bipolarnih pacijenata liječi se monoterapijom stabilizatora raspoloženja. Većina zahtijeva najmanje tri lijeka. Relativan nedostatak učinkovitosti dugodjelujućeg aripirazola u sprječavanju depresivnih epizoda dodatno naglašava potrebu za kombiniranom terapijom.

Nuspojave uzrokovane liječenjem bile su uglavnom blage do umjerene. Akatizija je bila najčešća nuspojava, koju je, u kombinaciji s nemirom, doživjelo 23% uzorka. Približno 11% sudionika doživjelo je povećanje tjelesne težine, 10% nesanicu, 7% tjeskobu i 5% umor (33).

Iako su podaci koji podržavaju dugodjelujući aripiprazol kao učinkovit tretman za fazu održavanja bipolarnog poremećaja bili ograničeni na jednu studiju, rezultati su bili dovoljno snažni da zasluže odobrenje FDA za ovu indikaciju. Unatoč brojnim lijekovima koji su dostupni za liječenje ovog poremećaja, niti jedan nije u potpunosti učinkovit za sve pacijente, a problem dugotrajne adherencije ostaje značajan izazov. Buduće studije bit će potrebne kako bi se potvrdio razočaravajući nalaz da se čini da dugodjelujući aripiprazol nije učinkovitiji od placebo za sprječavanje novih depresivnih epizoda. Osim toga, potrebno je istražiti kombinirano liječenje litijem, antikonvulzivnim lijekovima i drugim stabilizatorima raspoloženja kako bi se utvrdilo može li se učinkovitost dodatno poboljšati. Kombinacija s lamotriginom bila bi od posebnog interesa, s obzirom na jedinstvenu učinkovitost lijeka u sprječavanju depresivnih epizoda tijekom održavanja (33).

### **3.2.6. Primjena olanzapina u liječenju bipolarnog poremećaja**

Keramatian K i sur. identificirali su samo jedan izvještaj o slučaju primjene dugodjelujućeg olanzapina u liječenju bipolarnog poremećaja (34).

Chew i sur. izvijestili su o 43-godišnjoj ženi s brzim ciklusom bipolarnog poremećaja, s nekoliko prijema u bolnicu tijekom prethodne 2 godine za manične i mješovite epizode s psihotičnim obilježjima. Pacijentica nije reagirala na višestruke pokušaje stabilizacije raspoloženja i antipsihotične lijekove. Počela je primati 300 mg dugodjelujućeg olanzapina svaka 2 tjedna uz istodobnu primjenu oralnog olanzapina zbog prevladavanja maničnih simptoma i ne postizanja terapijske razine u serumu samo na temelju dugodjelujućeg olanzapina.

Stanje dinamičke ravnoteže i remisija simptoma postignuti su nakon 12 tjedana primjene 405 mg dugodjelujućeg olanzapina svaka 2 tjedna, uz istodobnu oralnu primjenu litija i valproata. Međutim, dugodjelujući olanzapin prekinut je nekoliko mjeseci kasnije zbog nepodnošljivosti nuspojave, značajno povećanje tjelesne težine(34).

### **3.2.7. Usporedba oralnih i dugodjelujućih oblika antipsihotika u liječenju bipolarnog poremećaja**

Studija Lina i sur. usmjerena je na analiziranje vremena rehospitalizacije pacijenata s bipolarnom manijom otpuštenih s terapijom dugodjelujućih antipsihotika ili oralnih antipsihotika. Dodatno su se istraživali privremeni trendovi u propisivanju dugodjelujućih antipsihotika.

Uključeni su pacijenti s bipolarnom manijom na terapiji antipsihoticima otpušteni iz bolnice u kojoj se provodila studija od 2006. do 2018. godine. Upotrebljavala se analiza preživljavanja kako bi se usporedilo vrijeme rehospitalizacije unutar jedne godine od otpuštanja pacijenata na terapiji DA ili OA, i između dugodjelujućih antipsihotika prve generacije i dugodjelujućih antipsihotika druge generacije. Koristio se Cochrane-Armitage trend test kako bi se odredilo postoji li trenutni trend stope propisivanja DA tijekom razdoblja studije.

U ovoj studiji pokazano je kako su DA superiorniji u odnosu na oralne antipsihotike u smanjenju rizika od rehospitalizacije. Uspoređujući s grupom na terapiji DAPG, pacijenti s terapijom DADG imali su niži rizik od prekida terapije i rjeđe su istodobno primali antikolinergičke lijekove. DADG nisu bili superiorniji od DAPG u snižavanju rizika od rehospitalizacije. Stalan rast u propisivanju DA može se pripisati rastućem pozitivnom iskustvu kliničara. Međutim, DA se još uvijek nedovoljno koriste kod pacijenata s bipolarnim poremećajem. Edukacijski programi o upotrebi DA kod bipolarnog poremećaja potrebni su za pacijente i kliničare. Prekid terapije u godinu dana od otpuštanja iz bolnice seže do 16.5 %. Zato je važna činjenica da upotreba DA ne garantira adherenciju ako pacijent odbija terapiju. U budućim studijama trebali bi se fokusirati na ostale faktore povezane s rizikom rehospitalizacije te preventivne mjere protiv rehospitalizacije upotrebljavajući pristup u kojem zajedno odlučuju (35).

Metaanaliza randomiziranih kontrolnih studija Kishia i sur. usmjerena je na analiziranje prednosti dugodjelujućih antipsihotika u usporedbi s placeboom i oralnim antipsihoticima u odnosu na efikasnost i sigurnost za pacijente s bipolarnim poremećajem.

Dvije kategoričke metaanalize randomiziranih studija provedene su kako bi se usporedile studijom definirane stope relapsa (primaran), stope prekida te pojedinačni štetni događaji:



- 1) Dugodjelujući risperidon u usporedbi s placebom
- 2) Dugodjelujući antipsihotici u usporedbi s oralnim antipsihoticima

Identificirano je 7 randomiziranih studija (n = 1016; dugodjelujući antipsihotici (flupentiksol – 1 randomizirana kontrolna studija) i risperidon (6 randomiziranih kontrolnih studija) = 449); oralni lijekovi (stabilizatori raspoloženja, antidepresivi, antipsihotici ili bilo koja kombinacija ovih lijekova = 283), i placebo = 284).

Udruženi dugodjelujući antipsihotici nisu nadmašili oralne lijekove u odnosu na primarni ishod, ali uz značajnu heterogenost (I<sup>2</sup>= 74%). Analize osjetljivosti, uključujući samo studije s pacijentima s *rapid cyclingom* ili visokim stupnjem relapsa, otkrile su da su dugodjelujući antipsihotici superiorniji od oralnih lijekova (I<sup>2</sup> = 0%, RR = 0,58, P = .0004). Međutim, komparatori analiza osjetljivosti nisu uključili monoterapiju antipsihoticima druge generacije. U analizama osjetljivosti, uključujući samo studije monoterapije antipsihoticima druge generacije kao usporedbu, dugodjelujući antipsihotici nisu nadmašili monoterapiju antipsihoticima druge generacije.

Dugodjelujući antipsihotici pokazali su vjerojatnu djelotvornost prevencije relapsa kod pacijenata s *rapid cyclingom* (28).

Ovo je prva metaanaliza randomiziranih kliničkih studija (7 studija, 1016 pacijenata) koja proučava djelotvornost i sigurnost dugodjelujućih antipsihotika u liječenju BP-a u usporedbi s placebom ili oralnim lijekovima.

Premda je stopa relapsa bilo kojeg simptoma promjene raspoloženja udruženih dugodjelujućih antipsihotika slična oralnoj terapiji, DA su bili superiorniji u odnosu na oralnu terapiju u analizama osjetljivosti uzimajući u obzir samo studije s pacijentima s *rapid cyclingom* ili visokom stopom relapsa. Čini se da je ovaj rezultat u skladu s rezultatima DR-a u usporedbi s placebom (28).

