

Posebnosti primjene antipsihotika kod djece i adolescenata

Ćavar, Gabrijela

Postgraduate specialist thesis / Završni specijalistički

2024

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:163:960013>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-14**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Gabrijela Čavar

POSEBNOSTI PRIMJENE ANTIPSIHOTIKA KOD DJECE I ADOLESCENATA

Specijalistički rad

Zagreb, 2024.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Gabrijela Čavar

POSEBNOSTI PRIMJENE ANTIPSIHOTIKA KOD DJECE I ADOLESCENATA

Specijalistički rad

Zagreb, 2024.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: izv. prof. prim. dr. sc. Miroslav Herceg

Specijalistički rad obranjen je dana 21.lipnja 2024. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Miroslav Herceg, prim. dr. med.

2. doc.dr.sc. Arnes Rešić

3. prof. dr. sc. Lidija Bach Rojecky

Rad ima 74 lista.

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.

Zahvala:

Veliko hvala mentoru izv. prof. prim. dr. sc. Miroslavu Hercegu na pomoći, pristupačnosti i susretljivosti tijekom izrade ovog rada.

Hvala suprugu Goranu na potpori prilikom pisanja ovog rada.

SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog rada je ukazati na posebnosti primjene antipsihotika kod djece i adolescenata te naglasiti činjenicu da djeca nisu “odrasli u malom” nego populacija s različitim stupnjem neurorazvoja i različitim farmakokinetičkim i farmakodinamičkim svojstvima lijekova koji se pritom i značajno mijenjaju od dojenačke dobi do srednje i kasne adolescencije. U radu je iznesen pregled antipsihotika odobrenih za primjenu kod djece i adolescenata temeljem relevantnih znanstvenih istraživanja. Također rad će se osvrnuti na važnost uloge koju ljekarnici, kao najdostupniji zdravstveni djelatnici, mogu imati prilikom primjene antipsihotika u navedenoj populaciji.

Metode: Napravljen je sustavni i retrospektivni pregled znanstvene i stručne literature, pretražene su trenutno važeće terapijske smjernice, publikacije stručnih udruga i institucija, baza lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode te drugi raspoloživi izvori prema ključnim riječima od interesa.

Rezultati: U ovom radu dan je pregled antipsihotika odobrenih za primjenu kod djece i adolescenata. Istaknute su specifičnosti vezane uz primjenu pojedinih lijekova te pripadajuća relevantna znanstvena istraživanja uz svaki lijek. Naglašena je važnost uključivanja kliničkih farmaceuta kako bi se poboljšali ishodi liječenja.

Zaključak: Djeca i adolescenti čine posebnu i osjetljivu skupinu u ukupnoj populaciji ponajprije zbog lijekova koji imaju različita farmakokinetička svojstva u odnosu na odrasle osobe. Međutim, mali je broj relevantnih randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja koji su bitni za sigurnost i učinkovitost primjene pojedinog lijeka u ovakvoj populaciji. Potrebno je naglasiti bitnu ulogu kliničkog farmaceuta koji sa svojim stručnim kompetencijama može biti od velike pomoći u

pružanju informacija o lijeku (doziranje, nuspojave, interakcije) roditeljima i srkbnicima, koji naposljetku svojim pristankom odobravaju primjenu lijeka djetetu. Nužno je i potrebno kliničke farmaceute stalno usavršavati kako bi uz liječnika činili jedan snažan i učinkovit tim potreban za brojne izazove koje im struka iz dana u dan zadaje.

SUMMARY

Aim: The aim of this paper is to point out the particularities of the use of antipsychotics in children and adolescents and to emphasize the fact that children are not "small adults" but a population with a completely different level of neurodevelopment and different pharmacokinetic and pharmacodynamic properties that change significantly from infancy to middle and late adolescence. The paper presents an overview of antipsychotics approved for use in children and adolescents in the Republic of Croatia, along with related relevant scientific research. The study will also look at the importance of the role that pharmacists, as the most accessible healthcare professionals, can play when administering antipsychotics in the aforementioned population.

Subjects and method: For this purpose, a systematic and retrospective review of scientific and professional literature was made, currently valid therapeutic guidelines, publications of professional associations and institutions, the drug database of the Agency for Medicines and Medical Products and other available sources were searched.

Results: This paper provides an overview of antipsychotic drugs approved for use in children and adolescents in the Republic of Croatia. The specifics related to the use of certain drugs in children and adolescents and the associated relevant scientific research with each drug are highlighted. The importance of involving clinical pharmacists in order to improve adherence was emphasized.

Conclusion: Children and adolescents constitute a special and sensitive group in the total population, primarily due to different pharmacodynamic and pharmacokinetic properties compared to adults. Accordingly, there is a small number of relevant randomized controlled clinical trials that are essential for the safety and effectiveness of the use of a particular drug in

this population. We must not forget the important role of the clinical pharmacist, who with his professional competences can be of great help in providing information about the drug (dosage, side effects, interactions) to the parents, who ultimately approve the administration of the drug to the child with their consent. It is necessary and necessary to constantly train clinical pharmacists so that, together with the doctor, they form a strong and efficient team necessary for the numerous challenges that the profession gives them every day.

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA.....	1
1.1. Antipsihotici.....	3
1.2. Podjela antipsihotika.....	4
1.3. Mehanizam djelovanja antipsihotika.....	5
1.4. Nuspojave antipsihotika.....	7
1.5. Farmakodinamika u pedijatrijskoj populaciji.....	8
1.6. Farmakokinetika u pedijatrijskoj populaciji.....	9
1.7. Pregled odobrenih antipsihotika i njihovih indikacija u pedijatrijskoj i adolescentnoj populaciji.....	12
1.8. Klinička ispitivanja kod djece i adolescenata	17
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	19
3. MATERIJALI I METODE.....	20
3.1. Posebnosti primjene aripiprazola kod djece i adolescenata.....	20
3.2. Posebnosti primjene risperidona kod djece i adolescenata.....	24
3.3. Posebnosti primjene haloperidola kod djece i adolescenata.....	26
3.4. Posebnosti primjene lurasidona kod djece i adolescenata.....	29
3.5. Posebnosti primjene paliperidona kod djece i adolescenata.....	30
3.6. Posebnosti primjene ziprasidona kod djece i adolescenata.....	32

3.7. Posebnosti primjene sulpirida kod djece i adolescenata.....	34
3.8. Antipsihotici za primjenu kod djece i adolescenata odobreni u SAD-u od strane FDA, no bez odobrenja u RH.....	34
3.8.1. Posebnosti primjene pimozda kod djece i adolescenata.....	34
3.8.2. Posebnosti primjene klorpromazina kod djece i adolescenata.....	35
3.8.3. Posebnosti primjene olanzapina kod djece i adolescenata.....	36
3.8.4. Posebnosti primjene kvetiapina kod djece i adolescenata.....	38
3.8.5. Posebnosti primjene tiotiksena kod djece i adolescenata.....	40
3.8.6. Posebnosti primjene asenapina kod djece i adolescenata.....	41
3.8.7. Posebnosti primjene brekspiprazola kod djece i adolescenata.....	43
3.9. Smjernice za primjenu antipsihotika kod djece i adolescenata.....	44
3.10. Uloga kliničkog farmaceuta u dječjoj i adolescentnoj psihijatriji.....	44
4. RASPRAVA.....	46
5. ZAKLJUČAK.....	48
6. LITERATURA.....	49
7. POPIS KRATICA I SIMBOLA.....	62
8. ŽIVOTOPIS.....	64

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Djeca predstavljaju skupinu od posebnog interesa za svako društvo i odnos prema toj skupini bi trebao mjeriti razinu socijalnog bogatstva tog društva. O ovome govori Konvencija ili Povelja Ujedinjenih naroda o pravima djeteta čiji potpisnici su brojne zemlje civilizacijskog kruga kojem težimo. Između ostalih prava Konvencija djetetu priznaje i pravo na uživanje najviše moguće razine zdravlja i na olakšice glede ozdravljenja i oporavka (čl. 24)¹. Ovo pravo bi se moglo promatrati i kao pravo na najsuvremenije oblike liječenja temeljeno na znanstvenim dokazima što uključuje, kada je potrebno i što raniju dostupnost i primjenu pravilno iskušanih, učinkovitih i sigurnih lijekova. Nažalost, kliničko iskustvo ukazuje da je to prije izuzetak negoli pravilo.

Većina lijekova u dječjoj farmakologiji se u osnovi primjenjuje bez odobrene indikacije, odnosno "off label" i na temelju iskustva, tek anegdotalnih slučajeva ili otvorenih studija s relativno malim brojem ispitanika, a ne na temelju dvostruko slijepih randomiziranih placebo kontroliranih istraživanja². Ovo je jedan razumljivi paradoks koji proizlazi iz istih etičkih i moralnih postavki Konvencije da djecu treba štiti, u ovom slučaju od izlaganja nekritičnim ili preuranjenim kliničkim studijama.

Obično, odluka o primjeni lijeka ovisi o različitim čimbenicima kao što su težina simptomatologije, oštećenje doživljavanja i ponašanja pacijenta, smanjenje kvalitete života pacijenta, oštećenje socijalno - adaptabilnih sposobnosti i socijalne integracije i dr.³. Načelno, aspekti psihofarmakoterapije podrazumijevaju sljedeće čimbenike: stručno znanje i iskustvo; pažljivo odabranu indikaciju; jasnu informaciju djetetu/adolescentu i roditeljima o izboru lijeka, o očekivanim djelovanjima i nuspojavama, doziranju te procjeni duljine primjene lijeka; kontinuirano praćenje i evaluaciju ciljnih simptoma (uključujući i laboratorijske nalaze) te procjenu učinka lijeka u sklopu cjelokupnoga terapijskog cilja liječenja^{4,5}.

Izbor pojedinog lijeka ovisi o različitim čimbenicima: cilju djelovanja lijeka; profilu nuspojava; sklonosti djece/adolescenata da sami isključuju lijekove koje primjenjuju; dobi djeteta; djetetovu tjelesnom stanju; važnosti komorbiditeta; suradljivosti djeteta/adolescenta i njegovih roditelja s terapeutom, koja je od velike važnosti; dosadašnjoj anamnezi uzimanja lijeka (uključujući pozitivno djelovanje i kod članova obitelji)^{5,6}. Često se govori da pri primjeni lijekova u dječjoj psihijatriji izbor lijeka više ovisi o nuspojavama negoli o terapijskom djelovanju. Pri izboru lijeka u početku se procjenjuje koji je omjer učinka (koristi) s obzirom na rizike (nuspojave) te se primjenjuje lijek koji bi mogao imati najbolji omjer. Načelno postoji pravilo da se počinje s malim, suboptimalnim dozama, koje se povećavaju do optimalne doze. Izbjegava se istodobno davanje više lijekova, premda su njihove kombinacije katkada također korisne. Ukidanje uzimanja lijekova se radi postupno. Uz navedene specifičnosti koje odlikuju farmakoterapiju antipsihoticima i psihofarmacima općenito prije početka liječenja i uvođenja antipsihotika u terapiju potrebno je učiniti temeljne pretrage koje prethode uvođenju lijeka, a to su: fizikalni pregled, kompletna krvna slika, elektroliti, urea, pokazatelji funkcije jetre, urin, hormoni štitnjače, prolaktin, EKG i EEG⁷.

Zakonski gledano, uporabu lijekova kod djece odobrava roditelj/staratelj, uz dodatnu privolu djeteta/adolescenta⁶. Roditeljima je pri tome potrebno dati osnovne informacije o lijeku, o nuspojavama kako bi dobili realističnu sliku o lijeku. Pojedini autori preporučuju pismenu privolu roditelja pri davanju lijeka. Ovdje se posebno naglašavaju aspekti već spomenute „*off label*“ primjene lijekova u dječjoj dobi jer su neki lijekovi dopušteni samo u odrasloj dobi ili je pak dopuštena primjena kod drugih indikacija. Važno je roditeljima objasniti da postoji, prema stručnom mišljenju, više koristi nego štete od davanja određenog lijeka. Roditeljima se u takvoj situaciji može objasniti i da će dijete dobiti lijek s više nuspojava koji je odobren za tu indikaciju, ili će pak dobiti lijek s manje nuspojava, koji se, s druge strane, primjenjuje „*off label*“⁵. Kad se

liječnik odluči za uvođenje farmakoterapije zbog psihičkih smetnji u djeteta, roditelji u početku često pružaju golem otpor ovoj metodi liječenja i traže druge alternativne načine koji su im prihvatljiviji. Ovdje bi od velikog značaja mogla biti uloga kliničkog farmaceuta, koji bi uz liječnika kao dio medicinskog tima, roditeljima pružio sve potrebne stručne informacije o lijeku i tako povećao ukupnu suradnju u liječenju⁸. Kao i kod odraslih, indikacija za antipsihotike su različita psihotična stanja. Međutim kod djece i adolescenata upotrebljavaju se i kod poremećaja u ponašanju gdje dominira agresija, eksplozivnost, hiperaktivnost, oscilacije raspoloženja, poremećaji odnosa, a neki od njih se upotrebljavaju kod stanja anksioznosti posebice generalizirane anksioznosti te kod djece kod vrlo čestih poremećaja kao što su fobična stanja te opsesivno kompulzivnih poremećaja⁹.

1.1. Antipsihotici

Osnova liječenja shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja je primjena antipsihotika. U psihotične poremećaje uz shizofreniju, ubrajamo i poremećaje iz spektra shizofrenije (shizoafektivni poremećaj, perzistirajući sumanutni poremećaj, akutni psihotični poremećaj, ostale neorganske i nespecificirane psihotične poremećaje, shizotipni poremećaj) te organski uvjetovane psihotične poremećaje, psihotične dekompenzacije afektivnih poremećaja, psihotične dekompenzacije u okviru demencije, psihotične poremećaje uvjetovane psihoaktivnim tvarima, psihotične dekompenzacije poremećaja ličnosti i postpartalne psihoze¹⁰.

Antipsihotici su skupina lijekova koji djeluju na simptome kao što su agitacija, agresivnost, halucinacije, sumanutosti, psihomotorno uzbuđenje kao i aplanirani afekt, apatija, abulija i socijalno povlačenje različite etiologije. Oni liječe znakove i simptome bolesti, a ne bolest odnosno pojedinu dijagnostičku kategoriju poremećaja. Na izbor antipsihotika utječe procjena kliničke

situacije i dostupnost antipsihotika na tržištu. Svi antipsihotici dosad su se pokazali jednako učinkovitim u liječenju pozitivnih psihotičnih simptoma, dok noviji tzv. atipični antipsihotici imaju bolje djelovanje na negativne, kognitivne i afektivne simptome. Jedina dosad najveća potvrđena razlika među antipsihoticima je profil nuspojava koji često može biti značajan čimbenik u odluci o izboru antipsihotika¹¹. Terapijski učinak ostvaruju u prvom redu putem D2 dopaminskih receptora, ali djeluju i na druge tipove receptora od kojih su najznačajniji serotoninski, muskarinski i histaminski¹².

1.2. Podjela antipsihotika

Antipsihotike djelimo na tipične (prva generacija, FGA) i atipične (druga i treća generacija, SGA i TGA). Prvi tipični antipsihotik bio je klorpromazin, a sve novije antipsihotike počevši od klozapina svrstavamo u skupinu atipičnih¹². Hrvatske smjernice za liječenje shizofrenije i ostalih psihotičnih poremećaja navode aktualne lijekove podijeljene u navedene skupine što je prikazano u Tablici 1.

Tablica 1. Klasifikacija antipsihotika¹⁰

FGA	SGA	TGA
haloperidol	klozapin	aripiprazol
flufenazin	olanzapin	brekspiprazol
promazin	risperidon	kariprazin
levomepromazin	paliperidon	
zucloptiksol	amisulpirid	

	sulpirid	
	kvetiapin	
	sertindol	
	asenapin	
	ziprasidon	
	lurasidon	
	iloperidon	

FGA – (engl. *First generation antipsychotics*) antipsihotici prve generacije

SGA– (engl. *Second generation antipsychotics*) antipsihotici druge generacije

TGA– (engl. *Third generation antipsychotics*) antipsihotici treće generacije

1.3. Mehanizam djelovanja antipsihotika

Temeljni mehanizam djelovanja antipsihotika je antagonističko djelovanje na postsinaptičke dopaminske receptore (prva i druga generacija) ili parcijalno postsinaptičko dopaminsko agonističko/antagonističko djelovanje (treća generacija). Osim djelovanja na dopaminske receptore antipsihotici prve generacije djeluju pretežito i na histaminske i muskarinske receptore. Antipsihotici druge generacije djeluju i na postsinaptičke serotoninске receptore, dok su oni treće generacije parcijalni dopaminski agonisti/antagonisti. Iz navedenog proizlazi da su antipsihotici heterogena skupina lijekova, različitih mehanizama djelovanja i različitih farmakokinetičkih karakteristika, što utječe i na različitost u nuspojavama i rizicima primjene. Razlog tome je i shizofrenija, koja je heterogeni poremećaj kako u svojoj neurobiologiji, tako i u kliničkoj prezentaciji. Naime, u različitim fazama bolesti te ovisno o vodećoj kliničkoj slici - psihopatologiji, odlučujemo se za određeni antipsihotik temeljem njegovog mehanizma djelovanja što je prikazano u Tablici 2.

Tablica 2. Mehanizam djelovanja antipsihotika¹⁰

		Antagonisti dopaminskih D2 receptora	Antagonisti serotoninskih 5HT2A receptora	Antagonisti adrenergičnih alfa-1 receptora	Antagonisti muskarinskih M1 receptora	Antagonisti histaminskih H1 receptora	Ostalo
Antipsihotici prve generacije	Haloperidol	+++	-	++	-		
	Flufenazin	+++	+/-	+	-		
	Promazin	+	-	+	++		
	Levomepromazin	+	-	++	++		
	Clopixol	++	+/-	+	+		
Antipsihotici druge generacije	Klozapin	+	++	+++	+++	+++	
	Olanzapin	++	++	+	++	+++	
	Risperidon	+++	+++	+++	-	-	
	Paliperidon	+++	+++	++	+	-	
	Amisulpirid	+++	+	-	-	-	
	Sulpirid	+++	-	-	-	-	
	Kvetiapin	+	++	+++	++	+++	NET*
	Sertindol	++	++	++	-	-	
	Asenapin	++	+++	+	+	+++	
	Ziprasidon	+++	+++	+	-	-	NET*/SERT*
	Lurasidon	+++	++++	+	-	-	
	Iloperidon	++	+++	+	+	+	
Antipsihotici treće generacije	Aripiprazol	parcijalni agonist/antagonist D2	+++	++	-	+	
	Breksipiprazol	parcijalni agonist/antagonist D3 i D2	+++(+)	+	+	+	Net* Serotoninski 5HT2B, GABA B***

							§ AMPA
	Kariprazin	Parcijalni agonist/antagonist D2	+++	++	+	+++	D3/D5

Prilagođeno iz: Hrvatske smjernice za liječenje shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja. Hrvatsko psihijatrijsko društvo; 2019.

NET*- noradrenergički transporter

SERT**- serotoniniski transporter

GABA B*** - receptor za gamaamino maslačnu kiselinu tipa B

§ AMPA - receptor α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionske kiseline

1.4. Nuspojave antipsihotika

Nuspojave antipsihotika pri primjeni u terapijskoj dozi posljedica su njihova afiniteta za različite neurotransmitske sustave u SŽS-u. One se očituju na gotovo svim sustavima u tijelu te razlikujemo nuspojave u SŽS-u, nuspojave povezane s autonomnim živčanim sustavom, kardiovaskularne, dermatološke, okulističke, endokrine, gastrointestinalne, hematološke nuspojave, poremećaje seksualnih funkcija i tegobe koje nastaju pri naglom prestanku uzimanja antipsihotika. Potentni antipsihotici prve generacije (oni s većim afinitetom za blokadu dopaminskih D2 receptora) češće uzrokuju ekstrapiramidalne nuspojave (akatziju, distoniju, parkinsonizam, tardivnu diskineziju), dok slabiji antipsihotici u znatnoj mjeri imaju izražen antikolinergični učinak, sedaciju i hipotenziju. Najčešće nuspojave atipičnih antipsihotika su povećanje tjelesne mase, vrtoglavica, posturalna hipotenzija (sa sinkopama i refleksnim tahikardijama), hiperprolaktinemija i produljenje QTC-intervalu. Većina antipsihotika novijih generacija (osim ziprasidona i aripiprazola) mogu izazvati metabolički sindrom (povišene

vrijednosti lipida u krvi, intolerancija na glukozu, prekomjerni porast tjelesne težine)¹¹. U navedenoj skupini najviše se ističe klopazin, koji je superioran u odnosu na druge antipsihotike u slučaju refraktorne shizofrenije te prevencije suicida, no zbog opasnosti od agranulocitoze nije lijek prvog izbora^{13,14}. Tipični antipsihotici češće izazivaju ekstrapiramidalne nuspojave, a što je jedan od najčešćih uzroka prekida uzimanja terapije¹⁰ pa zbog toga atipični antipsihotici imaju prednost u prvoj epizodi bolesti jer znatno utječu na povećanje suradljivosti u liječenju. Kad u kliničkoj slici dominiraju negativni simptomi također se preporučuju atipični antipsihotici¹¹. Najvažnije što treba imati na umu kod primjene antipsihotika u djece i adolescenata do 18 godina starosti je njihova povećana osjetljivost na nuspojave, zbog čega se terapija počinje najmanjom mogućom dozom i titrira do najmanje doze koja ima terapijski učinak. Također se savjetuju prekidi terapije nakon što se simptomi uspješno uklone.

1.5. Farmakodinamika u pedijatrijskoj populaciji

Farmakodinamika je grana farmakologije koja se bavi proučavanjem promjena u organizmu koje uzrokuje neka tvar ili lijek, odnosno proučava mehanizam djelovanja lijeka i odgovor organizma na primjenjeni lijek¹⁵. Najčešće psihofarmaci djeluju na specifične proteinske receptore, ionske kanale, membranske transportere ili enzime u središnjem živčanom sustavu¹⁶. Ovisno o mjestu na koje djeluje određeni psihofarmak doći će i do različitog krajnjeg rezultata. Bitno je za spomenuti u pedijatrijskoj populaciji da je središnji živčani sustav tkivo koje se brzo razvija i sazrijeva pa tako neki lijekovi u različitim fazama odrastanja mogu imati i različiti učinak te različitu odobrenu i "off label" indikaciju¹⁶. U najčešćem broju slučajeva psihofarmaci djeluju na neke od neurotransitorskih sustava u središnjem živčanom sustavu gdje se izdvajaju serotoninegički, dopaminergički, noradrenergički, kolinergički, glutaminergički i GABA-ergički sustav.

Psihofarmaci koji djeluju na dopaminergički sustav obično pripadaju skupini antipsihotika. U Hrvatskoj je danas odobreno nekoliko lijekova koji se koriste u različitim indikacijama u pedijatrijskoj populaciji. Primjeri su haloperidol koji se koristi u liječenju Tourettovog sindroma ili antipsihotici novijih generacija (ziprasidon ili aripiprazol) koji se koriste u liječenju maničnih epizoda u bipolarnom afektivnom poremećaju i shizofreniji u djece¹⁷. Važno je posebno napomenuti kako psihofarmaci koji su odobreni za liječenje u dječjoj dobi su većinom odobreni i za liječenje u odrasloj dobi, a farmakodinamska svojstva u pedijatrijskoj i odrasloj populaciji su ista¹⁸. Međutim, farmakokinetička svojstva lijekova su različita, stoga je važno obratiti pažnju na njih prilikom propisivanja lijekova u pedijatrijskoj populaciji.

1.6. Farmakokinetika u pedijatrijskoj populaciji

Farmakokinetika je dio farmakologije koji proučava što se događa s nekom tvari ili lijekom u organizmu. U farmakokinetička svojstva lijeka spada brzina i stupanj apsorpcije lijeka, distribucija u organizmu, metabolizam lijeka i izlučivanje¹⁵. Budući da je organizam djeteta fiziološki drugačije ustrojen nego organizam odrasle osobe, možemo očekivati da će lijek/lijekovi imati drugačija farmakokinetička svojstva. Zbog već spomenutog, opće je prihvaćeno da se u farmakoterapiji kod djece koriste niže početne doze lijeka koje se postepeno povećavaju do najmanje doze koja ima terapijski učinak („*start low, go slow*“). Savjetuju se i prekidi terapije nakon što se simptomi uspješno uklone. Ovakav pristup potreban je zbog posebne osjetljivosti pedijatrijske populacije na nuspojave¹⁹.

Većina lijekova propisanih pedijatrijskim bolesnicima daje se enteralno budući da parenteralna primjena predstavlja svojevrsan stres za dijete – na primjer intramuskularne injekcije koje se

izbjegavaju zbog boli i oštećenja tkiva. Ukoliko lijek nije moguće primijeniti enteralno ili ga je potrebno što prije dostaviti u organizam preferira se parenteralna primjena. U tom slučaju najbolji su u vodi topljivi lijekovi jer ne precipitiraju na mjestu injekcije. Na apsorpciju iz probavnog sustava utječe izlučivanje želučane kiseline, stvaranje žučnih soli, vrijeme pražnjenja želuca, pokretljivost crijeva i mikrobn flora. U novorođenčadi svi parametri su smanjeni, a u bolesnog djeteta bilo koje životne dobi mogu biti smanjeni ili povećani. Smanjeno izlučivanje želučane kiseline povećava biološku dostupnost lijekova koji su labilni u kiselom okolišu, a smanjuje biološku dostupnost slabo kiselih lijekova. Smanjeno stvaranje žučnih soli smanjuje biološku dostupnost lipofilnih lijekova. Usporeno pražnjenje želuca i pokretljivost crijeva produljuju vrijeme potrebno za postizanje terapijskih koncentracija u krvi, kad se lijekovi enteralnim putem primjenjuju u djece <3 mj. Još jedan od uzroka smanjene apsorpcije lijekova su enzimi koji metaboliziraju lijekove u crijevima male djece^{18,20}.

Kad se psihofarmak apsorbira, dolazi do njegove raspodjele po različitim tkivima. Raspodjela lijekova u djece se mijenja sa životnom dobi, zbog razlika u sastavu tijela (osobito u izvanstaničnom odjeljku koji sadrži vodu i u ukupnoj količini vode) i vezanja s proteinima plazme. Manjoj djeci su potrebne veće doze (po kilogramu tjelesne težine) lijekova topljivih u vodi, jer voda sačinjava veći postotak njihove tjelesne težine. Nasuprot tome, kako dijete raste, a zbog smanjenja postotnog udjela vode u težini tijela, potrebne su niže doze da bi se izbjegla toksičnost. Mnogi se lijekovi vežu na bjelančevine (ponajprije albumin, α_1 -kisel glikoprotein i lipoproteine); vezanje za bjelančevine ograničava raspodjelu slobodnog lijeka po cijelom tijelu. Koncentracije albumina i ukupnih bjelančevina su u novorođenčadi niže, no sa 10 do 12 mj. se približavaju razinama u odraslih. Smanjeno vezanje za bjelančevine u novorođenčadi također je uzrokovano kvalitativnim razlikama u vežućim bjelančevinama i kompetitivnom povezivanju s molekulama

poput bilirubina i slobodnih masnih kiselina, koje u novorođenčadi i dojenčadi cirkuliraju u većim koncentracijama. Konačni ishod može biti povećana koncentracija slobodnog lijeka, veća dostupnost lijeka na receptorskim mjestima te postizanje farmakološkog učinka i veća učestalost neželjenih reakcija uz niže koncentracije lijeka. Većina psihofarmaka uključujući i antipsihotike su lipofilne molekule pa lako prolaze krvno-moždanu barijeru i ulaze u SŽS gdje ispoljavaju svoje učinke. Važno je za napomenuti kako je bitno sniziti dozu u pedijatrijskoj psihofarmakologiji upravo zbog brže raspodjele lijeka u dječjem organizmu i bržeg "zasićenja" ciljnih receptora, ionskih kanala, transportera ili enzima. Ako se doza ne snizi, veća je mogućnost nastanka štetnih nuspojava lijekova^{19,20}. Kod propisivanja psihofarmaka jako je važno znati način na koji se oni metaboliziraju u organizmu. Kako se većinom radi o liposolubilnim molekulama, njihov metabolizam se u pravilu odvija u jetri. Metabolizam psihofarmaka u jetri i tankom crijevu najčešće je posredovan enzimskim sustavom citokroma P450 (CYP enzimi) - CYP450 enzimi inaktiviraju lijekove oksidacijom, redukcijom i hidrolizom (I. faza metabolizma) te hidroksilacijom i konjugacijom (II. faza metabolizma). Kod doziranja psihofarmaka bitno je obratiti pozornost na CYP enzime kojima se pojedini psihofarmaci metaboliziraju jer se najčešće interakcije među lijekovima događaju upravo zbog inaktivacije ili pojačane aktivacije CYP enzima. Zato je u pedijatrijskoj psihofarmakoterapiji jako važno znati točan mehanizam metaboliziranja pojedinih lijekova kako ne bi došlo do neželjenih interakcija u multimodalitetnoj terapiji¹⁸. Djelotvornost reakcija I faze metabolizma je u novorođenčadi smanjena, progresivno se povećava tijekom prvih 6 mj. života, za neke lijekove tijekom nekoliko prvih godina prelazi odrasle razine, usporava se tijekom adolescencije te obično poprima odrasle razine do kasnog puberteta. Ulogu u metabolizmu nekih lijekova također imaju bubrezi, pluća i koža, kao i metabolizirajući enzimi u crijevima novorođenčadi. Reakcije II faze metabolizma ponajprije ovise

o tvari. Sazrijevanje enzima odgovornih za konjugaciju bilirubina i paracetamola kasni - ti enzimi su gotovo potpuno inaktivni u vrijeme dojenačkog razdoblja, dok vrhunac svoje aktivnosti za vrijeme odrastanja postižu u doba prije ulaska u pubertet. Eliminacija i izlučivanje lijekova također su promijenjeni u pedijatrijskoj populaciji zbog razlika u jetrenoj i bubrežnoj funkciji. Usporen razvoj enzimskog sustava i bubrežne funkcije rezultiraju smanjenim klirensom lijekova u male djece. Postoje ograničeni farmakokinetički podaci dostupni za mnoge lijekove koji se koriste u djece^{19,20}. Iz svega gore navedenog vidljivo je da se farmakokinetika mnogih lijekova mijenja tijekom života te da je drukčija u male djece, one u pubertetu i adolescenciji, a tek sredinom kasne adolescencije ona doseže razine kao u odraslih. Individualno reagiranje organizma na lijek također je znatno zbog genetskog aspekta. U neke djece postoji jaka osjetljivost na lijek zbog sporijeg metabolizma i sporijeg izlučivanja lijeka, a u neke rezistentnost pa se lijek zbog terapijske neučinkovitosti nužno mora zamijeniti drugim⁸.