Nekoliko studija izvjestilo je kako faktori povezani sa slabom adherencijom uključuju povijest *rapid cyclinga*, bipolarni poremećaj I te veću težinu bolesti. Ostale studije izvijestile su kako je loša terapijska adherencija povezana s više maničnih simptoma te višom stopom recidiva i hospitalizacije, ali ne i s depresivnim simptomima (28).

Kisha i sur. u ovoj studiji smatraju da dugodjelujući antipsihotici mogu poboljšati terapijsku adherenciju te moguće smanjiti relapse pacijenata s ovim subtipom bipolarnog poremećaja. Međutim, ukupan broj pacijenata u studijama osjetljivosti bio je malen (169 pacijenata u dvije

randomizirane kontrolne studije), a jedna od randomiziranih studija bila je otvorenog tipa. Usporedba ove dvije randomizirane kliničke studije nije bila monoterapija antipsihotikom druge generacije te dugodjelujući antipsihotici nisu nadmašili monoterapiju antipsihoticima druge generacije u pogledu stope recidiva u analizi osjetljivosti koja je uključivala samo studije koje su koristile monoterapiju antipsihoticima druge generacije kao usporedbu. Zato je potrebno randomizirano kontrolno ispitivanje dugodjelujućih antipsihotika u usporedbi s monoterapijom antipsihotika druge generacije za liječenje pacijenata s bipolarnim poremećajem s *rapid cyclingom* ili visokom stopom relapsa.

U zaključku, DA se čine učinkovitima pri prevenciji relapsa kod pacijenata s *rapid cyclingom*. Međutim, za konačnu procjenu ove potencijalne koristi potrebna su daljna randomizirana kontrolna ispitivanja dugodjelujućih ispitivanja u usporedbi s antipsihoticima druge generacije s većim uzorcima pacijenata s *rapid cyclingom* (28).

Cilj studije Pacchiarottia i sur. bio je sažeti dostupne dokaze studija koje uspoređuju učinkovitost DA-a s placebom ili oralnim lijekovima za bipolarni poremećaj i/ili shizoafektivni poremećaj (SAP).

U studiji su pretraživali šest baza podataka od početka do 28. ožujka 2018., koristeći strategiju: dugotrajno djelujući antipsihotici I (bipolarni poremećaj, ili shizoafektivni poremećaj, ili manija, ili manična, ili bipolarna depresija). Uključili su recenzirane dvostruko slijepo usporedbe DA-a za bilo koji klinički ishod u BP-u ili otvorene zrcalne studije s istom perspektivom kao i retrospektivna razdoblja procjene.

Isključili su studije koje izvještavaju o populaciji mješovite shizofrenije/SAP-a bez zasebnog izvještavanja o rezultatima. Objedinjeni zapisi iznosili su 642. Nakon isključivanja duplikata te primjene kriterija za uključivanje/isključivanje, uključili su 15 studija, 6 dvostruko slijepih i 9 otvorenih, 13 procjenjujući BP i 2 SAP. Depo neuroleptici spriječili su manične, ali ne i depresivne recidive te mogu pogoršati simptome depresije.

Utvrđeno je da je dugodjelujući risperidon učinkovit u zaštiti od simptoma bilo koje promjene raspoloženja/maničnog simptoma u usporedbi s placebom, ali ne i od depresivnih recidiva. Dodatak ili monoterapija paliperidon palmitat u bolesnika sa SAP štiti od psihotičnih, depresivnih i maničnih simptoma. U bolesnika s BP-I s maničnom epizodom pri uključivanju u studiju, aripiprazol monohidrat značajno je odgodio vrijeme do ponavljanja maničnih epizoda bez izazivanja epizoda depresije.

Dugodjelujući antipsihotici su učinkovita i dobro podnošljiva terapija održavanja za BP i SAP. Pokazali su bolju učinkovitost u sprječavanju manije od depresije. DA mogu biti prva linija za pacijente s BP-I i SAP s maničnim prevladavajućim polaritetom i s problemima neadherencije (36).

U nedavnoj, velikoj populacijskoj studiji učinkovitosti opservacijske kohorte (N = 18.018) Lähteenvuoa i sur. koja se temelji na finskom registru cjelokupnog stanovništva Finske najučinkovitijim tretmanima za sprječavanje ponovne hospitalizacije pacijenata s BP-om su bili litij i DA, s 30% smanjenja rizika od ponovne hospitalizacije s DA u usporedbi s istim lijekovima u oralnim formulacijama.

Do ove studije je FDA odobrila upotrebu dugodjeljućeg risperidona (DR) kao monoterapije i kao pomoćne terapije litiju i valproatu za terapiju održavanja BP-I. Nedavno je FDA odobrila injekcijsku suspenziju aripiprazol monohidrata s produljenim oslobađanjem (AM) za liječenje BP-I kao monoterapiju održavanja (36).

Dugodjelujući risperidon te paliperidon palmitat (PP) dobili su EMA indikaciju za sezonski afektivni poremećaj. Naprotiv, u trenutku ove studije, niti jedan DA nema EMA indikaciju za BP. Iako su DAPG -e proučavane u BP-u, one nisu odobrene za upotrebu u ovom poremećaju. Kako bi saželi dostupne dokaze, u studiji su proveli sustavni pregled studija koje su uspoređivale učinkovitost i sigurnost depo antipsihotika prve i druge generacije (DAPG-e i DADG-e) s placebo ili oralnim lijekovima za BP i SAP. Odlučili su uključiti u ovaj pregled i SAP zbog sličnosti u akutnoj i dugoročnoj potrebi za terapijom usmjerenom na manične, mješovite, depresivne polaritete, kako psihotične tako i nepsihotične, koji opravdavaju konceptualni okvir kontinuiteta između ova dva stanja (36).

U studiji je proveden sustavni pregled učinkovitosti terapije DA u liječenju BP-a i SAP-a; ocijenili su pregled prema AMSTAR sustavu i ustanovili da je umjerene kvalitete. Ovaj sustavni pregled ispitivao je učinkovitost DA-a kao terapije održavanja BP -a i SAP-a u usporedbi s placebo i oralnim lijekovima.

Što se tiče DADG-a, iako nema direktnih usporedbi između DAPG-a i DADG-a, pregledana ispitivanja pokazuju da postoje neke razlike između ove dvije skupine antipsihotika. Antipsihotik koji se najviše istraživao je depot flufenazin. Postoje samo dvije kontrolirane studije i one su negativne.

Placebo kontrolirana studija s dodavanjem depot flufenazina litiju i usporedbom flufenazin vs. litij nije pokazao razlike u danima hospitalizacije, broju epizoda/godini i vremenu provedenom

u bolesnom stanju. Štoviše, negativni rezultati randomiziranog ispitivanja Esparonovih i sur. (1986.) mogli su biti posljedica nedostatka učinka na depresiju ili mogućeg pogoršanja depresije s depo flufenazinom u usporedbi s placebom, čak i ako ozbiljnija depresija pronađena u šest od osam pacijenata liječenih depo flufenazinom nije bila statistički značajna.

Općenito, DAPG-e mogu biti jednako učinkoviti kao i litij u sprječavanju maničnih epizoda, ali bez učinkovitosti kod depresivnih recidiva, a mogu čak i pogoršati simptome depresije. Ograničenja studija DAPG-e uključuju nedostatak odgovarajućih veličina uzorka, usporednih skupina i mjera ishoda za poremećaje raspoloženja.

Nadalje, njihov se vremenski okvir razlikuje od onog koji se provodi na DADG-e i to može utjecati na više čimbenika koji mogu utjecati na ishode, uključujući dijagnostičke modalitete i dizajn studije. S obzirom na DADG-e, najčvršći dokazi povezani su s upotrebom dugodjeljućeg risperidona. Utvrđeno je da je dugodjeljući risperidon učinkovit u sprječavanju recidiva bilo kakvih simptoma raspoloženja (primarni ishod), kao i u sprječavanju maničnih simptoma u usporedbi s placebom, uključujući pacijente s BP-om s *rapid cyclingom* kod kojih je dugodjeljući risperidon bio učinkovitiji u usporedbi s oralnim lijekovima.