1.7. Pregled odobrenih antipsihotika i indikacija za primjenu u pedijatrijskoj i adolescentskoj populaciji

Za potrebe ovog rada bitno je spomenuti koji antipsihotici su službeno odobreni i u kojim indikacijama za upotrebu u pedijatrijskoj i adolescentskoj populaciji. Američka agencija za hranu i lijekove (*engl. Food and Drug Administration*) je službeno odobrila upotrebu antipsihotika u djece i adolescenata kod slijedećih stanja prikazanih u Tablici 3.

Tablica 3. Prikaz antipsihotika i njihovih indikacija za primjenu kod djece i adolescenata odobrenih od strane FDA²¹.

Antipsihotik	Indikacija
---------------------	-------------------

<i>Pimozid</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Touretteov sindrom (djeca starija od 12 godina) – motorički i zvučni tikovi (kad su ograničavajući za pacijenta i ako nema odgovora na standardnu terapiju)²²
<i>Klorpromazin</i>	<ul style="list-style-type: none"> • poremećaj u ponašanju – agresivna i eksplozivna hiperekscitabilnost (djeca u dobi 1-12 godina) • kratkoročno kod hiperaktivne djece s pretjeranom motoričkom aktivnošću udruženom s nekim ili svim simptomima poremećaja ponašanja: impulzivnost, neodržana pažnja, agresivnost, nestabilno raspoloženje, niska razina tolerancije na frustraciju (djeca 1 – 12 godina)²³
<i>Aripiprazol</i>	<ul style="list-style-type: none"> • shizofrenija (13 – 17 g), • BAP (10 – 17 godina), • iritabilnost povezana s autističnim poremećajem (djeca starija od 6 godina) • Touretteov sindrom (djeca 6 - 18 godina)²⁹
<i>Olanzapin</i>	<ul style="list-style-type: none"> • BAP, • shizofrenija (13 – 17 godina)²¹
<i>Kvetiapin</i>	<ul style="list-style-type: none"> • BAP (10 – 17 godina) • shizofrenija (13 – 17 g)²¹

<i>Risperidon</i>	<ul style="list-style-type: none"> •BAP (10 – 17 godina) •shizofrenija (13 – 17 godina), •autizam (5 – 16 godina)²¹
<i>Haloperidol</i>	<ul style="list-style-type: none"> •Touretteov sindrom (djeca starija od 3 godine), poremećaj u ponašanju – agresivna i eksplozivna hiperekscitabilnost (kod neuspjeha psihoterapije i druge terapije osim antipsihotika), •kratkoročno kod hiperaktivne djece s prekomjernom motoričkom aktivnošću udružene s nekim ili svim simptomima poremećaja ponašanja: impulzivnost, neodržana pažnja, agresivnost, nestabilno raspoloženje, niska razina tolerancije na frustraciju (kod neuspjeha psihoterapije i druge terapije osim antipsihotika)²⁴
<i>Tiotiksen</i>	<ul style="list-style-type: none"> •shizofrenija (djeca starija od 12 godina)²⁵
<i>Lurasidon</i>	<ul style="list-style-type: none"> •shizofrenija (adolescenti stariji od 13 godina) •BAP •depresija (monoterapija kod djece u dobi 10-17 godina)²⁶

<i>Asenapin</i>	<ul style="list-style-type: none"> •BAP – manična ili mješovita epizoda u odraslih i djece u dobi 10 -17 godina (monoterapija)²⁷
<i>Paliperidon</i>	<ul style="list-style-type: none"> •shizofrenija (odrasli i djeca starija od 12 godina), •shizoafektivni poremećaj (monoterapija kod odraslih i adolescenata, dodatna terapija uz stabilizator raspoloženja ili antidepresiv kod odraslih)²⁸
<i>Breksiprazol</i>	<ul style="list-style-type: none"> •shizofrenija (djeca starija od 13 godina)³⁰

BAP – bipolarni afektivni poremećaj

U Republici Hrvatskoj, HALMED je odobrio upotrebu antipsihotika kod djece i adolescenata u indikacijama prikazanim u Tablici 4.

Tablica 4. Prikaz antipsihotika i njihovih indikacija za primjenu kod djece i adolescenata odobrenih od strane HALMED-a.

Antipsihotik	Indikacija
<i>Aripiprazol</i>	<ul style="list-style-type: none"> •shizofrenija (adolescenti stariji od 15 godina), •liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda u BAP tipa I u adolescenata u dobi od 13 godina i starijih tijekom najdulje 12 tjedana³¹
<i>Risperidon</i>	<ul style="list-style-type: none"> •kratkotrajno simptomatsko liječenje (do 6 tjedana) perzistentne agresije kod djece nakon 5. godine starosti i adolescenata s poremećajem ponašanja i ispodprosječnom intelektualnom funkcijom ili mentalnom retardacijom³²
<i>Haloperidol</i>	<p>primjena samo kod neuspjeha ili nepodnošenja druge terapije:</p> <ul style="list-style-type: none"> •shizofrenija (dob 13-17 godina) •dugotrajna agresija u oboljelih od autizma ili pervazivnih razvojnih poremećaja (dob 6-17 godina)

	<ul style="list-style-type: none"> •poremećaj s tikovima npr. Touretteov sindrom u pacijenata s teškim oštećenjem (dob 10-17 godina)³³
<i>Lurasidon</i>	<ul style="list-style-type: none"> •shizofrenija (adolescenti stariji od 13 godina)³⁴
<i>Paliperidon</i>	<ul style="list-style-type: none"> •shizofrenija (adolescenti u dobi od 15 i više godina)³⁵
<i>Ziprasidon</i>	<ul style="list-style-type: none"> •BAP – manične ili depresivne epizode u djece (dob 10- 17 godina)³⁶
<i>Sulpirid</i>	<ul style="list-style-type: none"> •shizofrenija (adolescenti stariji od 14 godina)³⁷

BAP - bipolarni afektivni poremećaj

Iz svega prikazanog, vidljivo je da su u RH indikacije bitno strože i opreznije u pogledu donje dobne granice, ali i da manji broj lijekova ima odobrenu indikaciju u pedijatrijskoj i adolescentnoj populaciji.

1.8. Klinička ispitivanja kod djece i adolescenata

Podaci o sigurnosti i učinkovitosti mnogih lijekova koji se koriste u djece iznenađujuće su oskudni. Kao rezultat toga, djeci se ponekad daju neučinkoviti lijekovi ili lijekovi s mogućim štetnim nuspojavama. Kada je lijek jednom odobren za neku indikaciju, FDA i ostala regulatorna tijela nadziru samo oglašavanje i reklamiranje lijeka, ali ne i prepisivačke navike liječnika. Kako farmaceutske kompanije povijesno nisu pokazivale osobiti interes za istraživanje lijekova na djeci

(uz rijetke iznimke poput aripiprazola), većina psihofarmaka i njihova primjena kao i kod većine pedijatrijskih lijekova nema pedijatrijsku oznaku i nisu „odobreni“ za primjenu kod djece. Navedeno međutim ne znači da je primjena lijeka u nekoj dobnoj skupini ili u nekom poremećaju bez oznake neprikladna ili zabranjena, ali to sa sobom povlači obvezu informiranja roditelja. Primjena mora biti temeljena na kliničkoj prosudbi i dostupnoj medicinskoj literaturi³⁸. Potrebna su bolja i relevantnija klinička ispitivanja u djece kako bi se povećalo znanje o učincima lijekova i spriječilo odgađanje ili nekorištenje za djecu korisnih terapija. Klinička ispitivanja pružaju pouzdane dokaze o učincima liječenja i to kontroliranim testiranjem na ljudima. Pedijatrijska ispitivanja su izazovnija za provođenje od ispitivanja u odraslih zbog oskudnosti financiranja, jedinstvenosti djece i posebnih etičkih pitanja. Iako postojeći propisi i inicijative poboljšavaju opseg, količinu i kvalitetu ispitivanja u djece, još uvijek postoje nedostaci koje je potrebno riješiti kako bi se ubrzao pristup terapiji temeljenoj na dokazima kod djece³⁹.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Zbog malog broja kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji, podatci kojima raspolažemo u području istog su vrlo oskudni. Dio lijekova ima odobrenu indikaciju za primjenu u dječjoj i adolescentnoj populaciji u tom području, no puno ih se primjenjuje “off label” odnosno izvan odobrene indikacije. Manji broj lijekova ima odobrenu istu indikaciju i u pedijatrijskoj i u adolescentnoj populaciji. Cilj ovog rada je istaknuti posebnosti primjene pojedinih antipsihotika kod djece i adolescenata, posebno se osvrnuvši na antipsihotike odobrene u RH te naglasiti ulogu kliničkog farmaceuta koji svojim znanjem i kompetencijama može pridonijeti boljim ishodima liječenja.

3. MATERIJALI I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

Pri izradi ovog rada napravljen je sustavni i retrospektivni pregled znanstvene i stručne literature. Korišteni su relevantni terapijski priručnici, suvremene i važeće terapijske smjernice - Hrvatske smjernice za liječenje shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja, baze lijekova (EMA, HALMED), publikacije stručnih udruga i institucija te drugi raspoloživi izvori. Ključne riječi za pretraživanje baze podataka PubMed/Cochrane uključivale su sljedeće pojmove: antipsihotici, adolescenti, djeca, shizofrenija, bipolarni poremećaj, aripiprazol, risperidon, haloperidol, lurasidon, paliperidon, ziprasidon, sulpirid (*antipsychotics, adolescents, children, schizophrenia, bipolar disorder, aripiprazole, risperidone, haloperidol, lurasidone, paliperidone, ziprasidone, sulpiride*). Dodatni kriteriji za odabir literature bili su: period od posljednjih 20 godina, sustavni pregled, pregled, metaanaliza, randomizirana placebo kontrolirana studija, klinička studija.

3.1. Posebnosti primjene aripiprazola kod djece i adolescenata

Aripiprazol, pripadnik treće generacije antipsihotika, u RH odobren je za liječenje shizofrenije kod djece starije od 15 godina te za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju tipa I u adolescenata u dobi od 13 godina i starijih tijekom najdulje 12 tjedana. U prvom slučaju preporučena doza aripiprazola je 10 mg/dan primijenjena jedanput dnevno neovisno o obroku. Liječenje se mora započeti dozom od 2 mg (koristeći oralnu otopinu 1 mg/ml) tijekom prva 2 dana, a potom titrirati do 5 mg tijekom sljedeća 2 dana kako bi se postigla preporučena dnevna doza od 10 mg. Po potrebi, doza se mora dalje povećavati u koracima od po 5 mg, s time da se ne smije prekoračiti maksimalna dnevna doza od 30 mg. Aripiprazol je učinkovit u rasponu doza od 10 mg/dan do 30 mg/dan. Nije se pokazalo da dnevne doze veće od 10 mg imaju veću

djelotvornost, premda pojedinim bolesnicima može koristiti viša doza. Aripiprazol se ne preporučuje za primjenu u bolesnika sa shizofrenijom mlađih od 15 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti³¹. FDA ga je odobrila za primjenu kod djece sa shizofrenijom u dobi od 13 godina i starijih²⁹.

Findling i suradnici su 2008. proveli 6-tjedno multicentrično, dvostruko slijepo, randomizirano, placebo kontrolirano kliničko ispitivanje gdje su bili prisutni ispitanici u dobi od 13 do 17 godina s dijagnozom shizofrenije prema Dijagnostičkom i statističkom priručniku za duševne poremećaje (DSM-IV) i ukupnom ocjenom na ljestvici pozitivnih i negativnih psihotičnih simptoma (PANSS) od 70 ili više. Ispitanici su nasumično raspoređeni (omjer 1:1:1) i dani su im placebo ili 10 ili 30 mg/dan aripiprazola. Primarna krajnja točka ispitivanja bila je srednja promjena iz osnovne u krajnju točku u ukupnom rezultatu PANSS-a. Procjene sigurnosti i podnošljivosti uključivale su spontano prijavljene nuspojave, ekstrapiramidalne simptome, koncentraciju prolaktina u serumu, tjelesnu težinu i metaboličke promjene. Od 302 pacijenta, 85% je završilo 6-tjedno istraživanje. Srednja osnovna ocjena PANSS-a bila je 94,1. Na kraju studije, obje doze aripiprazola pokazale su statistički značajne razlike u odnosu na placebo u smanjenju ukupnog rezultata PANSS-a. Nuspojave koje su se dogodile u više od 5% bilo koje skupine aripiprazola bile su ekstrapiramidalni poremećaj, somnolencija i tremor. Zaključno se može reći da su obje doze aripiprazola od 10 i od 30 mg/dan bile učinkovitije od placeba u akutnom liječenju adolescenata sa shizofrenijom. Aripiprazol se općenito dobro podnosio⁴⁰. Kod druge odobrene indikacije u RH, za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju tipa I u adolescenata u dobi od 13 godina i starijih tijekom najdulje 12 tjedana, preporučena doza aripiprazola je 10 mg/dan primijenjena jedanput dnevno neovisno o obroku. Liječenje se mora započeti dozom od 2 mg (npr. koristeći oralnu otopinu) tijekom prva 2 dana, a potom titrirati do 5 mg tijekom sljedeća

2 dana kako bi se postigla preporučena dnevna doza od 10mg. Liječenje treba trajati samo onoliko koliko je potrebno da se simptomi stave pod kontrolu, a ne smije biti dulje od 12 tjedana. Nije dokazano da doze veće od 10 mg dnevno imaju veću djelotvornost, a doza od 30 mg dnevno povezuje se sa znatno većom incidencijom značajnih nuspojava, uključujući ekstrapiramidalne simptome, somnolenciju, umor i povećanje tjelesne težine. Doze veće od 10 mg/dan stoga treba primjenjivati samo u iznimnim slučajevima i uz strogi klinički nadzor. U mlađih bolesnika postoji povećan rizik od pojave nuspojava povezanih s aripiprazolom. Stoga se aripiprazol ne preporučuje za primjenu u bolesnika mlađih od 13 godina³¹.

Biederman i sur. su 2007. proveli osmotjednu, prospektivnu, otvorenu studiju s 19 ispitanika u dobi od 6-17 godina. Ispitivanjem su htjeli procijeniti učinkovitost i podnošljivosti aripiprazola u liječenju dječjeg bipolarnog poremećaja. Procjene su uključivale različite ljestvice, a nuspojave su procijenjene spontanom samoprijavama, praćenjem vitalnih znakova i laboratorijskom analizom. Petnaest od devetnaest mladih s bipolarnim poremećajem završilo je istraživanje. Liječenje aripiprazolom bilo je povezano s klinički i statistički značajnim poboljšanjem srednjih ocjena prema Ljestvici ocjenjivanja manije kod mladih. Uz važnu iznimku dva slučaja ekstrapiramidalnih simptoma koji su uzrokovali odustajanje, aripiprazol se dobro podnosio bez statistički značajnog povećanja tjelesne težine. Zaključno se može reći da je liječenje aripiprazolom u ovoj otvorenoj studiji bilo korisno u liječenju manije u mladih s bipolarnim poremećajem. Buduće placebo-kontrolirane, dvostruko slijepe studije su opravdane i neophodne za daljnja istraživanja⁴¹.

Također, Gibson je sa suradnicima 2007. proveo retrospektivnu procjenu otpuštenih pacijenata liječenih aripiprazolom na Odjelu za djecu i adolescente u Državnoj bolnici Austin⁴², a Barzman sa suradnicima je 2004. proveo retrospektivni pregled medicinskih kartona djece i adolescenata s dijagnozom bipolarnog poremećaja ili shizoafektivnog poremećaja koja su liječena

aripiprazolom⁴³. U oba slučaja, aripiprazol može biti učinkovit i dobro podnošljiv za djecu i adolescente s bipolarnim poremećajem, no potrebne su kontrolirane kliničke studije s aripiprazolom za liječenje dječjeg bipolarnog poremećaja. Osim za trenutno odobrene indikacije, aripiprazol se istraživao kod tikova porezanih s Touretteovim poremećajem te kod stanja razdražljivosti povezanog s autističnim poremećajem³¹. Za navedene indikacije, FDA je dala odobrenje za stavljanje lijeka u promet i to od 6. godine života²⁹.

Yang i suradnici su 2019. objavili metaanalizu i sustavni pregled o sigurnosti primjene aripiprazola kod tikova u djece i adolescenata. U tu svrhu sustavno je pregledana literatura u bazama podataka MEDLINE, Embase, Cochrane knjižnice i 4 kineske baze podataka, od početka do veljače 2019. godine. Uključene su sve vrste studija koje procjenjuju sigurnost aripiprazola u navedenoj indikaciji. Kvaliteta studija procijenjena je pomoću Cochraneovog alata za rizik od pristranosti, alata Newcastle-Ottawa Scale, Nacionalnog instituta za zdravlje i kliničku izvrsnost (NICE) te smjernica CARE prema vrstama studija. Ukupno 50 studija koje su uključile 2604 djece zadovoljilo je kriterije uključenja. Rezultat meta-analize randomiziranih kontroliranih ispitivanja pokazao je da postoji značajna razlika između aripiprazola i haloperidola s obzirom na stopu somnolencije, ekstrapiramidalnih simptoma, tremora, zatvora i suhih usta. Postojala je značajna razlika između aripiprazola i placeba u stopi incidencije nuspojava za somnolenciju. Metaanaliza incidencija nuspojava povezanih s aripiprazolom za studije serije slučajeva otkrila je da je učestalost sedacije bila 26,9%, razdražljivosti 25%, nemira 31,3% , mučnina i povraćanje 28,9% , a debljanja 31,3%. Iz svega navedenog, aripiprazol se općenito dobro podnosio u djece i adolescenata. Uobičajene nuspojave bile su somnolencija, glavobolja, sedacija, mučnina i povraćanje, no naglašena je potreba za daljnjim visokokvalitetnim istraživanjima kako bi se potvrdila sigurnost aripiprazola za djecu i adolescente s tikovima kod Touretteovog poremećaja⁴⁴.

Ichikawa je sa suradnicima 2017. proveo randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano, osmotjedno kliničko ispitivanje aripiprazola u liječenju razdražljivosti u djece i adolescenata s poremećajem iz spektra autizma u Japanu. U studiji su sudjelovala djeca i adolescenti (njih 99) u dobi od 6-17 godina s dijagnosticiranim poremećajem iz spektra autizma. Pacijenti su primali fleksibilno dozirani aripiprazol (1-15 mg/dan) ili placebo. 92 pacijenta randomizirana su na placebo (n = 45) ili aripiprazol (n = 47). Primjena aripiprazola dovela je do znatno većeg poboljšanja u srednjim rezultatima kliničkog globalnog poboljšanja dojma koje su ocijenili kliničari od placeba od 2. do 8. tjedna. Svi pacijenti randomizirani na aripiprazol završili su studiju i nisu zabilježeni ozbiljni štetni događaji. Može se reći da je aripiprazol bio učinkovit i općenito siguran i dobro podnošljiv u liječenju razdražljivosti povezane s ASD-om u japanske djece i adolescenata⁴⁵. U neodobrenim ili "off label" indikacijama, upotreba aripiprazola se spominje kod anksioznih poremećaja, poremećaja hranjenja te kod poremećaja osobnosti⁴⁶.

3.2. Posebnosti primjene risperidona kod djece i adolescenata

Risperidon, pripadnik druge generacije antipsihotika, u RH odobren je za kratkotrajno simptomatsko liječenje (do 6 tjedana) perzistentne agresije kod djece nakon 5. godine starosti i adolescenata s poremećajem ponašanja i ispodprosječnom intelektualnom funkcijom ili mentalnom retardacijom dijagnosticiranim prema DSM-IV kriterijima, kod kojih težina agresije ili drugi oblici poremećaja ponašanja zahtijevaju farmakološko liječenje. Farmakološko liječenje treba biti dio integralnog i sveobuhvatnog programa liječenja, uključujući psihosocijalnu i edukacijsku intervenciju. Preporučuje se da liječenje risperidonom propisuje liječnik specijalist dječje neurologije ili dječje i adolescentne psihijatrije ili liječnik educiran za liječenje poremećaja ponašanja djece i adolescenata. Što se doziranja tiče, za bolesnike sa i iznad 50 kg preporučuje se

početna doza od 0,5 mg jedanput na dan. Ako je potrebno, doza lijeka može se individualno povisiti, ne češće od svaki drugi dan za 0,5 mg. Za većinu bolesnika optimalna doza iznosi 1 mg jedanput na dan. Nekim bolesnicima dovoljna je doza od 0,5 mg jedanput na dan, dok drugima može biti potrebno 1,5 mg jedanput na dan. Za bolesnike do 50 kg preporučuje se početna doza od 0,25 mg oralne otopine 1 mg/ml jedanput na dan. Oralna otopina od 1 mg/ml je preporučeni farmaceutski oblik za primjenu doze od 0,25 mg. Ako je potrebno, doza lijeka može se individualno povisiti, ne češće od svaki drugi dan za 0,25 mg. Za većinu bolesnika optimalna doza iznosi 0,5 mg jedanput na dan. Nekim bolesnicima dovoljna je doza od 0,25mg jedanput na dan, dok drugima može biti potrebno 0,75 mg oralne otopine 1 mg/ml jedanput na dan. Oralna otopina od 1 mg/ml je preporučeni farmaceutski oblik za primjenu doze od 0,75 mg³².

Pringsheim i suradnici su 2015. proveli metaanalizu vezanu za opozicijsko ponašanje, probleme u ponašanju i agresiju djece i adolescenata s poremećajem hiperaktivnosti s nedostatkom pažnje, poremećajem opozicije prkosa i poremećajem ponašanja. Metaanaliza je uključivala 11 randomiziranih, kontroliranih kliničkih studija gdje su bili primjenjeni antipsihotici. Uključeno je nekoliko skala prema kojima se mjerila agresija i poremećaj ponašanja. Zaključno, postoje dokazi umjerene kvalitete da risperidon ima umjeren do veliki učinak na probleme u ponašanju i agresiju u mladima s ispodprosječnom razinom inteligencije i poremećajem opozicije prkosa ili poremećajem disruptivnog ponašanja koji nije drugačije specificiran, sa i bez ADHD-a te visokokvalitetnim dokazima da risperidon ima umjeren učinak na disruptivno i agresivno ponašanje u mladima s prosječnom razinom inteligencije i poremećajem opozicije prkosa ili poremećajem disruptivnog ponašanja koji nije drugačije specificiran, sa i bez ADHD-a⁴⁷. Kao i kod svakog simptomatskog liječenja, kontinuirano korištenje risperidona potrebno je redovito pratiti i evaluirati. Za liječenje ovog poremećaja kod djece mlađe od 5 godina nema dovoljno iskustva, stoga se ne preporučuje

upotreba risperidona kod navedene dobne skupine. Prije nego što se risperidon propiše djetetu ili adolescentu s poremećajem ponašanja, potrebno je procijeniti moguće tjelesne ili socijalne uzroke agresivnog ponašanja, kao što su bol ili neprimjereni zahtjevi okoline. Sedativni učinak risperidona kod ove populacije potrebno je pomno pratiti, zbog mogućih utjecaja na sposobnost učenja. Promjena vremena primjene risperidona može poboljšati utjecaj sedacije na pažnju tijekom aktivnosti kod djece i adolescenata. Risperidon je bio povezan s porastom tjelesne težine i indeksa tjelesne mase (BMI). Preporučuju se mjerenje početne vrijednosti težine prije liječenja i redoviti nadzor težine. S obzirom na potencijalni utjecaj prolongirane hiperprolaktinemije na rast i spolno sazrijevanje kod djece i adolescenata, potrebno je razmotriti redovitu kliničku procjenu endokrinološkog statusa, uključujući mjerenje visine, težine, spolnog sazrijevanja, praćenje menstrualne funkcije i drugih potencijalnih učinaka povezanih s prolaktinom. Tijekom liječenja risperidonom potrebno je redovito pratiti javljaju li se ekstrapiramidalni simptomi ili drugi poremećaji pokreta³².

3.3. Posebnosti primjene haloperidola kod djece i adolescenata

Haloperidol, pripadnik prve generacije antipsihotika, u RH odobren je za liječenje shizofrenije u adolescenata u dobi od 13 do 17 godina kada je liječenje drugim lijekovima neuspješno ili ih bolesnik ne podnosi; kod dugotrajne, teške agresije u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina koji boluju od autizma ili pervazivnih razvojnih poremećaja, kada su druga liječenja neuspješna ili ih bolesnik ne podnosi te kod poremećaja s tikovima, uključujući Touretteov sindrom, u djece i

adolescenata u dobi od 10 do 17 godina s teškim oštećenjem, nakon neuspjeha edukacijskih, psiholoških i drugih farmakoloških terapija³³. Kod liječenja shizofrenije u adolescenata u dobi od 13 do 17 godina kada je liječenje drugim lijekovima neuspješno ili ih bolesnik ne podnosi, preporučena doza je 0,5 – 3 mg na dan, a primjenjuje se peroralno, podijeljen na više doza (2 – 3 puta na dan). Kada se razmatraju doze veće od 3 mg na dan, preporučuje se ocijeniti omjer koristi i rizika za pojedinog bolesnika. Maksimalna preporučena doza je 5 mg na dan, a trajanje liječenja mora se procijeniti u svakog bolesnika pojedinačno³³. Kennedy i suradnici su 2007. objavili pregled koji je analizirao uporabu antipsihotika za osobe čija se shizofrenija razvila u djetinjstvu. Pronađeno je šest istraživanja s ukupno 256 djece i adolescenata. Provedeni su u SAD-u ili Kini i svi su trajali manje od 12 tjedana. Sva istraživanja uspoređivala su lijekove unutar generacija (prve i druge), kao i između. Dva istraživanja na 46 djece uspoređivala su te lijekove ako najmanje dva druga antipsihotika nisu prethodno djelovala (shizofrenija otporna na liječenje). Podaci sugeriraju da atipični antipsihotik klopazin pokazuje bolji opći ishod u usporedbi s tipičnim antipsihoticima. Međutim, to je ovisilo o tome kako su djeca u istraživanju ocijenjena. Oni koji su dobivali klopazin imali su veću vjerojatnost da će pokazati štetne učinke u vidu pospanosti, smanjen broj bijelih krvnih stanica (agranulocitoza) i povećan rad srca (tahikardija) u usporedbi s onima na haloperidolu. U drugom istraživanju pokazalo se da haloperidol ima veću vjerojatnost uzrokovanja poremećaja pokreta od risperidona. Iako je shizofrenija u djetinjstvu rijetka, veliko istraživanje na više mjesta, gdje se ishodi mjere mjesecima, a ne tjednima, pomoglo bi utvrditi koji su antipsihotici korisni za ovu skupinu pacijenata⁴⁸. Kod dugotrajne, teške agresije u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina koji boluju od autizma ili pervazivnih razvojnih poremećaja, kada su druga liječenja neuspješna ili ih bolesnik ne podnosi, preporučene doze haloperidola su 0,5 – 3 mg na dan za djecu u dobi od 6 do 11 godina odnosno 9,5 – 5 mg na dan za adolescente u dobi od 12 do

17 godina, a primjenjuju se peroralno, podijeljene na više doza (2 – 3 puta na dan). Potreba za nastavkom liječenja mora se ponovno procijeniti nakon 6 tjedana³³. Mc Dougle se u svom preglednom radu iz 2003. osvrće na studiju Campbella i suradnika iz 1984. koja uspoređuje učinkovitost i podnošljivost litijevog karbonata i haloperidola kod djece s poremećajem ponašanja. Radilo se o četverotjednoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji koja je uključivala 61 hospitalizirano dijete u dobi 5-13 godina s poremećajem u ponašanju. Studija je pokazala da su i haloperidol i litij bili superioni nad placebom u smanjivanju agresije kod navedene skupine djece, mjereno odgovarajućim kliničkim skalama za procjenu simptoma. Litij se bolje podnosio nego haloperidol, uz povećanje tjelesne težine i sedaciju. Akutna distonija bila je najizraženija nuspojava haloperidola⁴⁹. Kod poremećaja s tikovima, uključujući Touretteov sindrom, u djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina s teškim oštećenjem, nakon neuspjeha edukacijskih, psiholoških i drugih farmakoloških terapija, preporučene doze haloperidola su 0,5 – 3 mg na dan za djecu i adolescente u dobi od 10 do 17 godina, a primjenjuju se peroralno, podijeljene na više doza (2 – 3 puta na dan). Potreba za nastavkom liječenja mora se ponovno procijeniti svakih 6 – 12 mjeseci³³. Eddy i Rickards su se u svom preglednom radu iz 2011. osvrnuli na istraživanje Shapira i suradnika iz 1989. i 1988. te Sallee-a i suradnika iz 1997. gdje su istaknuli prednosti i mane haloperidola u liječenju tikova - haloperidol je bio najuspješniji u tretmanu težih slučajeva tikova, a kao najveći nedostatak u terapiji haloperidolom spominju se nuspojave poput diskinezije i distonije⁵⁰. U pedijatrijskim ispitivanjima, koja su uključivala 78 bolesnika s različitim poremećajima (shizofrenija, psihotični poremećaj, Touretteov sindrom, autizam) liječenih oralnim haloperidolom u dozama do najviše 30 mg na dan, prikupljeni su ograničeni podaci o plazmatskim koncentracijama haloperidola. U tim su ispitivanjima uglavnom sudjelovala djeca i adolescenti u dobi od 2 do 17 godina. Kao i u odraslih, primijećena je visoka interindividualna varijabilnost

plazmatskih koncentracija. U djece je primijećen trend kraćeg poluvijeka eliminacije nego u odraslih³³.