Nadalje, upotreba dugodjeljućeg risperidona poboljšala je CGI-S i rezultate YMRS –a, smanjen je broj hospitalizacija i duljina boravka, smanjene su stope prekida trenutnih tretmana i heteroagresivnih epizoda.

Kad je studija bila promatračka, a drugi lijekovi su se mogli koristiti uz dugodjeljući risperidon, otprilike jedna trećina pacijenata primala je ili joj je uveden litij, dok su svi pacijenti tijekom cijelog razdoblja studije bili na antikonvulzivima ili litiju te je to moglo utjecati na ishod, stoga su potrebne studije za procjenu sposobnosti svakog pojedinačnog ili kombiniranog liječenja u sprječavanju epizode bipolarnog raspoloženja. Iako dugodjeljući risperidon nije pokazao učinkovitost u sprječavanju depresivnih recidiva, u isto vrijeme ovaj lijek nije pogoršao simptome depresije kao DAPG-e.

Jedina studija koja je procjenjivala učinkovitost PP-a u pacijenata sa shizoafektivnim poremećajem pokazala je djelotvornost ovog lijeka u sprječavanju psihotičnih, depresivnih i maničnih simptoma kako u monoterapiji ili dodatnoj terapiji, tako i u poboljšanju i održavanju funkcioniranja izvan kontrole simptoma. Potrebne su daljnje studije kako bi se procijenila učinkovitost PP-a u održavanju liječenja BP-a u smislu maničnih i depresivnih relapsa.

Rezultati studije koji su ispitivali učinkovitost AM-a u pacijenata s BP-om dali su potporu FDA indikaciji ovog lijeka za terapiju održavanja BP-I. U pacijenata s BP-I koji su imali maničnu epizodu pri upisu u studiju, AM je odgodio vrijeme do ponavljanja epizode raspoloženja (prvenstveno manične), bez povećanja depresivnih epizoda.

Pretežno je antimanična i antidepresivna preventivna učinkovitost DA u BP-u konzistentna s njihovim indeksom polariteta te s njihovom upotrebom u bolesnika s neadherencijom. Nekoliko je studija otkrilo da čimbenici koji su povezani s lošom adherencijom u BP-u i SAP-a uključuju *rapid cycling*, veću težinu bolesti, prevladavanje maničnih simptoma i veću učestalost recidiva i hospitalizacija, ali ne i depresivne simptome.

DA mogu predstavljati učinkovitu strategiju liječenja povećanjem terapijske adherencije i smanjenjem recidiva u ovih podtipova pacijenata s BP-om. Kako bi se ispitala sposobnost DA da zamijene oralne oblike lijekova u sprječavanju epizoda raspoloženja, dizajn studija trebao bi se usredotočiti na točnu procjenu pridržavanja liječenja i kliničkog tijeka u paralelnim skupinama koje primaju isti lijek, jedna oralna, a druga DA (36).

U studiji Greene M i sur. Ispitane su terapijska adherencija i prekid liječenja u dvije odvojene skupine pacijenata sa shizofrenijom ili bipolarnim poremećajem, koji su počeli primati dugotrajno djelujući injekcijski antipsihotik u odnosu na one koji su prešli na drugu monoterapiju oralnim antipsihoticima.

Korištena je Truven Health Analytics MarketScan Multi-State Medicaid baza podataka potraživanja za identifikaciju pacijenata sa shizofrenijom, za identifikaciju pacijenata s BP-om su korištene Truven Health Analytics MarketScan Commercial i Medicaid baze podataka. Analize su uključivale odrasle pacijente (>18 godina) koji su ili počeli primati DA (bez prethodne terapije DA), ili su prešli na drugi oralni antipsihotik (monoterapija).

Početni datum bio je prvi dan uvođenja DA-a ili promjene na novi oralni antipsihotik. Za procjenu pridržavanja lijekova provedeni su linearni i Coxovi regresijski modeli (udio pokrivenih dana [UPD]) i vremena do prestanka uzimanja lijeka (prekid (kontinuirani razmak uzimanja lijekova  $\geq$  60 dana)).

Modeli su prilagođeni demografskim i kliničkim karakteristikama pacijenata, osnovnoj liniji upotrebe lijekova, posjeta hitnoj pomoći ili hospitalizaciji (37).

U ovoj velikoj retrospektivnoj studiji uspoređeni su adherencija i prekid liječenja među pacijentima koji su započeli terapiju DA i onih koji su promijenili oralni antipsihotik u monoterapiji u dvjema skupinama: pacijentima sa shizofrenijom i pacijentima s BP-om. Pacijenti sa shizofrenijom koji su započeli terapiju DA imali su bolju adherenciju (8% veća stopa pridržavanja terapije i 5% veća prilagođena srednja adherencija) tijekom 1 godine nakon početnog razdoblja, imali su 73 dana duži medijan vremena do prestanka uzimanja lijeka,

vjerojatnost prekida uzimanja lijekova bila je 20 % manja tijekom cijelog razdoblja praćenja (>365 dana) u usporedbi s pacijentima koji su prešli na monoterapiju različitim oralnim antipsihoticima, čak i pri kontroli za razlike između inicijatora DA-a i oralnih korisnika.

Pacijenti s BP-om koji su započeli terapiju DA bolje su se pridržavali terapije (9% veća stopa adherencije i 5% veća prilagođena srednja adherencija), imali su 50 dana duži medijan vremena do prestanka uzimanja lijeka te je vjerojatnost prekida uzimanja lijeka bila 19% manja u usporedbi s pacijentima koji su primali oralni oblik lijeka (37).

Većina postojećih opservacijskih studija u SAD-u koje su uspoređivale adherenciju i prekid liječenja između pacijenata koje primaju DA-a i pacijenata koji uzimaju oralni oblik lijeka u shizofreniji ili BP-u ograničene su na razdoblje od 1 godine ili imaju relativno malu veličinu uzorka pacijenata, ali su nalazi ove studije dosljedni s prethodnim opservacijskim studijama. Na primjer, koristeći se tvrdnjama, Marcus i sur. izvijestili su da je 48,2% pacijenata sa shizofrenijom liječenih DA-ima i 32,3% pacijenata na oralnom antipsihotiku imalo UDP >0,8 tijekom 6 mjeseci nakon otpusta iz bolnice (37).

Studija pacijenata sa shizofrenijom u Medicaidu pokazala je da se 27,2% pacijenata s DA pridržavalo početne terapije na 12 mjeseci u usporedbi s 24,6% pacijenata na oralnom obliku lijeka. U jednoj studiji je među 40 parova pacijenata procijenjeno da su pacijenti sa shizofrenijom liječeni DA-ima imali 67% smanjen rizik od prekida liječenja u usporedbi s pacijentima liječenim oralnim oblikom lijeka u razdoblju od 1 godine. Puno je više drugih studija ispitalo ishode povezane s upotrebom DA nego izravno uspoređivalo adherenciju kod DA-a i oralne terapije (37). Jedna studija je otkrila kako je terapija jednomjesečnim paliperidonom bila povoljnija za smanjenje hospitalizacije među pacijentima sa shizofrenijom u usporedbi s oralnim antipsihoticima (37).

Metaanaliza randomiziranih ispitivanja utvrdila je statistički značajno smanjenje relapsa među bolesnicima sa shizofrenijom liječenim DA-om u usporedbi s oralnim oblikom lijeka.

Koristeći podskup od pet uključenih studija (tri dovršeno prije 1980.), autori su pronašli nestatistički značajan relativni rizik neadherencije od 0,76 (95% CI 0,37 do 1,56) za DA.