3.4. Posebnosti primjene lurasidona kod djece i adolescenata

Lurasidon, pripadnik druge generacije antispivotika, u RH odobren je za liječenje shizofrenije kod adolescenata starijih od 13 godina. Preporučena početna doza je 37 mg lurasidona jednom dnevno. Nije potrebna početna titracija doze. Lijek je učinkovit u rasponu doza od 37 do 74 mg jednom dnevno. Povećanje doze treba se zasnivati na liječničkoj procjeni i vidljivom kliničkom odgovoru. Ne smije se prekoračiti maksimalna dnevna doza od 74 mg. Lurasidon u djece treba propisati stručnjak za pedijatrijsku psihijatriju³⁴.

Correll i suradnici su 2020. objavili rad kojim su procijenili dugoročnu sigurnost, podnošljivost i učinkovitost lurasidona u adolescenata sa shizofrenijom, a u nju su bili uključeni pacijenti u dobi od 13 do 17 godina koji su završili 6 tjedana dvostruko slijepog placebo kontroliranog ispitivanja lurasidonom. Pacijenti su zatim bili uključeni u dvogodišnju otvorenu (open label) studiju uz fleksibilnu dozu lurasidona od (20-80 mg/dan). Sigurnost je procijenjena spontanom prijavljivanjem nuspojava, zatim pomoću ljestvica ocjenjivanja nuspojava, mjerenjem tjelesne težine te određivanjem metaboličkih parametara i prolaktina. Mjere učinkovitosti uključivale su PANSS skalu. 271 pacijent završio je šestotjedno dvostruko slijepo placebo kontrolirano ispitivanje i ušao u dvogodišnju open-label studiju proširenja. Ukupno je 42,4% pacijenata prerano prekinulo liječenje u dvogodišnjoj studiji praćenja. Razlozi su uključivali različite nuspojave, dio pacijenata je povukao privolu za sudjelovanjem u studiji i ostalo. Tijekom liječenja, najčešće nuspojave bile su glavobolja (24,0%), tjeskoba (12,9%), shizofrenija i mučnina (12,5%),

sedacija/somnolencija (12,2%) i nazofaringitis (8,9%). Uočene su minimalne promjene u metaboličkim parametrima i prolaktinu. Iz svega navedenog, autori su zaključili da je dugotrajno liječenje lurasidonom kod adolescenata sa shizofrenijom povezano s minimalnim učincima na tjelesnu težinu, lipide, glikemijski indeks i prolaktin. Poboljšanje simptoma shizofrenije uočeno je tijekom 2 godine liječenja s lurasidonom⁵¹.

Arango i suradnici su 2020. napravili sistematski pregled literature i meta-analizu u kojoj su uspoređivali lurasidon s osam antipsihotika (aripiprazol, asenapin, klozapin, olanzapin, paliperidon s produljenim oslobađanjem (ER), kvetiapin, risperidon i ziprasidon) za liječenje shizofrenije u adolescenata i pokazali su da je lurasidon učinkovitiji na PANSS skali u usporedbi sa ziprasidonom, asenapinom, paliperidonom ER i aripiprazolom. Što se tiče rezultata na skali za procjenu općeg kliničkog dojma (CGI) skali, utvrđeno je da je lurasidon učinkovitiji od asenapina, aripiprazola, ziprasidona i kvetiapina. Osim toga, lurasidon je bio povezan s manjim povećanjem tjelesne težine u usporedbi s kvetiapienom, olanzapienom, risperidonom, asenapienom i paliperidonom ER i imao je manje prekida liječenja u usporedbi s aripiprazolom i paliperidonom ER⁵². Farmakokinetika lurasidona u pedijatrijskih bolesnika procijenjena je u 47 djece u dobi od 6 do 12 godina i 234 adolescenta u dobi od 13 do 17 godina. Lurasidon je bio primijenjen u obliku lurasidonklorida u dnevnom dozama od 20, 40, 80 ili 120 mg (6-17 godina) ili 160 mg (samo 10-17 godina) tijekom najviše 42 dana. Nije bilo jasne korelacije između postignute koncentracije u serumu i dobi ili tjelesne težine. Farmakokinetika lurasidona u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina općenito je bila usporediva s onom opaženom u odraslih³⁴.

3.5. Posebnosti primjene paliperidona kod djece i adolescenata

Paliperidon, pripadnik druge generacije antipsihotika, u RH odobren je za liječenje shizofrenije kod adolescenata starijih od 15 godina. Preporučena početna doza lijeka za liječenje shizofrenije

u adolescenata od 15 godina i starijih je 3 mg jedanput na dan, primjenjeno ujutro. Za adolescente težine < 51 kg, maksimalna preporučena dnevna doza lijeka je 6 mg, dok je za adolescente težine \geq 51 kg maksimalna preporučena dnevna doza je 12 mg. Prilagodba doze, ukoliko je indicirana, mora se provesti samo nakon ponovne kliničke procjene na temelju individualne potrebe bolesnika. Kada je indicirano povećanje doze, preporučeno je povećanje od 3 mg/dan te se, obično, mora provoditi u intervalima od 5 ili više dana. Sigurnost i djelotvornost paliperidona u liječenju shizorenije u adolescenata dobi između 12 i 14 godina nisu ustanovljene³⁵. Singh i suradnici su 2011. proveli randomiziranu, dvostruko slijepu studiju paliperidona s produljenim djelovanjem kod adolescenata sa akutnom shizofrenijom. Studija je trajala 6 tjedana, a uključivala je 201 sudionika u dobi od 12-17 godina s ukupnom vrijednošću na PANSS skali 60 - 120. Sudionici su bili nasumično raspoređeni za primanje placebo ili jedne od tri doze paliperidona ER temeljene na tjelesnoj težini, jednom dnevno; pacijenti tjelesne težine < 51 kg na početku: 1,5 mg [niska doza], 3 mg [srednja doza] ili 6 mg [visoka doza]; pacijenti tjelesne težine \geq 51 kg: 1,5 mg [niska doza], 6 mg [srednja doza] ili 12 mg [visoka doza]). Srednja promjena u PANSS ukupnom rezultatu od početne do krajnje točke bila je značajna za liječenje paliperidonom ER za pacijente koji su primali srednju dozu, ali ne i za pacijente koji su primali nisku i visoku dozu. Zaključno, uz liječenje temeljeno na tjelesnoj težini, samo je liječenje paliperidonom ER u srednjim dozama (3-6 mg) rezultiralo značajnim poboljšanjem simptoma shizofrenije kod adolescenata. Paliperidon ER (1,5-12 mg, jednom dnevno) bio je podnošljiv i nisu prijavljena nikakva nova pitanja vezana uz sigurnost⁵³. U jednom kratkotrajnom i dva duža ispitivanja oralnog paliperidona ER provedenom u adolescenata dobi od 12 godina i starijih sa shizofrenijom, ukupni sigurnosni profil je bio sličan zapaženom i kod odraslih. U združenoj populaciji adolescenata sa shizofrenijom (12 godina i starijih, N = 545) izloženih paliperidonu ER, učestalost i tip nuspojava bili su slični onima

uočenima u odraslih, osim za slijedeće nuspojave koje su prijavljene češće u adolescenata: sedacija/somnolencija, parkinsonizam, povećana tjelesna težina, infekcija gornjih dišnih puteva, akatizija i tremor bili su prijavljeni vrlo često ($\geq 1/10$) u adolescenata; bol u abdomenu, galaktoreja, ginekomastija, akne, disartrija, gastroenteritis, epistaksa, infekcija uha, povišeni trigliceridi u krvi i vrtoglavica bili su prijavljeni često ($\geq 1/100$, $< 1/10$) u adolescenata³⁵.

3.6. Posebnosti primjene ziprasidona kod djece i adolescenata

Ziprasidon, pripadnik druge generacije antipsihotika, u RH odobren je za liječenje bipolarnog afektivnog poremećaja – maničnih ili depresivnih epizoda u djece u dobi 10- 17 godina. Preporučena doza, u akutnom liječenju bipolarne manije u pedijatrijskih bolesnika (dobi od 10 do 17 godina) je jednokratna doza od 20 mg prvog dana, s hranom. Ziprasidon se zatim treba davati s hranom u dvije odvojene dnevne doze, te se treba titrirati tijekom 1-2 tjedna do ciljnog raspona od 120 – 160 mg na dan u bolesnika tjelesne težine >45 kg ili do ciljnog raspona 60 – 80 mg na dan za bolesnike tjelesne težine <45 kg. Naknadno doziranje treba prilagoditi na temelju kliničkog stanja pojedinca u rasponu 80 – 160 mg na dan u bolesnika tjelesne težine >45 kg ili 40 – 80 mg na dan u bolesnika tjelesne težine <45 kg. Osobito je važno ne prelaziti maksimalnu dozu ovisnu o tjelesnoj težini budući da nije utvrđen sigurnosni profil iznad maksimalne doze (160 mg na dan u djece ≥ 45 kg i 80 mg na dan u djece <45 kg). Ziprasidon se povezuje se s produljenjem QT-intervalu ovisnim o dozi³⁶. Findling i suradnici su 2013. proveli četverotjedno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano multicentrično ispitivanje (nakon čega je uslijedilo 26-tjedno otvoreno produženo ispitivanje) u koje su uključili 237 ispitanika u dobi od 10 do 17 godina s maničnom ili mješovitom epizodom povezanom s bipolarnim poremećajem tipa I. Ispitanici su randomizirani u omjeru 2:1 da početno primaju ziprasidon s fleksibilnom dozom (40-160 mg/dan,

na temelju težine) ili placebo. Primarni ishod bila je promjena u rezultatima skale ocjenjivanja manije kod mladih (YMRS) u odnosu na početnu vrijednost. Procjene sigurnosti uključivale su težinu i indeks tjelesne mase, nuspojave, vitalne znakove, laboratorijske pretrage, elektrokardiogram i ocjene poremećaja kretanja. Procijenjene srednje vrijednosti najmanjih kvadrata promjene u ukupnom YMRS (populacija s namjerom liječenja) bile su -13,83 (ziprasidon) i -8,61 (placebo; $p=0,0005$) u ishodu tog randomiziranog kontroliranog ispitivanja. Najčešće nuspojave u skupini liječenoj ziprasidonom bile su sedacija, somnolencija, glavobolja, umor i mučnina. U 26-tjednom otvorenom produženom ispitivanju bila su uključena 162 ispitanika, a medijan trajanja liječenja bio je 98 dana. Prosječna promjena u YMRS rezultatu od kraja randomiziranog kontroliranog ispitivanja do kraja otorenog produženog ispitivanja bila je -3,3 (95% interval pouzdanosti, -5,0 do -1,6) . Najčešće nuspojave bile su sedacija, somnolencija, glavobolja i nesаница. U oba ispitivanja nisu primijećene klinički značajne srednje promjene u ljestvicama poremećaja kretanja, BMI rezultatima, jetrenim enzimima, lipidima i glukozu natašte. Ovi rezultati pokazuju da je ziprasidon učinkovit u liječenju djece i adolescenata s bipolarnim poremećajem. Ziprasidon se općenito dobro podnosio s neutralnim metaboličkim profilom⁵⁴. Još jedno randomizirano kontrolirano ispitivanje koje su proveli Reid Schenider i suradnici 2012. sugerira da ziprasidon može ispraviti prefrontalnu disfunkciju u maničnih adolescenata s bipolarnim poremećajem⁵⁵.

3.7. Posebnosti primjene sulpirida kod djece i adolescenata

Sulpirid, pripadnik druge generacije antipsihotika, u RH odobren je za liječenje shizofrenije kod adolescenata starijih od 14 godina. Preporučena početna dnevna doza je 400-800 mg sulpirida, kao jedna ili dvije kapsule dva puta na dan (ujutro i ranije navečer). Predominantno pozitivni simptomi (formalni poremećaji mišljenja, halucinacije, deluzije) bolje reagiraju na veće doze. Preporučena početna doza iznosi najmanje 400 mg dva puta na dan, a po potrebi se povećava do preporučene maksimalne doze od 1200 mg dva puta na dan. Nije dokazano da povećanje doze iznad navedenog dovodi do daljnjeg poboljšanja. Predominantno negativni simptomi (emocionalna tupost, oskudan govor, anergija, apatija i depresija) bolje reagiraju na manje doze, ispod 800 mg na dan. Zbog toga se preporučuje početna doza od 400 mg dva puta na dan. Smanjenje doze na 200 mg dva puta na dan obično pospješuje budnost. Bolesnici s miješanom simptomatologijom, u kojih ne prevladavaju niti pozitivni niti negativni simptomi, obično reagiraju na doziranje 400-600 mg dva puta na dan. Iste sheme doziranja primjenjuju se i za odrasle osobe³⁷. Nažalost, u navedenim bazama podataka Cochraine/Pubmed nema relevantnih istraživanja novijeg datuma vezanih za primjenu sulpirida kod djece.

3.8. Antipsihotici za primjenu kod djece i adolescenata odobreni u SAD-u od strane FDA, no bez odobrenja u RH

3.8.1. Posebnosti primjene pimozda kod djece i adolescenata

Pimozid, predstavnik prve generacije antipsihotika, u SAD-u je odobren kod liječenja Touretteova sindroma kod djece starije od 12 godina kod kojih su prisutni motorički i zvučni tikovi, a koristi se kad su isti ograničavajući za pacijenta i ako nema odgovora na standardnu terapiju. EKG treba

napraviti na početku liječenja i periodički nakon toga, osobito tijekom razdoblja prilagodbe doze. Budući da je odgovor na antipsihotike varijabilan, doziranje treba individualno odrediti te je najbolje započeti i titrirati dozu pod strogim kliničkim nadzorom. Pri određivanju početne doze treba uzeti u obzir dob bolesnika, ozbiljnost simptoma i prethodni odgovor na druge antipsihotike. Bolesnike treba redovito pregledavati kako bi se osiguralo korištenje minimalne učinkovite doze. Preporučena početna doza je 2 do 4 mg dnevno, primjenjeno ujutro. Povećanje doze treba provoditi u tjednim intervalima ili dulje, s 2-4 mg dnevno. Doza održavanja je obično u rasponu od 2 do 12 mg dnevno, ovisno o individualnom odgovoru. Maksimalna dnevna doza je 20 mg²². Greydanus i Tullio su 2020. objavili pregledni rad gdje se osvrću na primjenu pimozida koja dovodi do smanjenja tikova za 70% do 80% i obično bez većih nuspojava. Jedna od metoda propisivanja pimozida za suzbijanje tikova je korištenje težine pacijenta kao smjernice: 0,05–0,2 mg/kg/dan – ne smije se ići preko 10 mg dnevno. Neki kliničari jednostavno počinju s 1 mg dnevno oralno i postupno povećavaju dozu do 4 mg dva puta dnevno. Pimozid se ne koristi za poremećaje tikova osim za Touretteov sindrom; također, općenito se ne smije koristiti skupa s lijekovima za stimulaciju ako kliničar zaključi da su tikovi uzrokovani stimulansima, a ne posljedica Touretteovog sindroma. Pimozid može produljiti QTc interval, stoga se ne smije propisivati s drugim lijekovima koji u kombinaciji mogu produljiti QTc interval kao što su primjerice nefazodon, klorpromazin, tioridazin, citalopram, ziprasidon, fluoksetin, sertralin i fluvoksamin⁵⁶.