Literatura o uporabi DA-a u poboljšanju adherencije u BP-u još je više ograničena. U sustavnom pregledu adherencije o upotrebi antipsihotika iz 2016. godine identificirano je 13 studija koje su uključivale pacijente s BP-om, od kojih su dvije komentirale korištenje DA-a prve generacije za poboljšanje adherencije, niti jedna izvješćujući o izvornom istraživanju.

Unatoč poznatim kliničkim i praktičnim prednostima DA-a u odnosu na oralne antipsihotike, oni se u Sjedinjenim Državama još uvijek manje koriste, nego u mnogim drugim zemljama (37).

Ova studija pruža daljnji dokaz da bi korištenje DA-a moglo biti dio većeg, višestranog pristupa u borbi protiv problema neadherencije u bolesnika sa shizofrenijom ili BP-om.

Negativni stavovi prema DA-ima mogu ometati njihovu upotrebu. Kliničari možda nerado propisuju DA zbog različitih razloga, uključujući pogrešna uvjerenja da su DA-i povezani s više štetnih učinaka, njihova percepcija „trajnosti”, pa čak i etičkih osnova. Pacijenti se mogu opirati DA-icima zbog stigme, straha ili oklijevanja oko injekcija, vremenskih ograničenja i troškova. Druge prepreke, poput nedostatka medicinskih sestara u zajednici za primjenu injekcija i zdravstvenu njegu, može postojati i nespremnost platiša da pokriju DA-e ako nema jasne dokumentacije neadherencije.

Inovativni pristupi za povećanje angažmana pacijenata te edukacija više psihijataru i njihovog osoblja za korištenje DA-a može olakšati njihovu upotrebu u različitim okolnostima. Studija je pokazala kako u skupini pacijenata sa shizofrenijom inicijatori DA-a su bili mlađi i imali su manje opterećenje komorbiditetima od pacijenata koji su liječeni oralnom terapijom.

Stoga bi strategija promicanja DA-a trebala biti prilagođena različitim pojedincima koji se ne pridržavaju svoje terapije, uključujući one koji su možda u ranoj fazi svoje bolesti, ali zdraviji u cjelini, kao i one koji možda doživljavaju ponavljajuće relapse u kasnoj fazi bolesti (37).

Ova studija imala je ograničenja. Prvo, varijable koje nisu sadržane u bazi podataka o tvrdnjama, poput stavova kliničara i pacijenta o DA-ima ili težine bolesti, možda su bile odgovorne za izbor DA nasuprot oralnih antipsihotika i te razlike mogu biti odgovorne za neke uočene prednosti adherencije (ili obrnuto, možda su umanjile prednosti DA-a). Shizofrenija i dijagnoza BP-a su identificirane iz zdravstvenih zahtjeva šifriranih za nadoknadu.

Pogrešna klasifikacija, dijagnostička nesigurnost ili greške u kodiranju bile su moguće. Tvrdnje ne pružaju savršene informacije o upotrebi lijekova. Ispunjavanje recepta ne znači da je lijek upotrijebljen ili da se uzima kako je propisano. Ako se namjeravani interval doziranja razlikuje od označenog (na primjer DA namjerno davan svaka 3 tjedna umjesto označenih 2 tjedna), procjene adherencije u studiji bile bi netočne.

Podaci o potraživanju zdravstvenog osiguranja ostaju vrijedan izvor informacija, budući da ih čine valjani, veliki uzorci karakteristika i ishoda pacijenata u okruženju stvarnog svijeta. Države

uključene u baze podataka nisu pojedinačno identificirane, a baza podataka ne uključuje podatke o rasi/etničkoj ili pripadnosti pacijenata geografskoj regiji.

Oko 20% pacijenata sa shizofrenijom koji su liječeni DA-ima i više od 12% pacijenata s BP-om u kohortnoj studiji o DA nisu koristili nikakve oralne antipsihotike tijekom početne faze studije. Budući da se DA-i obično ne upotrebljavaju kao početna terapija, moguće da je ovim pacijentima propisana oralna terapija, ali je nisu uzimali - vjerojatno teže bolesna skupina.

Mogli bi predstavljati skupinu pacijenata koja je započela terapiju DA, ali se ove dvije mogućnosti nisu mogle razlikovati u studiji. U studiji su ispitali adherenciju početne terapije, radije nego bilo koje druge terapije - prekid početne terapije nije značio nedostatak liječenja, jer su neki pacijenti prešli na alternativni antipsihotik. Nisu svi statistički značajni rezultati i klinički značajni. Na kraju, rezultati za shizofreniju se ne mogu generalizirati na osobe koje nisu dio Medicaid populacije.

Adherencija i prekid terapije važne su determinante učinkovitosti lijekova. Kao prednosti postići će se, čak i kod visoko učinkovitih lijekova, samo ako se pacijenti pridržavaju propisanih režima liječenja. Uključujući i nedavno odobrene DA-e i analizu velike baze podataka o štetama u osiguranju, ova studija doprinosi stvarnim dokazima da su DA učinkovitiji od oralnih antipsihotika u poboljšanju adherencije i smanjenju prestanka uzimanja lijekova kod pacijenata sa shizofrenijom.

Pacijenti s BP-om pokazali su slične prednosti kod upotrebe DA-a. DA-i imaju potencijalno važnu ulogu u kliničkoj praksi u stvarnom svijetu. Buduće studije stvarnog svijeta opravdane su kako bi se dodatno ocrtale potencijalne prednosti jednog DA-a naspram drugog u poboljšanju ishoda pacijenata (37).

Presječna vremenska serija analiza Tidmore LM i sur. koristila je opsežne administrativne zahtjeve odraslih korisnika Medicaida iz Oklahome (starijih od 18) s dijagnosticiranim i liječenim BP i/ili SAP između 1. 1. 2013. - 31. 12. 2017. Bilo koji uzrok hospitalizacije i posjeti psihijatrijskoj ambulanti identificirani su putem šifri usluga i dijagnostike.

Prediktori za vrijeme do ambulantnog praćenja i ukupni izravni medicinski troškovi analizirani su putem opće jednadžbe za procjenu, prilagođene demografskim podacima (dob, spol, rasa, prebivalište), komorbiditeti (Deyo-Charlsonov indeks, pretilost), godine, dijagnoza BP-a ili SAP-a i oralni ili dugodjelujući antipsihotik.

Ukupno 468 članova odgovaralo je kriterijima uključivanja te su hospitalizirani s naknadnim posjetom psihijatrijskoj ambulanti.



Članovi su u prosjeku imali 41.2612,1 godinu i 19,088621,540 USD troškova, 75,0% su bile žene, 32,1% su uključivale zahtjeve kod BP-a i SAP-a, i 13,5% je koristilo DA. Oko 37,2% bilo je višestruko hospitalizirano, u prosjeku  $1,8 \pm 1,4$  po članu s prosječnim vremenom do ambulantnog praćenja od  $2,4 \pm 2,9$  mjeseci. Više varijabilnih analiza pokazalo je da je upotreba DA-a povezana s 23,9% kraćim vremenom do praćenja ( $p = 0,034$ ) i 16,4% nižim troškovima ( $p = 0,037$ ) nakon prilagodbe za ostale demografske karakteristike, kliničke čimbenike i vrijeme. Više hospitalizacija povezano je s kraćim vremenom praćenja i većim troškovima ( $p, 0,001$ ).

Ova stvarna procjena korisnika Medicaida uočila je značajno vrijeme između otpusta iz bolnice do naknadnog posjeta psihijatrijskoj ambulanti među onima s BP-om ili SAP-om, s kraćim vremenom i nižim troškovima povezanim s DA-ima u usporedbi s oralnim sredstvima (38).

### **3.2.8. Učinkovitost liječenja bipolarnog poremećaja dugodjelujućim antipsihoticima**

Studija Yana i sur. uspoređivala je rizik od hospitalizacije kod pacijenata s bipolarnim poremećajem I (BP-I) uvođenjem dugodjelujućih antipsihotika.

Koristeći Truven Health Analytics MarketScan® (Medicaid, Commercial and Medicare Supplemental) baze podataka (2012. - 2016.), identificirani su pacijenti ( $\geq 18$  godina) s BP-I na terapiji dugodjelujućim antipsihoticima (četverotjedni aripiprazol, dugodjelujući flufenazin, haloperidol, risperidon i četverotjedni paliperidon).

Prilagođene vjerojatnosti hospitalizacije bile su značajno više kod pacijenata na terapiji dugodjelujućim haloperidolom (Odds ratio [95% CI]: 1,39 [1,03–1,87] all-cause;  $p = 0,029$ ; 1,41 [1,03–1,93] psychiatric-specific;  $p = 0,032$ ) i dugodjelujućim risperidonom (1,54 [1,12–2,13];  $p = 0,009$ ; 1,68 [1,20–2,37];  $p = 0,003$ ) u uspoređi s dugodjelujućim aripiprazolom. Rizik hospitalizacije nije se razlikovao uspoređujući pacijente na terapiji dugodjelujućim flufenazinom i paliperidonom u usporedbi s dugodjelujućim aripiprazolom.

Dugodjelujući aripiprazol vjerojatno je učinkovitiji u smanjenju stopa hospitalizacije kod BP-I u odnosu na dugodjelujući haloperidol i risperidon.

Tijekom velike retrospektivne studije koja je ispitala rizik psihijatrijske hospitalizacije i hospitalizacije svih uzroka među pacijentima s BP-I kojima je uvedena terapija različitim dugodjelujućim antipsihoticima, otkriveno je kako je dugodjelujući aripiprazol povezan s nižom stopom hospitalizacije od dugodjelujućih haloperidola i risperidona. Stope su bile niže za približno 37 - 68% za sve uzroke i psihijatrijsku hospitalizaciju te su nalazi bili konzistentni između godine dana od početka liječenja do prosječno dvije godine od početka praćenja. Studija je uključivala širok spektar tipova pacijenata te je uključivala komercijalno osigurane Medicare i Medicaid pacijente. Hospitalizacija je jedna od najskupljih zdravstvenih ishoda u BP-u te u istraživanju služi kao zamjena za relaps. Ako se ova otkrića potvrde prospektivnim studijama, to ukazuje da su pacijenti na terapiji dugodjelujućim aripiprazolom manje skloni relapsu od onih na terapiji dugodjelujućim haloperidolom ili risperidonom. Promatrana redukcija hospitalizacija iste je veličine kao u studijama koje proučavaju aktivan tretman stabilizatorima raspoloženja u odnosu na placebo. Čini se da se dugodjelujući antipsihotici ne koriste dovoljno uzimajući u obzir moguću korist. Dugodjelujući antipsihotici trenutno se ne smatraju mogućom prvom linijom liječenja BP-I. Dugodjelujući antipsihotici rijetko se koriste za prvu epizodu psihoze. Postoje i ostale prepreke za upotrebu dugodjelujućih antipsihotika kao što su prethodna politika odobrenja, nedostatak smjernica liječenja, stavovi pacijenta te vjerovanje pružatelja zdravstvenih usluga (često krivo) kako se pacijenti boje injekcija.

U ovoj stvarnoj studiji dugodjelujući aripiprazol povezan je s većim smanjenjem hospitalizacija, psihijatrijskih i svih uzroka, kod pacijenata s BP-I od dugodjelujućeg haloperidola i risperidona. Daljnji razvoj dugodjelujućih antipsihotika i edukacija pacijenata i kliničara o njihovoj upotrebi, kao i integracija u smjernice liječenja, može pomoći u smanjenju hospitalizacija pacijenata s bipolarnim poremećajem (39).

Cilj studije Lähteenvuoa M i sur. bio je proučiti usporednu učinkovitost farmakoloških tretmana u prevenciji rehospitalizacije u čitavoj skupini pacijenata s bipolarnim poremećajem.

Ova kohortna studija proučavala je rizik psihijatrijskih, kardiovaskularnih i hospitalizacija svih uzroka od 1. siječnja 1987. do 31. prosinca 2012., među svim pacijentima u Finskoj koji su hospitalizirani zbog bipolarnog poremećaja (N= 18 018; srednje vrijeme praćenja, 7,2 godine) koristeći prospektivno prikupljanje baze podataka o hospitalizaciji i izdanim lijekovima u cijeloj zemlji. Primarna analiza bila je analiza unutar pojedinca, u kojoj je svaki pojedinac korišten kao vlastita kontrola za uklanjanje pristranosti u odabiru. Studija je prilagođena učinku

istodobno korištenih psihotropnih lijekova, trajanju bolesti i vremenskom redosljedu izloženosti i neizloženosti. Statistička analiza provedena je od 1. siječnja 1996. do 31. prosinca 2012.

Ovo je prva studija o usporednoj učinkovitosti svih stvarnih područja svih široko korištenih psihofarmakoloških sredstava i puteva primjene u bipolarnom poremećaju. Glavni rezultati studije pokazuju da je litij superiorniji od ostalih stabilizatora raspoloženja i da su dugodjelujući antipsihotici znatno bolji od identične oralne formulacije antipsihotika. Najvažnije otkriće je da kad pacijent s bipolarnim poremećajem koristi dugodjelujući antipsihotik, pacijentov rizik od relapsa koji dovodi do psihijatrijske hospitalizacije, kao i hospitalizacije zbog svih uzroka uslijed mentalne ili somatske bolesti je 30% niži nego tijekom perioda u kojem pacijent koristi identičan oralni antipsihotik. Upitno je može li se ovaj rezultat sa sigurnošću prenijeti na pacijente koji nisu nikad koristili dugodjelujuće antipsihotike. Međutim, u tradicionalnoj analizi između pojedinaca, uključujući sve pacijente, svi dugodjelujući antipsihotici bili su povezani sa znatno manjim rizikom od ponovne hospitalizacije od identične oralne formulacije.

Ovaj rezultat sličan je rezultatima švedske nacionalne skupine pacijenata sa shizofrenijom koji ukazuju na to da je nedovoljno pridržavanje terapije sličan problem kod bipolarnog poremećaja i shizofrenije. Većina smjernica za liječenje ne potiče upotrebu dugodjelujućih injekcija umjesto oralnih formulacija, što je posljedica nedostatka bilo kakvih studija o direktnoj usporedbi dugodjelujućih antipsihotika i oralnih formulacija (40).

Rezultati studije pokazuju da su, kao terapijska skupina, stabilizatori raspoloženja povezani s najmanjim rizikom od psihijatrijskih hospitalizacija kod bipolarnih pacijenata. Od specifičnih lijekova koji su proučavani prema riziku redukcija, dugodjelujući risperidon, gabapentin, dugodjelujući perfenazin, litij, sulpirid, karbamazepin, lamotrigin, risperidon, valproatna kiselina, levomepromazin maleat i kvetiapin su bili povezani sa smanjenim rizikom od psihijatrijske hospitalizacije. Međutim, od navedenih lijekova, rezultati sa gabapentinom i sulpiridom nisu preživjeli analizu osjetljivosti s vraćanjem vremena na ishod umjesto početka liječenja. Osim toga, rezultat za dugodjelujući risperidon nije ostao statistički značajan kad se ispravi za višestruke usporedbe, stoga se rezultati za ove lijekove trebaju pažljivo interpretirati. Finske nacionalne smjernice za liječenje preporučuju izbjegavanje upotrebe gabapentina kao monoterapiju za bipolarnu maniju ili bipolarnu depresiju u trenutnim smjernicama za liječenje. Zato se gabapentin rijetko koristi kao prva linija liječenja bipolarnog poremećaja. Međutim,

neke studije sugeriraju da bi gabapentin mogao biti učinkovit, osobito kao dodatna terapija za prevenciju relapsa u bipolarnom poremećaju. Kao što su prethodne studije izvijestile, također je primijećena izrazita povezanost smanjenog rizika od psihijatrijskih hospitalizacija s litijem. Iznenadujuće, upotreba litija je također, od svih proučavanih spojeva, povezana s najnižim rizikom od hospitalizacije zbog bilo kojeg uzroka. Učestalost hospitalizacije zbog bilo koje tjelesne bolesti bila je značajno niža tijekom liječenja litijem u usporedbi s druga dva najčešće korištena lijeka, valproata i kvetiapina. Stabilizatori raspoloženja bili su kao grupa povezani s povećanim rizikom od kardiovaskularne hospitalizacije te od individualnih stabilizatora raspoloženja, samo valproatna kiselina i karbamazepin su bili povezani sa značajnim povećanjem rizika. U prethodnim studijama visoke razine karbamazepina u serumu povezane su s komom, napadajima, zatajenjem disanja, tahikardijama sinusa i defektima srčane, a upotreba valproatne kiseline povezana je s povećanjem tjelesne težine iako postoje i studije koje nisu pronašle takve povezanosti. Treba uzeti u obzir uočene potencijalne rizike ovih lijekova kod njihova propisivanja u kliničkoj praksi.