3.8.2. Posebnosti primjene klorpromazina kod djece i adolescenata

Klorpromazin, predstavnik prve generacije antipsihotika, u SAD-u je odobren za liječenje djece u dobi 1-12 godina kod poremećaja u ponašanju – agresivne i eksplozivne hiperekscitabilnosti te kratkoročno kod hiperaktivne djece s pretjeranom motoričkom aktivnošću udruženom s nekim ili

svim simptomima poremećaja ponašanja: impulzivnosti, neodržanom pažnjom, agresivnosti, nestabilnim raspoloženjem, niskom razinom tolerancije na frustraciju. Što se tiče doziranja klorpromazina kod djece, počinje se s niskim dozama uz postupno povećavanje doze. Kod teških poremećaja ponašanja mogu biti potrebne veće doze od 50 mg do 100 mg dnevno, a u starije djece 200 mg dnevno ili više. Malo je dokaza da je poboljšanje ponašanja kod teško poremećenih mentalno retardiranih pacijenata dodatno pojačano dozama iznad 500 mg dnevno. Klorpromazin se općenito ne smije koristiti u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 6 mjeseci, osim u slučajevima kada to može spasiti život⁵⁷. Ahmed i suradnici su 2021. objavili retrospektivnu studiju s ciljem procjene prikladnosti upotrebe klorpromazina (uključujući djelotvornost, odgovarajuće doziranje, interakcije lijekova i podnošljivost) kako bi se optimiziralo liječenje pedijatrijske agitacije. U studiji je navedeno nekoliko slučajeva neučinkovitosti, interakcija lijekova, neprikladnog doziranja i nuspojava prilikom uporabe klorpromazina. Dobiveni zaključci su da uključivanje doziranja na temelju tjelesne težine i EKG praćenja mogu biti potencijalne opcije u poboljšanju farmakoterapije klorpromazinom. Korištenje alternativnih terapija, kao što su antipsihotici druge generacije, također može biti potencijalna opcija za poboljšanje ishoda liječenja za pacijente⁵⁸.

3.8.3. Posebnosti primjene olanzapina kod djece i adolescenata

Olanzapin, predstavnik druge generacije antipsihotika, u SAD-u je odobren za liječenje shizofrenije i bipolarnog poremećaja u adolescenata u dobi 13-17 godina. Kod liječenja shizofrenije, oralni olanzapin treba primjenjivati prema rasporedu jednom dnevno bez obzira na obroke s preporučenom početnom dozom od 2,5 ili 5 mg, s ciljnom dozom od 10 mg/dan. Djelotvornost kod adolescenata sa shizofrenijom dokazana je na temelju fleksibilnog raspona doza od 2,5 do 20 mg/dan u kliničkim ispitivanjima, sa srednjom dozom od 12,5 mg/dan. Kada su

potrebne prilagodbe doze, preporučuje se povećanje/smanjenje doze za 2,5 ili 5 mg. Sigurnost i učinkovitost doza iznad 20 mg/dan nisu procijenjene u kliničkim ispitivanjima⁵⁹. Kryzhanovskaya i suradnici su 2009. objavili studiju kojom su nastojali procijeniti učinkovitost i podnošljivost olanzapina u adolescenata sa shizofrenijom. 107 bolničkih i izvanbolničkih adolescenata (srednja dob 16,1 godina; placebo, n = 35, srednja dob 16,3 godine) sa shizofrenijom sudjelovalo je u ovom randomiziranom ispitivanju. Svi su pacijenti zadovoljili kriterije DSM-IV za shizofreniju i liječeni su do 6 tjedana fleksibilnim dozama olanzapina (2,5-20,0 mg/dan) ili placebo. U usporedbi s pacijentima liječenim placebo, adolescenti liječeni olanzapinom imali su značajno veće poboljšanje u ukupnoj psihijatrijskoj ljestvici za ocjenjivanje, ljestvici kliničkih globalnih dojmova te PANSS ljestvici. Bolesnici liječeni olanzapinom značajno su više dobili na težini. Prosječne promjene prolaktina i triglicerida od početne do krajnje točke bile su značajno veće u adolescenata liječenih olanzapinom u odnosu na placebo. Učestalost značajnih promjena u glukozi, kolesterolu ili trigliceridima natašte uzrokovanih liječenjem nije se razlikovala između skupina u krajnjoj točki, ali je značajno više pacijenata liječenih olanzapinom imalo visoke trigliceride u bilo kojem trenutku tijekom liječenja. Zaključno, kod adolescenata sa shizofrenijom liječenih olanzapinom došlo je do značajnog poboljšanja simptoma. Tijekom liječenja olanzapinom primijećeno je značajno povećanje težine, triglicerida, mokraćne kiseline, većine testova jetrene funkcije i prolaktina⁶⁰. Kod druge odobrene indikacije, bipolarnog poremećaja u adolescenata u dobi 13-17 godina, oralni olanzapin se primjenjuje jednom dnevno bez obzira na obroke s preporučenom početnom dozom od 2,5 ili 5 mg, s ciljnom dozom od 10 mg/dan. Učinkovitost kod adolescenata s bipolarnim poremećajem tipa I (manične ili mješovite epizode) dokazana je na temelju fleksibilnog raspona doza od 2,5 do 20 mg/dan u kliničkim ispitivanjima, sa srednjom modalnom dozom od 10,7 mg/dan. Kada su potrebne prilagodbe doze, preporučuje se povećanje/smanjenje

doze za 2,5 ili 5 mg. Sigurnost i učinkovitost doza iznad 20 mg/dan nisu procijenjene u kliničkim ispitivanjima. Učinkovitost olanzapina u liječenju održavanja bipolarnog poremećaja tipa I u populaciji adolescenata nije procijenjena; međutim, učinkovitost održavanja može se ekstrapolirati iz podataka za odrasle zajedno s usporedbama farmakokinetičkih parametara olanzapina u odraslih i adolescenata. Stoga se općenito preporučuje da se pacijenti koji reagiraju na liječenje nastave nakon akutnog odgovora, ali s najnižom dozom potrebnom za održavanje remisije. Bolesnike treba povremeno ponovno procijeniti kako bi se utvrdila potreba za terapijom održavanja⁵⁹. Tohen i suradnici su 2007. objavili studiju čiji je cilj bio procijeniti učinkovitost i sigurnost olanzapina za liječenje akutnih maničnih ili mješovitih epizoda povezanih s bipolarnim poremećajem u adolescenata. Radilo se o trojtjednom, multicentričnom, paralelnom, dvostruko slijepom, randomiziranom - placebom kontroliranom ispitivanju čiji sudionici su bili adolescenti u dobi od 13 do 17 godina s akutnom maničnom ili mješovitom epizodom. Ispitanici su primali ili olanzapin (2,5-20 mg/dan [N=107]) ili placebo (N=54). Prosječna promjena od početne do krajnje točke u ukupnom rezultatu YMRS bila je primarna mjera ishoda. Zaključno, olanzapin je bio učinkovit u liječenju bipolarne manije u adolescenata, no bolesnici liječeni olanzapinom imali su značajno veći porast tjelesne težine i porast razine jetrenih enzima, prolaktina, glukoze natašte, ukupnog kolesterola natašte i mokraćne kiseline⁶¹.

3.8.4. Posebnosti primjene kvetiapina kod djece i adolescenata

Kvetiapin, pripadnik druge generacije antipsihotika, u SAD-u je odobren za primjenu kod shizofrenije u adolescenata u dobi 13-17 godina te u liječenju bipolarnog poremećaja u djece u dobi 10-17 godina. Doziranje kod shizofrenije je specifično; prvi dan uzima se doza od 25 mg dva puta dnevno, drugi dan je doziranje dva puta dnevno do ukupno 100 mg, treći dan je doziranje dva

puta dnevno do ukupno 200 mg, četvrti dan dva puta dnevno do ukupno 300 mg, peti dan dva puta dnevno do ukupno 400 mg. Daljnje prilagodbe ne bi trebale biti u većim koracima od 100 mg/dan unutar preporučenog raspona doza od 400 do 800 mg/dan. Na temelju odgovora i podnošljivosti, može se primijeniti i tri puta dnevno⁶². Findling i suradnici su 2011. proveli šesterotjedno, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje gdje su željeli procijeniti učinkovitost i sigurnost akutne monoterapije kvetiapiinom u adolescenata sa shizofrenijom. Studija je uključivala pacijente u dobi od 13 do 17 godina, njih 220 koji su bili randomizirani na 6 tjedana liječenja kvetiapiinom (400 ili 800 mg/dan) ili placebo. Primarna mjera učinkovitosti bila je promjena u PANSS ukupnom rezultatu od početne vrijednosti do 42. dana. Krajnje točke sigurnosti uključivale su nuspojave i procjene kliničkih biokemijskih parametara, suicidalnosti i ekstrapiramidalnih simptoma. Zaključno, došlo je do značajno većeg poboljšanja u skupinama pacijenata koji su liječeni s kvetiapiinom nego onih kojima je primjenjivan placebo. Srednje promjene tjelesne težine 42. dana bile su 2,2 kg i 1,8 kg za kvetiapiin 400 odnosno 800 mg/dan, odnosno -0,4 kg za placebo. Prosječne promjene određenih biokemijskih parametara, uključujući ukupni kolesterol i trigliceride, bile su brojčano veće u skupinama koje su primale kvetiapiin nego u skupini koja je primala placebo. Nuspojave povezane s kvetiapiinom bile su uglavnom blage do umjerene jačine i bile su u skladu s njegovim poznatim profilom u odraslih osoba sa shizofrenijom⁶³. Doziranje kvetiapina kod bipolarnog poremećaja kod djece u dobi 10-17 godina, također je specifično: prvi dan doziranje je 25 mg dva puta dnevno, drugi dan doziranje je dva puta dnevno do ukupno 100 mg, treći dan dva puta dnevno do ukupno 200 mg, četvrti dan dva puta dnevno do ukupno 300 mg, peti dan dva puta dnevno do ukupno 400 mg. Daljnje prilagodbe trebaju biti u koracima ne većim od 100 mg/dan unutar preporučenog raspona doza od 400 do 600 mg/dan. Ovisno o odgovoru i podnošljivosti, kvetiapiin se u ovoj indikaciji može primijeniti i tri

puta dnevno⁶². Pathak i suradnici su 2013. objavili rad kojem su željeli procijeniti učinkovitost i sigurnost monoterapije kvetiapiinom u djece i adolescenata s manijom povezanom s bipolarnim poremećajem. U istraživanju su sudjelovala djeca i adolescenti (njih 227) u dobi 10-17 godina s DSM-IV dijagnozom manične epizode povezane s bipolarnim poremećajem tipa I i ukupnim rezultatom na YMRS ljestvici ≥ 20 . Ispitanici su bili randomizirani na 3 tjedna kvetiapina u dozi od 400 ili 600 mg/dan ili placebo. Primarna mjera učinkovitosti bila je promjena ukupnog rezultata YMRS. Značajno poboljšanje YMRS rezultata u odnosu na placebo prvi put je primijećeno 4. dan s kvetiapiinom 400 mg/dan i 7. dan s kvetiapiinom 600 mg/dan. Srednje promjene tjelesne težine 21. dana (promatrani slučajevi) bile su 1,7 kg za obje doze kvetiapina i 0,4 kg za placebo. Brojčano veći porast ukupnog kolesterola, kolesterola lipoproteina niske gustoće i triglicerida uočen je s kvetiapiinom nego s placebom. Nuspojave povezane s kvetiapiinom bile su uglavnom blage do umjerene jačine. Zaključno, u ovoj 3-tjednoj studiji kvetiapin je bio značajno učinkovitiji od placeba u poboljšanju maničnih simptoma kod mladih s manijom povezanom s bipolarnim poremećajem. Liječenje se općenito dobro podnosilo, a nuspojave su uglavnom bile u skladu s poznatim profilom kvetiapina u odraslih s bipolarnim poremećajem⁶⁴.

3.8.5. Posebnosti primjene tiotiksena kod djece i adolescenata

Tiotiksen, pripravnik 1. generacije antipsihotika, u SAD-u je odobren za liječenje shizofrenije kod djece starije od 12 godina. Doziranje tiotiksena treba individualno prilagoditi ovisno o kroničnosti i težini simptoma shizofrenije. Općenito, u početku se trebaju koristiti male doze koje se postupno povećavaju do optimalne učinkovite razine, na temelju odgovora bolesnika. U blažim stanjima preporučuje se početna doza od 2 mg tri puta dnevno. Ako je indicirano, naknadno povećanje ukupne dnevne doze na 15 mg/dan često je učinkovito. U težim stanjima preporučuje se početna

doza od 5 mg dva puta dnevno, a uobičajena optimalna doza je 20 mg do 30 mg dnevno. Ako je indicirano, povećanje ukupne dnevne doze na 60 mg/dan često je učinkovito. Prekoračenje ukupne dnevne doze od 60 mg rijetko povećava povoljan odgovor⁶⁴. Sarkar i Grover su 2013. objavili sustavni pregled i metaanalizu o upotrebi antipsihotika kod djece i adolescenata oboljelih od shizofrenije⁶⁶. U svom radu uključili su 50 studija, od kojih je 15 randomiziranih, kontroliranih studija. Od preostalih studija, ističe se jednostruko slijepa studija Waizera i suradnika iz 1972. koja je procjenjivala učinkovitost tiotiksena u skupini teško bolesne, izvanbolničke shizofrene djece. Ispitanici, njih 17 dječaka i jedna djevojčica, bili su u dobi od 5 do 13 godina. Tiotiksen se pokazao učinkovitim kod svih 18 ispitanika. Daljnja procjena promjene ponašanja pokazala je značajno poboljšanje motoričke aktivnosti, stereotipnog ponašanja, koordinacije, spavanja, afekta, istraživačkog ponašanja, koncentracije, prehrambenih navika i raspona komunikacije. Unatoč relativno visokim dozama (10 do 24 mg na dan), samo nekoliko nuspojava primjećeno je tijekom razdoblja liječenja. Pretpostavlja se da je tiotiksen siguran i učinkovit antipsihotik za liječenje shizofrene djece⁶⁷.