Kako je ranije izvještavano, korištenje benzodiazepina bilo je povezano s povećanim rizikom od psihijatrijske hospitalizacije i hospitalizacije iz bilo kojeg razloga. Iako model među pojedincima ima kontrolu za konfuziju vezanu za anksioznost, ne možemo isključiti da neke od uočenih povezanosti benzodiazepina s povećanim rizikom od hospitalizacije dolaze od pacijenata s akutnim pogoršanjem komorbidne anksioznosti ili poremećaja zloupotrebe supstanci. Kako podaci o štetnim učincima dugoročne upotrebe benzodiazepina postaju sve istaknutiji, treba biti oprezan pri njihovom propisivanju kako bi se osiguralo da ostanu u upotrebi onoliko dugo koliko je potrebno (40).

Izračunati su prilagođeni omjeri opasnosti (HR-hazard ratio) za ponovnu hospitalizaciju.

Među kohortom (9558 žena i 8460 muškaraca; srednja [SD] dob, 46,6 [17,0] godina), 9721 pacijenta (54,0%) imalo je najmanje 1 psihijatrijsku rehospitalizaciju. U usporedbi između upotrebe i nekorištenja među specifičnim agensima koji postižu nominalnu statističku značajnost, injekcija risperidona s dugotrajnim djelovanjem (HR, 0,58 [95% CI, 0,34-1,00]), gabapentin (HR, 0,58 [95% CI, 0,44-0,77]), injekcija s dugotrajnim djelovanjem perfenazina (HR, 0,60 [95% CI, 0,41-0,88]) i litijev karbonat (HR, 0,67 [95% CI, 0,60-0,73]) povezani su s najmanjim rizikom od psihijatrijske rehospitalizacije. Što se tiče hospitalizacije zbog svih uzroka, litij (HR, 0,71 [95% CI, 0,66-0,76]) bio je povezan s najmanjim rizikom. Najčešće korišteni antipsihotik za liječenje, kvetiapin fumarat, pokazao je samo skromnu učinkovitost

(rizik od psihijatrijske rehospitalizacije: HR, 0,92 [95% CI, 0,85-0,98]; rizik od hospitalizacije zbog svih uzroka: HR, 0,93 [95% CI, 0,88-0,98]).

Dugodjelujuće injekcije bile su povezane sa znatno boljim ishodom u usporedbi s identičnim oralnim antipsihoticima (rizik od psihijatrijske rehospitalizacije: HR, 0,70 [95% CI, 0,55-0,90]; rizik od hospitalizacija svih uzroka: HR, 0,70 [95% CI, 0,57-0,86]).

Rezultati ove analize osjetljivosti su pokazali dosljedne blagotvorne učinke samo za litij i dugodjelujuće antipsihotike u usporedbi s oralnom terapijom.

Litij je bio naučinkovitiji stabilizator raspoloženja te dugodjelujući antipsihotici najučinkovitiji antipsihotici u prevenciji hospitalizacije zbog psihičkih ili fizičkih bolesti (40).

## 4. RASPRAVA

### 4.1. Specifičnosti primjene prve generacije dugodjelujućih antipsihotika

Glavni neželjeni učinak koji nastaje upotrebom haloperidola su ekstrapiramidni simptomi. Međutim, upotrebom dugodjelujućih oblika, i time primjenom manje doze, njihova učestalost i intenzitet može biti smanjen. Posljedično, time je potrebna manja istodobna primjena lijekova koji bi liječili te nuspojave. Ostale nuspojave prijavljene zbog upotrebe dugodjelujućeg haloperidola (osim malignog neuroleptičkog sindroma) bile su blage i kratkotrajne.

Istraživanja pokazuju kako se upotrebom dugodjelujućeg haloperidola smanjila učestalost ekstrapiramidnih simptoma, učestalost maničnih relapsa te time i broj hospitalizacija.

Upotreba dugodjelujućeg flufenazina smanjila je učestalost maničnih epizoda pacijenata koji nisu reagirali na terapiju litijem ili su unatoč njoj imali relapse. U jednoj studiji pokazano je kako postoji rizik od pogoršanja depresivnih epizoda bolesti kod pacijenata liječenih flufenazinom.

### 4.2. Specifičnosti primjene druge generacije dugodjelujućih antipsihotika

Dugodjelujući risperidon smanjio je broj epizoda promjena raspoloženja kod pacijenta s *rapid cycling* bipolarnim poremećajem. Iako je cijena dugodjelujućeg oblika risperidona viša od ostalih lijekova, ukupni troškovi liječenja smanjeni su zbog manjeg broja hospitalizacija te smanjene duljine boravka u bolnici. Istraživanja su pokazala kako upotreba dugodjelujućeg risperidona utječe na smanjenje istodobne upotrebe antidepresiva i ostalih antipsihotika. Jedna od studija otkrila je da je upotreba dugodjelujućeg risperidona redovito smanjivala stopu ponovnog prijema zbog velike depresivne epizode, što bi moglo implicirati njegov učinak u liječenju bipolarne depresije. Međutim, risperidon dovodi do neželjenih nuspojava vezanih uz prolaktin te porast tjelesne težine.

Jedna studija je pokazala kako bi dugodjelujući paliperidon mogao biti dobra opcija za pacijente s bipolarnim poremećajem koji nisu adherentni ili imaju nestabilan tijek bolesti. Međutim, nakon izvjesnog vremenskog perioda mogao bi uzrokovati ekstrapiramidne simptome kod pacijenata s bipolarnim poremećajem kod kojih su već zabilježene ovakve nuspojave. Značajne razlike u razinama prolaktina kod dulje upotrebe nisu primjećene.

Studije pokazuju kako dugodjelujući aripiprazol povoljno utječe na manične simptome bolesti te funkcioniranje pacijenta, no nema utjecaja na depresivne simptome bolesti. Pokazao se kao sigurna i djelotvorna terapija održavanja u liječenju bipolarnog poremećaja. Među najčešćim neželjenim učincima nastalim liječenjem su akatizija i porast tjelesne težine, no pokazalo se kako one nisu značajno utjecale na prekid liječenja. Svejedno ih je važno uzeti u obzir zbog utjecaja na kvalitetu života pacijenta.

Ne postoji velik broj studija o primjeni dugodjeljućeg olanzapina u liječenju bipolarnog poremećaja. Pokazalo se da iako je pokazao učinkovitost u liječenju maničnih faza bolesti, liječenje je prekinuto zbog značajnog porasta tjelesne težine.

### **4.3. Učinkovitost dugodjeljućih antipsihotika u liječenju bipolarnog poremećaja**

Dugodjeljući antipsihotici učinkovita su i dobro podnošljiva terapija u liječenju bipolarnog poremećaja, pogotovo s maničnim prevladavajućim polaritetom te problemima neadherencije, no većina, izuzev paliperidona, ne utječe na depresivne simptome. Međutim, neke studije ukazuju kako postoji rizik da ih određeni antipsihotici prve generacije mogu pogoršati. Paliperidon je efikasan kod psihotičnih, maničnih i depresivnih epizoda.