3.8.6. Posebnosti primjene asenapina kod djece i adolescenata

Asenapin, pripadnik druge generacije antipsihotika, u SAD-u odobren je za liječenje bipolarnog poremećaja (kao monoterapija kod maničnih i mješovitih epizoda) kod djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina. Preporučena doza asenapina u ovoj indikaciji je 2,5 mg do 10 mg dva puta dnevno, a doza se može prilagoditi individualnom odgovoru i podnošljivosti. Početna doza asenapina je 2,5 mg dva puta dnevno. Nakon 3 dana, doza se može povećati na 5 mg dva puta dnevno, a sa 5 mg na 10 mg dva puta dnevno nakon 3 dodatna dana. Ustanovilo se da su pedijatrijski bolesnici u dobi od 10 do 17 godina osjetljiviji na distoniju s početnim doziranjem

asenapina kada se ne poštuje preporučeni raspored postupnog povećanja doze. Sigurnost doza većih od 10 mg dva puta dnevno nije procijenjena u kliničkim ispitivanjima. Asenapin se uzima sublingvalno i bez hrane, budući da ona smanjuje njegovu biodostupnost. Najčešće nuspojave uzimanja asenapina u ovoj indikaciji uključuju somnolenciju, omaglicu, disgeuziju, oralnu paresteziju, mučninu, pojačan apetit, umor, povećanu težinu⁶⁸. Findling i suradnici su 2015. proveli dvostruko slijepo, placebo kontrolirano kliničko ispitivanje u kojem su nastojali procijeniti učinkovitost asenapina u odnosu na placebo kod 403 pacijenata u dobi od 10 do 17 godina s bipolarnim poremećajem koji trenutno boluju od manične ili miješane epizode. Pacijenti su randomizirani 1:1:1:1 na placebo, asenapin 2,5, 5 ili 10 mg dva puta dnevno. Primarna mjera djelotvornosti bila je promjena u odnosu na početnu vrijednost ukupnog rezultata YMRS-a 21.dana. Štetni događaji nastali tokom liječenja (TEAE) s incidencijom od $\geq 5\%$ i najmanje dvostruko većom od placeba za svaku od asenapinskih skupina bili su somnolencija, sedacija, hipoestezija oralna, parestezija oralna, i povećan apetit. Skupine koje su primale asenapin imale su veću učestalost povećanja tjelesne težine u odnosu na placebo. Prosječna promjena u odnosu na početnu vrijednost inzulina natašte bila je veća za bolesnike liječene asenapinom od onih koji su primali placebo. Srednje promjene u odnosu na početnu vrijednost za parametre lipida i glukozu također su bile veće u skupinama koje su primale asenapin nego u skupini koja je primala placebo. Zaključno se može reći da su sve doze asenapina u odnosu na placebo bile superiornije na temelju promjene rezultata YMRS 21. dana primjene. Asenapin su općenito dobro podnosili pacijenti u dobi od 10 do 17 godina s bipolarnim poremećajem u maničnim ili mješovitim stanjima. Povećanje tjelesne težine i povišene vrijednosti inzulina natašte bili su povezani s asenapinom⁶⁹.

3.8.7. Posebnosti primjene brekspiprazola kod djece i adolescenata

Brekspiprazol, pripradnik treće generacije antipsihotika, u SAD-u je odobren za liječenje shizofrenije kod adolescenata u dobi 13 – 17 godina. Preporučena početna doza lijeka u ovoj indikaciji je 0,5 mg jednom dnevno od 1. do 4. dana. Lijek se može uzeti s hranom ili bez nje. Dozu je zatim potrebno titrirati do 1 mg jednom dnevno od 5. do 7. dana, zatim do 2 mg 8. dana na temelju kliničkog odgovora i podnošljivosti pacijenta. Tjedno povećanje doze može se izvršiti u koracima od 1 mg. Preporučena ciljana doza brekspiprazola je 2 mg do 4 mg jednom dnevno. Maksimalna preporučena dnevna doza je 4 mg. Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima za ovu dobnu skupinu općenito su bile slične onima uočenim u odraslih bolesnika, a uključuju dispepsiju, dijareju, povećanje tjelesne težine, akatiziju i tremor⁷⁰. Wang i suradnici su 2023. objavili rad čiji je cilj bio opisati populacijsku farmakokinetičku analizu koja je dostavljena FDA-u za informiranje o odabiru doze brekspiprazola u adolescenata sa shizofrenijom. Naime, kako bi se ubrzao razvoj pedijatrijskih lijekova, FDA je objavila pismo sponzorima kojima se dopušta ekstrapolacija učinkovitosti atipičnih antipsihotika za liječenje shizofrenije u odraslih na adolescente na temelju farmakokinetičke analize kao podrške za odabir učinkovite i sigurne doze. Koristeći populacijski farmakokinetički model s klirensom brekspiprazola i volumenom distribucije alometrijski skaliranim prema tjelesnoj težini, farmakokinetičke simulacije su pokazale usporedivu izloženost dozi brekspiprazola između odraslih i adolescenata u dobi od 13-17 godina nakon oralnih dnevnih doza brekspiprazola 1-4 mg, što ukazuje da je ciljna doza brekspiprazola 2-4 mg/dan kod odraslih sa shizofrenijom također prikladna za adolescente. Na temelju ove populacijske farmakokinetičke analize, zajedno sa sigurnosnom studijom u adolescenata, FDA je odobrila brekspiprazol za liječenje shizofrenije u adolescenata u dobi od 13 do 17 godina⁷¹.

3.9. Smjernice za primjenu antipsihotika kod djece i adolescenata

Postoji mnoštvo smjernica koje se odnose na propisivanje antipsihotika u djece i adolescenata, kao što su smjernice za specifične poremećaje, smjernice za liječenje psihoza ili shizofrenije⁷², bipolarnog poremećaja⁷³ ili poremećaja ponašanja⁷⁴⁻⁷⁶ kao i smjernice koje se odnose na upotrebu antipsihotika općenito⁷⁷⁻⁷⁹. Nekoliko studija procijenilo je praćenje primjene antipsihotika u kliničkoj praksi⁸⁰⁻⁸⁵, no studije koje su uzele u obzir početak primjene antipsihotika su rijetke. Također treba spomenuti i detaljno izrađene *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) smjernice za prepoznavanje i liječenje psihoze i shizofrenije kod djece⁸⁶. Navedene smjernice razlikuju se prema indikacijama za koje su izrađene, a zajedničko im je što zbog nedostatka randomiziranih kliničkih istraživanja, za neke indikacije nedostaje vjerodostojnih podataka. Također, uz farmakoterapiju za navedene indikacije, naglašavaju i psihoterapiju koja je neodvojivi dio u procesu liječenja kod već spomenutih oboljenja. Zaključno se može reći da bi svi navedeni parametri navedeni u smjernicama trebali kliničaru služiti samo kao orijentir. Konačnu odluku o tome koju terapiju preporučiti mora donijeti kliničar sam uzevši u obzir sve okolnosti koje su vezane uz pacijenta i njegovu obitelj, zatim dostupne dijagnostičke mogućnosti i opcije liječenja te sredstva koja mu stoje na raspolaganju.

3.10. Uloga kliničkog farmaceuta u dječjoj i adolescentnoj psihijatriji

Klinički farmaceut, kao dio multidisciplinarnog tima uz psihijatra, njegovatelje, socijalne radnike i ostalo medicinsko osoblje prisutno u bolničkom/ambulatnom okruženju za pedijatrijsku psihijatriju, ima vrlo važnu ulogu u sveukupnim ishodima liječenja pedijatrijskih pacijenata, posebice vezano uz adherenciju prema farmakoterapiji. Uz psihijatra, njegova je uloga revizija

propisane terapije s intervencijom i povratnom informacijom prema pacijentu; klinički farmaceut u ovom području nastoji utjecati na pedijatrijsku polifarmaciju; on prati međusobne interakcije lijekova kao i rezultate laboratorijskih nalaza i medicinske komorbiditete kod koji mogu biti presudni kod propisivanja određenih lijekova. Nadalje, on nastoji smanjiti probleme povezane s lijekovima kao što su nepravilan odabir lijekova, problem subterapijskih doza u terapiji te podržava primjenu lijekova putem jedinstvenih formulacija za pedijatrijske bolesnike (npr. tablete za žvakanje ili tekući oralni oblici). Zbog velikog znanja o lijekovima, on ima ulogu u edukaciji obitelji i skrbnika o sigurnosnom profilu, načinu djelovanja i nuspojavama vezanim za primjenu pojedinog lijeka pedijatrijskom/adolescentnom pacijentu. U komunikaciji s djecom i mladima s psihozom ili shizofrenijom i njihovim roditeljima/ skrbnicima on treba posebno uzeti u obzir razvojnu razinu djeteta ili mlade osobe, njegovu emocionalnu zrelost i kognitivni kapacitet uključujući poteškoće u učenju, probleme s vidom ili sluhom ili kašnjenja u razvoju jezika. Potrebno je koristiti jednostavan riječnik gdje je to moguće i jasno objasniti svaki klinički pojam te provjeriti razumiju li dijete ili mlada osoba i njihovi roditelji/skrbnici što je rečeno. U tom procesu dozvoljeno je koristiti komunikacijska pomagala kao što su slike, simboli, velika slova, brajica, različiti jezici ili znakovni jezik, ako je to potrebno. Sve prethodno nabrojane zadaće i uloge kliničkog farmaceuta u dječjoj i adolescentnoj psihijatriji predstavljaju veliki izazov, ali su isto tako nužne kako bi se osigurala najbolja moguća skrb za pacijente. Iako je danas važnost kliničkog farmaceuta u nekim državama još nedovoljno prepoznata, ona je zasigurno nešto u što se treba ulagati budući da u velikoj mjeri može doprinjeti boljitku zdravstvenog sustava općenito^{86,87}.

4. RASPRAVA

U ovom radu dan je osvrt na antipsihotike odobrene u Republici Hrvatskoj koji se primjenjuju kod djece i adolescenata te su naglašene njihove posebnosti primjene. Dodatno, opisani su i antipsihotici za primjenu kod djece i adolescenata, odobreni u SAD-u uz odobrenje FDA, no bez odobrenja u EU. Na samom početku, vidljivo je, s obzirom na broj odobrenih antipsihotika od strane FDA, da je ukupan broj odobrenih antipsihotika u RH za primjenu kod djece i adolescenata manji (7 naspram 12). U RH, odobreni antipsihotici pripadaju 3. generaciji (aripirazol), 1. generaciji (haloperidol) te najviše drugoj generaciji (risperidon, lurasidon, paliperidon, ziprasidon, sulpirid). Također, vidljivo je da su u RH indikacije bitno strože i opreznije u pogledu donje dobne granice kao i da su antipsihotici u SAD-u odobreni za više indikacija za primjenu kod djece i adolescenata nego u RH. Zajedničke indikacije su: shizofrenija, BAP, poremećaj u ponašanju, Touretteov sindrom. Ostale indikacije za koje su odobreni antipsihotici od strane FDA su: iritabilnost povezana s autističnim poremećajem, autizam, depresija, shizoafektivni poremećaj. Zbog povećane osjetljivosti djece i adolescenata na nuspojave, terapija se započinje najmanjom mogućom dozom i titrira do najmanje moguće doze koja ima terapijski učinak. Takav način doziranja je vidljiv kod svih navedenih antipsihotika osim lurasidona gdje nije potrebna titracija doze. Kod risperidona, paliperidona i ziprasidona dano je doziranje s obzirom na kilažu. Od svih navedenih antipsihotika, aripirazol i ziprasidon su se u istraživanjima podnosili najbolje; najnepovoljniji profil nuspojava imao je haloperidol koji se sukladno tome primjenjuje kada je liječenje drugim lijekovima neuspješno ili ih bolesnik ne podnosi.

Općenito, najviše kliničkih ispitivanja na djeci i adolescentima provedeno je s aripirazolom, pripadnikom treće generacije antipsihotika, koji se u ovom slučaju posebno ističe. Za sulpirid,

nažalost, u bazama podataka nema dostupnih relevantnih istraživanja novijeg datuma za primjenu kod djece i adolescenata.

Kod antipsihotika odobrenih za liječenje djece i adolescenata od strane FDA u SAD-u, no bez odobrenja u RH, vidljivo je da se kod svih sedam antipsihotika doza titrira postepeno. Kod pimozida vidljivo je i doziranje po kilaži. Navedeni antipsihotici pripadaju najviše prvoj (pimozid, klorpromazin, tiotiksen) i drugoj (olanzapin, kvetiapin, asenapin) generaciji antipsihotika dok je jedini pripadnik treće generacije antipsihotika brekspiprazol. Kod pripadnika druge generacije – olanzapina, kvetiapina i asenapina, u kliničkim istraživanjima spominju se metaboličke nuspojave kao što su povećanje tjelesne težine, povećanje koncentracije lipida te kod olanzapina posebno izražene povećane koncentracije prolaktina, mokraćne kiseline te povećane vrijednosti enzima za procjenu jetrene funkcije. Zbog navedenih nuspojava, kliničari bi trebali razmotriti potencijalne dugoročne rizike kada propisuju olanzapin adolescentima, a u mnogim slučajevima to ih može navesti da razmotre propisivanje drugih lijekova sa povoljnijim sigurnosnim profilom.

Olanzapin i brekspiprazol se u ovoj skupini lijekova ističu zbog njihove učinkovitosti koja se može ekstrapolirati iz podataka za odrasle osobe zajedno s usporedbama farmakokinetičkih parametara u odraslih i adolescenata. Na opisan način, a kako bi ubrzala razvoj pedijatrijskih lijekova te uz studiju sigurnosti za adolescente, FDA je odobrila brekspiprazol za liječenje shizofrenije u adolescenata u dobi od 13 do 17 godina.

5. ZAKLJUČAK

Djeca i adolescenti čine posebnu i osjetljivu skupinu u ukupnoj populaciji ponajprije zbog toga što se farmakokinetičke osobine lijekova razlikuju kod djece i odraslih osoba. Sukladno tome, mali je broj relevantnih randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja koji su bitni za procjenu sigurnosti i učinkovitosti primjene pojedinog lijeka u ovakvoj populaciji. Ovdje se još nameće i etičko pitanje provođenja kliničkih ispitivanja na djeci i adolescentima koje se također ne smije zanemariti. U budućnosti je nužno i potrebno uložiti u randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja na djeci i adolescentima kako bismo toj iznimno osjetljivoj, ali i mnogobrojnoj populaciji osigurali najbolju moguću skrb. Ne smijemo zaboraviti i na bitnu ulogu kliničkog farmaceuta koji sa svojim stručnim kompetencijama može biti od velike pomoći u pružanju informacija o lijeku (doziranje, nuspojave, interakcije) roditeljima, koji naposljetku svojim pristankom odobravaju primjenu lijeka djetetu. Potrebno je i pažljivo pratiti male pacijente pogotovo pri kombiniranju različitih psihofarmaka kako bi se izbjegle dodatne nuspojave i smanjili troškovi liječenja. Nužno je i potrebno kliničke farmaceute stalno usavršavati kako bi uz liječnika i druge zdravstvene djelatnike činili snažan i učinkovit tim potreban za brojne izazove koje im struka iz dana u dan zadaje.