Istraživanja su pokazala kako dugodjeljući antipsihotici smanjuju rizik rehospitalizacije, imaju niži rizik od prekida terapije te smanjuju potrebu za istodobnom primjenom antikolinergičkih lijekova. Mogu poboljšati adherenciju te smanjiti relapse pacijenata s višom stopom recidiva i hospitalizacije te s većim brojem maničnih simptoma.

Nekoliko studija navodi da čimbenici povezani s lošom adherencijom uključuju *rapid cycling*, veću težinu bolesti, prevladavanje maničnih simptoma, veću učestalost recidiva i hospitalizacija, ali ne i depresivnih simptoma. Dugodjeljući antipsihotici mogu predstavljati učinkovitu strategiju liječenja povećanjem terapijske adherencije i smanjenjem recidiva u ovih podtipova pacijenata s bipolarnim poremećajem.

Istraživanja kod pacijenta s bipolarnim poremećajem koji koriste dugodjeljući antipsihotik otkrila su kako je pacijentov rizik od relapsa koji dovodi do psihijatrijske hospitalizacije, kao i hospitalizacije zbog svih uzroka uslijed mentalne ili somatske bolesti, 30% niži nego tijekom perioda u kojem pacijent koristi identičan oralni antipsihotik. Dugodjeljući antipsihotici su najučinkovitiji antipsihotici u prevenciji hospitalizacije zbog psihičkih ili fizičkih bolesti.

Unatoč tome još se uvijek ne smatraju mogućom prvom linijom u liječenju bipolarnog poremećaja.

#### **4.4. Prednosti i nedostaci primjene dugodjelujućih antipsihotika**

Glavna prednost depo antipsihotika je u tome što prevladava problem prikrivene neadherencije. Pacijenti koji primaju depo terapiju i koji odbiju terapiju, ili je iz bilo kojeg drugog razloga ne dobiju, mogu se odmah identificirati i poduzeti odgovarajuće mjere.

U kontekstu pomno praćenog programa upravljanja, liječenje depo lijekovima može imati veliki utjecaj na adherenciju i, posljedično, može se smanjiti rizik od recidiva i hospitalizacije. Druga velika prednost je ta što se značajne individualne varijacije u bioraspoloživosti i metabolizmu s oralnim antipsihoticima značajno smanjuju primjenom depo tretmana. Bolja povezanost između primijenjene doze i koncentracije lijeka u krvi ili plazmi postiže se depo tretmanom pa kliničar ima veću kontrolu nad količinom lijeka koja se isporučuje na mjesto aktivnosti.

Daljnja korist liječenja depoom je postizanje stabilnih koncentracija u plazmi tijekom dugih razdoblja, što omogućuje davanje injekcija svakih nekoliko tjedana. Međutim, to također predstavlja potencijalni nedostatak jer postoji nedostatak fleksibilnosti primjene. Ako se pojave štetni učinci, lijek se ne može brzo prekinuti. Nadalje, prilagodba optimalne doze postaje dugoročna strategija.

Kontrolirane studije terapije održavanja niskim dozama s depo tretmanom ukazuju na to da mogu proći mjeseci ili godine da se posljedice smanjenja doze, u smislu povećanog rizika od recidiva, očituju. Prilikom odmjeravanja rizika i koristi dugotrajnog liječenja antipsihoticima za pojedinog bolesnika sa shizofrenijom, kliničar mora uzeti u obzir prirodu, težinu i učestalost prošlih recidiva te stupanj opasnosti i invaliditeta povezanih s bilo kojim štetnim učincima.

Međutim, klinička odluka o propisivanju depoa ili oralnih antipsihotika za liječenje održavanja vjerojatno će uvelike počivati na procjeni rizika od slabe adherencije kod određenog pacijenta. Nema uvjerljivih dokaza da se raspon, priroda ili ozbiljnost nuspojava prijavljenih pri liječenju depoom značajno razlikuju od onih uočenih pri oralnom liječenju, a pokazalo se da je depo liječenje jednako dobro ili bolje od oralnih lijekova u sprječavanju ili odgađanju recidiva. Nadalje, prilikom prilagodbe doze ili učestalosti depo injekcija, radi poboljšanja kontrole psihotičnih simptoma ili smanjenja štetnih učinaka, liječnik može biti siguran da je propisana doza doza koju pacijent prima (41).



## 5. ZAKLJUČAK

U velikom broju zemalja je prepoznata sigurnost i efikasnost dugodjelujućih antipsihotika te je bipolarni poremećaj jedna od indikacija za liječenje.

Jedna od najvećih poteškoća u liječenju bipolarnog poremećaja je neadherencija jer su pacijenti kod kojih prevladavaju manični simptomi najčešće neadherentni.

Dugodjelujući antipsihotici se upotrebljavaju pretežito za liječenje maničnih simptoma te utječu na porast adherencije kod pacijenata čiji je jedan od glavnih problema liječenja prekid uzimanja terapije. Njihova prednost u odnosu na oralnu terapiju je konstantan nadzor kliničkog tima nad pacijentom zbog čega se lako mogu uočiti prekid terapije i rani znakovi recidiva. Sukladno navedenom, dugodjelujući antipsihotici utječu na smanjenje stope povrata bolesti, relapsa i rizika od samoubojstva. Nadalje, smanjeni su troškovi liječenja, smanjen je broj i trajanje hospitalizacija.

Dugodjelujući antipsihotici imaju niz prednosti u odnosu na identične oralne oblike. Stabilna razina lijeka u krvi, smanjenje individualne varijacije u bioraspodivnosti i metabolizmu, smanjen rizik od slučajnog ili namjernog predoziranja. Smanjuje se broj lijekova koje pacijent uzima istodobno. Pacijenti liječeni dugodjelujućim antipsihotikom imaju manji rizik od relapsa u odnosu na liječenje identičnim oralnim antipsihotikom. Cijena dugodjelujućih antipsihotika je viša od identičnih oralnih oblika, ali ukupni troškovi liječenja su znatno niži.

Kako se radi o kroničnoj bolesti koja dovodi do kognitivnog i funkcionalnog oštećenja važno je, nakon postavljanja dijagnoze, što efikasnije liječiti bolest sa što manje relapsa i hospitalizacija. Nadalje, važno je omogućiti pacijentu normalno funkcioniranje u svakodnevnom životu, omogućiti mu kvalitetan i sretan život.

Najvažniji ishod liječenja dugodjelujućim antipsihoticima je povećanje efikasnosti liječenja a time i kvalitete života pacijenta. Uzimajući u obzir rezultate navedenih studija, smatram da bi bipolarni poremećaj trebao biti indikacija za liječenje dugodjelujućim antipsihoticima.

## 6. LITERATURA

1. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta. Bipolar disorder. *Lancet* 2016;387:1561–72.
2. Smith DJ, Whitham EA, Ghaemi SN. Bipolar disorder. *Handbook of Clinical Neurology* 2012;106:251-263.
3. Phillips ML, Kupfer DJ. Bipolar Disorder 2: Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *Lancet* 2013;381:1663–1671.
4. Joshi A, Bow A, Agius M. Pharmacological Therapies in Bipolar Disorder: a Review of Current Treatment Options. *Psychiatria Danubina*, 2019;31:3:595-603.
5. Montgomery SA i sur. Pharmacotherapy of depression and mixed states in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 2000;59:39–56.
6. Singh J, Chen G, Canuso CM. Antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *Handb Exp Pharmacol* 2012;212:187-212.
7. Boyce P i sur. Long-acting injectable antipsychotics as maintenance treatments for bipolar disorder—A critical review of the evidence. [wileyonlinelibrary.com/journal/bdi](http://wileyonlinelibrary.com/journal/bdi) *Bipolar Disorders* 2018;20:25–36.
8. Beresford R, Ward A. Haloperidol Decanoate. A Preliminary Review of Its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use in Psychosis *Drugs* 1987;33:31-49.
9. Park EJ i sur. Long-acting injectable formulations of antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia *Arch. Pharm. Res.* 2013;36:651–659.
10. Love RC, Conely RJ. Long-acting risperidone injection. *Am J Health Syst Pharm* 2004;1:61(17):1792-800.
11. Ehret MJ, Fuller MA. Long-Acting Injectable Risperidone. *Ann Pharmacother* 2004;38:2122-7.
12. Motiwala FB, Siscoe KS, El-Mallakh RS. Review of depot aripiprazole for schizophrenia. *Dove Press Journal* 2013;7:1181–1187.
13. Correll CU i sur. Pharmacokinetic Characteristics of Long-Acting Injectable Antipsychotics for Schizophrenia: An Overview. *CNS Drugs* 2021;35:39–59.
14. Hope JD, Keks NA. Paliperidone palmitate three-month depot formulation: a helpful innovation with practical pitfalls. *Australasian Psychiatry* 2018;1–4.
15. Frampton JE. Olanzapine Long-Acting Injection A Review of its Use in the Treatment of Schizophrenia. *Drugs* 2010;70(17):2289-2313.

16. Fung VC, Overhage LN, Sylvia LG i sur. Complex polypharmacy in bipolar disorder: Side effect burden, adherence, and response predictors. *Journal of Affective Disorders* 2019;257:17–22.
17. Consoloni JL, M'Bailara K, Perchec C i sur. Trajectories of medication adherence in patients with Bipolar Disorder along 2 years-follow-up. *Journal of Affective Disorders* 2021;282:812–819.
18. Belzeaux R, Boyer L, Mazzola-Pomietto P i sur. Adherence to medication is associated with non-planning impulsivity in euthymic bipolar disorder patients. *Journal of Affective Disorders* 2015;185:60–66.
19. Scott J, Colom F, Pope M, Reinares M, Vieta E. The prognostic role of perceived criticism, medication adherence and family knowledge in bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders* 2012;142:72–76.
20. Garcia S i sur. Adherence to Antipsychotic Medication in Bipolar Disorder and Schizophrenic Patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2016;36:4:355-371.
21. MacDonald L, Chapman S, Syrett M, Bowskill R, Horne R. Improving medication adherence in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis of 30 years of intervention trials. *Journal of Affective Disorders* 2016;194:202–221.
22. Spanarello S, La Ferla T. The pharmacokinetics of long-acting antipsychotic medications. *Curr Clin Pharmacol* 2014;9(3):310-7.
23. Torres-Llenza V, Lakshmin P, Lieberman DZ. Spotlight on once-monthly long-acting injectable aripiprazole and its potential as maintenance treatment for bipolar disorder in adult patients. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2018;14:285–292.
24. Lowe MR, Batchelor DH. Depot neuroleptics and manic depressive psychosis. *Int Clin Psychopharmacol* 1986;1:1:53-62.
25. Bond DJ, Pratoomsri W, Yatham LN. Depot antipsychotic medications in bipolar disorder: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:434:3–16.
26. Pacchiarotti I i sur. Long-acting injectable antipsychotics (LAIs) for maintenance treatment of bipolar and schizoaffective disorders: A systematic review. *European Neuropsychopharmacology* 2019;29:457–470.
27. Hsieh MH, Chuangb PY, Wu CS, Chang CJ, Chung PF i Tang CH. Bipolar patients treated with long-acting injectable risperidone in Taiwan: A 1-year mirror-image study using a national claims database. *Journal of Affective Disorders* 2017;218:327–334.

28. Kishi T, Oya K, Iwata N. Long-Acting Injectable Antipsychotics for Prevention of Relapse in Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2016;19(9):1–10.
29. Chan HW, Huang CY, Feng WJ, Yen YC. Clinical outcomes of long-acting injectable risperidone in patients with bipolar I disorder: A 1-year retrospective cohort study. *Journal of Affective Disorders* 2016;205:360–364.
30. Altinbas K, Akitan B, Yavuz E Long-acting injectable paliperidone as maintenance treatment for bipolar disorders. *European Neuropsychopharmacology* 2019;29(6):252.
31. Calabrese JR i sur. Symptoms and functioning with aripiprazole once-monthly injection as maintenance treatment for bipolar I disorder. *Journal of Affective Disorders* 2018;227: 649–656.
32. Calabrese i sur. The safety and tolerability of aripiprazole once-monthly as maintenance treatment for bipolar I disorder: A double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal study. *Journal of Affective Disorders* 2018;241:425–432.
33. Torres-Llenza V, Lakshmin P, Lieberman DZ. Spotlight on once-monthly long-acting injectable aripiprazole and its potential as maintenance treatment for bipolar I disorder in adult patients. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2018;14:285–292.
34. Keramatian K, Trisha Chakrabarty T, Yatham LN. Long-Acting Injectable Second-Generation/Atypical Antipsychotics for the Management of Bipolar Disorder: A Systematic Review. *CNS Drugs* 2019;1-26.
35. Lin CH, Chan HY, Hsu CC, Chen FC. Time to rehospitalization in patients with bipolar mania discharged on longacting injectable or oral antipsychotics. *Journal of Affective Disorders* 2021;279:292–298.
36. Pacchiarotti I i sur. Long-acting injectable antipsychotics (LAIs) for maintenance treatment of bipolar and schizoaffective disorders: A systematic review. *European Neuropsychopharmacology* 2019;29:457–470.
37. Greene M, Yan T, Chang E, Hartry A, Touya M & Broder MS. Medication adherence and discontinuation of long-acting injectable versus oral antipsychotics in patients with schizophrenia or bipolar disorder. *Journal of Medical Economics* 2018;21:2:127–134.
38. Tidmore LM i sur. Predictors of time to outpatient follow-up and costs after hospitalization among Medicaid beneficiaries utilizing oral versus long-acting injectable antipsychotics in bipolar disorder or schizophrenia. *Value in Health* 2020:209.

39. Yan T, Greene M, Chang E, Touya M i Broder MS. Impact of initiating long-acting injectable antipsychotics on hospitalization inpatients with bipolar I disorder. *J. Comp. Eff. Res.* 2018;7(11):1083–1093.
40. Lähteenvuo M i sur. Real-world Effectiveness of Pharmacologic Treatments for the Prevention of Rehospitalization in a Finnish Nationwide Cohort of Patients With Bipolar Disorder. *JAMA Psychiatry* 2018;75(4):347–355.
41. Barnes TR, Curson DA. Long-term depot antipsychotics. A risk-benefit assessment. *Drug Saf* 1994;(10)6:464-79.

## **7. POPIS KRATICA**

AM- aripiprazol monohidrat

BP- bipolarni poremećaj

BP-I- bipolarni poremećaj tipa I

BP-II- bipolarni poremećaj tipa II

DA – dugodjelujući antipsihotik

DA1- prva skupina s dugodjelujućim antipsihotikom

DA2- druga skupina s dugodjelujućim antipsihotikom

DADG- dugodjelujući antipsihotici druge generacije

DAPG- dugodjelujući antipsihotici prve generacije

DO- dugodjelujući olanzapin

DR- dugodjelujući risperidon

EMA- Europska Agencija za lijekove (eng. European Medicines Agency)

FDA- Američka Agencija za hranu i lijekove (eng. U.S. Food and Drug Administration)

JMA 400- jednomjesečni aripiprazol u dozi od 400 mg

NDA1- prva grupa koja nije primala dugodjelujući antipsihotik

NDA2- druga grupa koja nije primala dugodjelujući antipsihotik

OA- oralni antipsihotik

PP- paliperidon palmitat

PP1M - jednomjesečni paliperidon palmitat

PP3M - tromjesečni paliperidon palmitat

SAP- shizoafektivni poremećaj