6. LITERATURA

1. United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF): Konvencija o pravima djeteta. [Internet]. [pristupljeno 01.02.2023.] Dostupno na:
https://www.unicef.org/croatia/sites/unicef.org.croatia/files/2019-10/Konvencija_20o_20pravima_20djeteta_full.pdf.
2. Begovac I i sur. Dječja i adolescentna psihijatrija. Udžbenici sveučilišta u Zagrebu; 2021, str. 1004-1006.
3. Schulz E, Fleischhaker C, Teisen FM. Medikamentöse Behandlung. U: Remschmidt H, Quaschner K, Teisen FM, ur. Kinder- und Jugendpsychiatrie. 6. izd. Stuttgart: Georg Thieme; 2011, str. 448-61.
4. Mattejat F, Schulte-Markwort M. Kinder und Jugendpsychiatrie und psychotherapie. 5. izd. Bremen: UNI-MED; 2013, str 112-115.
5. Steinhausen HC. Psychische Störungen bei Kindern und Jugendlichen. 7. izd. München: Urban & Fischer; 2010, str 256-258.
6. Lempp T. Kinder und Jugendpsychiatrie BASICS. 2. izd. München: Urban & Fischer; 2014, str 49.
7. Lehmkuhl G, Fricke O, Lehmkuhl U. Biologische, biopsychologische und pharmakologische Grundlagen der Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters. Lehrbuch der Psychotherapie, 5: Analytische und tiefenpsychologische und integrierte Kinder- jugendlichen psychotherapie. München: CIP Medien; 2009, str. 29-48
8. Bujas Petković Z. Psihofarmakoterapija u pedijatriji. Paediatrica Croatica 2006; 50: 26-31

9. Kocijan Hercigonja D i sur. Psihofarmakoterapija kod djece i adolescenata. *Medicus* 2002; 11: 256-262
10. Hrvatske smjernice za liječenje shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja. [Internet]. Hrvatsko psihijatrijsko društvo; 2019. [pristupljeno 05.02.2023.] Dostupno na: <https://www.psihijatrija.hr/site/hrvatske-smjernice-za-lijecenje-shizofrenije-i-drugih-psihoticnih-poremecaja/>.
11. Francetić I i suradnici. Farmakoterapijski priručnik, 7 izdanje. Medicinska Naklada, Zagreb; 2015, str 649-650.
12. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmakologija. Peto izdanje. Zagreb: Golden marketing-Tehnička knjiga; 2006, str. 525-534.
13. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and metaanalysis. *Br J Psychiatry*. 2016;209(5):385-92.
14. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(1):82-91.
15. Hrvatska Tehnička Enciklopedija. [Internet]. [pristupljeno 02.03.2023.] Dostupno na: <https://tehnika.lzmk.hr/farmacija/> .
16. Mihaljević-Peš A, Šagud M, Kušević Z. Specifični aspekti psihofarmakoterapije u dječjoj i adolescentnoj dobi. In: Begovac I, editor. Dječja i adolescentna psihijatrija. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu Medicinski fakultet; 2021. str. 995–1010.

17. Martin A i sur. Lewis's child and adolescent psychiatry : a comprehensive textbook. Wolters Kluwer; 2018, str. 240-241.
18. van den Anker J, Reed MD, Allegaert K, Kearns GL. Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. J Clin Pharmacol. 2018;58.
19. Lim SY, Pettit RS. Pharmacokinetic considerations in pediatric pharmacotherapy. Am J Health Syst Pharm. 2019;76(19).
20. MSD priručnik dijagnostike i terapije. [Internet]. [pristupljeno 13.03.2023.] Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/pedijatrija/nacela-primjene-lijekova-u-djece/farmakokinetika>
21. Crnković D. Primjena antipsihotika kod posebnih populacija. [Internet]. PLIVAMED.net; 03.06.2022. [pristupljeno 22.03.2023.] Dostupno na: <https://www.plivamed.net/aktualno/clanak/17479/Primjena-antipsihotika-kod-posebnih-populacija.html>.
22. Pimozide package insert. U: Dailymed [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services [pristupljeno 22.03.2023.] Dostupno na: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=70b079e2-a1f7-4a93-8685-d60a4d7c1280>.
23. Chlorpromazine hydrochloride package insert. U: Dailymed [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services [pristupljeno 22.03.2023.] Dostupno na: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=432cd4ca-c728-48ff-beec2485f5e02512>.

24. Haloperidol tablet package insert. U: Dailymed [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services [pristupljeno 22.03.2023.] Dostupno na:

<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=c559b0b0-4087-d12a-e718-c18ccb6811e6>.

25. Thiothixene package insert. U: Dailymed [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services [pristupljeno 22.03.2023.] Dostupno na: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=81c40311-7dc4-4332-8920-a39a8466aea6>.

26. Latuda package insert. U: Dailymed [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services [pristupljeno 22.03.2022.] Dostupno na: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=afad3051-9df2-4c54-9684-e8262a133af8>.

27. Asenapine package insert. U: Dailymed [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services [pristupljeno 22.03.2023.] Dostupno na: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=f5cd9abb-40e3-4cb5-a1b2-40cdba8a1c7e>.

28. Paliperidone package insert. U: Dailymed [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services [pristupljeno 22.03.2023.] Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=7b269778-803b-4ce2-a8c0-636fb131d16a#LINK_a08d6e3d-8232-44a7-9f7b-1f224a668612.

29. Abilify tablet package insert. U: Dailymed [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services [pristupljeno 22.03.2023.]
Dostupno na: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=c040bd1d-45b7-49f2-93eaaed7220b30ac#S14.6>.
30. Rexulti package insert. U: Dailymed [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services [pristupljeno 22.03.2023.]
Dostupno na: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=2d301358-6291-4ec1-bd87-37b4ad9bd850>.
31. Aripiprazol Pliva SPC. U: Baza lijekova [Internet]. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) [pristupljeno 22.03.2023.] Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Aripiprazol-Pliva-30-mg-tablete/11382/>.
32. Rispolept SPC. U: Baza lijekova [Internet]. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) [pristupljeno 26.03.2023.] Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Bazalijekova/Rispolept-4-mg-filmom-oblozene-tablete/14162/>.
33. Haloperidol Krka SPC. U: Baza lijekova [Internet]. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) [pristupljeno 26.03.2023.] Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Haloperidol-Krka-2-mg-tablete/12576/>
34. Latuda SPC [Internet]. Europska agencija za lijekova (EMA) [pristupljeno 26.03.2023.]
Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/latuda#productinformation-section>

35. Invega SPC [Internet]. Europska agencija za lijekova (EMA) [pristupljeno 26.03.2023.]
Dostupno na:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/invega#productinformation-section>
36. Zeldox SPC [Internet]. U: Baza lijekova [Internet]. Agencija za lijekove i medicinske
proizvode (HALMED) [pristupljeno 26.03.2023.] Dostupno na:
https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Sazetak-opisa-svojtava-lijeka_9.pdf
37. Sulpirid Belupo 200mg SPC. U: Baza lijekova [Internet]. Agencija za lijekove i medicinske
proizvode (HALMED) [pristupljeno 26.03.2023.] Dostupno na:
<https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Sulpirid-Belupo-200-mg-tvrdekapsule/14464/>.
38. Franić T. Primjena antispivotika kod djece i mladih. [Internet]. PLIVAMED.net; 12.12.2018.
[pristupljeno 26.03.2023.] Dostupno na:
<https://www.plivamed.net/aktualno/clanak/14266/Primjena-antipsihotika-u-djece-i-mladih.html>
39. Joseph PD, Craig JC, Caldwell PH. Clinical trials in children. *Br J Clin Pharmacol.*
2015;79(3):357-69
40. Findling RL, Robb A, Nyilas M i sur. A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-
controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. *Am J*
Psychiatry. 2008 ;165(11):1432-41.
41. Biederman J, Mick E, Spencer T i sur. An open-label trial of aripiprazole monotherapy in
children and adolescents with bipolar disorder. *CNS Spectr.* 2007;12(9):683-9.

42. Gibson AP, Crismon ML, Mican LM, Fischer C. Effectiveness and tolerability of aripiprazole in child and adolescent inpatients: a retrospective evaluation. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007;22(2):101-5.
43. Barzman DH, DelBello MP, Kowatch RA i sur. The effectiveness and tolerability of aripiprazole for pediatric bipolar disorders: a retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2004;14(4):593-600.
44. Yang C, Yi Q, Zhang L, Cui H, Mao J. Safety of aripiprazole for tics in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(22):e15816
45. Ichikawa H, Mikami K, Okada T i sur. Aripiprazole in the Treatment of Irritability in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder in Japan: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2017;48(5):796-806.
46. Bernagie C, Danckaerts M, Wampers M, De Hert M. Aripiprazole and Acute Extrapiramidal Symptoms in Children and Adolescents: A Meta-Analysis. *CNS Drugs.* 2016 ;30(9):807-18.
47. Pringsheim T, Hirsch L, Gardner D, Gorman DA. The pharmacological management of oppositional behaviour, conduct problems, and aggression in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, and conduct disorder: a systematic review and meta-analysis. Part 2: antipsychotics and traditional mood stabilizers. *Can J Psychiatry.* 2015;60(2):52-61.
48. Kennedy E, Kumar A, Datta SS. Antipsychotic medication for childhood-onset schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD004027

49. McDougle CJ, Stigler KA, Posey DJ. Treatment of aggression in children and adolescents with autism and conduct disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 Suppl 4:16-25.
50. Eddy CM, Rickards HE, Cavanna AE. Treatment strategies for tics in Tourette syndrome. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011;4(1):25-45.
51. Correll CU, Findling RL, Tocco M, Pikalov A, Deng L, Goldman R. Safety and effectiveness of lurasidone in adolescents with schizophrenia: results of a 2-year, open-label extension study -- CORRIGENDUM. *CNS Spectr*. 2022;27(1):129
52. Arango C, Ng-Mak D, Finn E, et al. Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for adolescent schizophrenia: a systematic literature review and network meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2020;29(9):1195–1205.
53. Singh J, Robb A, Vijapurkar U, Nuamah I, Hough D. A randomized, double-blind study of paliperidone extended-release in treatment of acute schizophrenia in adolescents. *Biol Psychiatry*. 2011;70(12):1179-87.
54. Findling RL, Cavuş I, Pappadopulos E, Vanderburg DG, Schwartz JH, Gundapaneni BK, DelBello MP. Efficacy, long-term safety, and tolerability of ziprasidone in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013;23(8):545-57.
55. Schneider MR, Adler CM, Whitsel R, Weber W, Mills NP, Bitter SM, Eliassen J, Strakowski SM, DelBello MP. The effects of ziprasidone on prefrontal and amygdalar activation in manic youth with bipolar disorder. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2012;49(2):112-20.
56. Greydanus DE, Tullio J. Tourette's disorder in children and adolescents. *Transl Pediatr*. 2020;9(Suppl 1):S94-S103.

57. Chlorpromazine hydrochloride package insert. U: Dailymed [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services [pristupljeno 29.10.2023.] Dostupno na: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=432cd4ca-c728-48ff-beec2485f5e02512>.

58. Ahmed R, Maroney M, Fahim G, Ghin HL, Mathis AS. Evaluation of the use of chlorpromazine for agitation in pediatric patients. *Ment Health Clin.* 2021;11(2):40-44.

59. Olanzapine package insert. U: Dailymed [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services [pristupljeno

05.11.2023.] Dostupno na: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=e8626e68-088d-47ff-bf06-489a778815aa>.

60. Kryzhanovskaya L, Schulz SC, McDougale C i sur. Olanzapine versus placebo in adolescents with schizophrenia: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009;48(1):60-70.

61. Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G, Delbello M, Wozniak J, Kowatch R, Wagner K, Findling R, Lin D, Robertson-Plouch C, Xu W, Dittmann RW, Biederman J. Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. *Am J Psychiatry.* 2007;164(10):1547-56.

62. Quetiapine fumarate package insert. U: Dailymed [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services

[pristupljeno 05.11.2023.] Dostupno na:

<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=874e50ad-5da0-4ac3-9290-79442c91399e>.

63. Findling RL, McKenna K, Earley WR, Stankowski J, Pathak S. Efficacy and safety of quetiapine in adolescents with schizophrenia investigated in a 6-week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2012;22(5):327-42.

64. Pathak S, Findling RL, Earley WR, Acevedo LD, Stankowski J, Delbello MP. Efficacy and safety of quetiapine in children and adolescents with mania associated with bipolar I disorder: a 3-week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(1):e100-9.

65. Thiothixene package insert. U: Dailymed [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services [pristupljeno 08.11.2023.] Dostupno na:

<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=81c40311-7dc4-4332-8920-a39a8466aea6>.

66. Sarkar S, Grover S. Antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Indian J Pharmacol*. 2013;45(5):439-46.

67. Waizer J, Polizos P, Hoffman SP, Engelhardt DM, Margolis RA. A single-blind evaluation of thiothixene with outpatient schizophrenic children. *J Autism Child Schizophr*. 1972;2(4):378-86.

68. Asenapine maleate package insert. U: Dailymed [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services [pristupljeno

14.11.2023.] Dostupno na: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=f5cd9abb-40e3-4cb5-a1b2-40cdba8a1c7e>.

69. Findling RL, Landbloom RL, Szegedi A, Koppenhaver J, Braat S, Zhu Q, Mackle M, Chang K, Mathews M. Asenapine for the Acute Treatment of Pediatric Manic or Mixed Episode of Bipolar I Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54(12):1032-41.

70. Rexulti package insert. U: Dailymed [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services [pristupljeno 14.11.2023.]

Dostupno na: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=2d301358-6291-4ec1-bd87-37b4ad9bd850>.

71. Wang Y, Wang X, Larsen F, Cahill D, Zoubroulis A, Ward C, Kohegyi E, Raoufinia A. Population Pharmacokinetic Analysis of Brexpiprazole to Support its Indication and Dose Selection in Adolescents With Schizophrenia. *J Clin Pharmacol*. 2023;63(11):1290-1299.

72. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(7 Suppl):4S–23S.

73. McClellan J, Kowatch R, Findling RL. Work Group on Quality I Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(1):107–125.

74. Pappadopulos E, Macintyre Ii JC, Crismon ML, Findling RL, Malone RP, Derivan A, Schooler N, Sikich L, Greenhill L, Schur SB, Felton CJ, Kranzler H, Rube DM, Sverd J, Finnerty M, Ketner

S, Siennick SE, Jensen PS. Treatment recommendations for the use of antipsychotics for aggressive youth (TRAAAY). Part II. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42(2):145–161.

75. Steiner H, Remsing L, Work Group on Quality I Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with oppositional defiant disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(1):126–141.

76. Scotto Rosato N, Correll CU, Pappadopulos E, Chait A, Crystal S, Jensen PS, Steering C. Treatment of maladaptive aggression in youth: CERT guidelines II. Treatments and ongoing management. *Pediatrics*. 2012;129(6):1577–1586.

77. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Practice parameter on the use of psychotropic medication in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(9):961–973.

78. American Academy of Child Adolescent Psychiatry. Practice parameter for the use of atypical antipsychotic medications in children and adolescents 2011. [Internet]. [pristupljeno 26.11.2023.]

Dostupno na:

https://www.aacap.org/App_Themes/AACAP/docs/practice_parameters/Atypical_Antipsychotic_Medications_Web.pdf

79. Horn M, Procyshyn RM, Warburton WP, Tregillus V, Cavers B, Davidson J, Panagiotopoulos C. Prescribing second-generation antipsychotic medications: practice guidelines for general practitioners. *B C Med J*. 2012;54(2):75–82.

80. Doey T, Handelman K, Seabrook JA, Steele M. Survey of atypical antipsychotic prescribing by Canadian child psychiatrists and developmental pediatricians for patients aged under 18 years. *Can J Psychiatry*. 2007;52(6):363–368.

81. Honey BL, Ramos L, Brahm NC. Evaluation of monitoring for metabolic effects in children treated with second generation antipsychotics in a pediatric clinic. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2013;18(4):292–297.
82. Cotes RO, de Nesnera A, Kelly M, Orsini K, Xie H, McHugo G, Bartels S, Brunette MF. Antipsychotic cardiometabolic side effect monitoring in a state community mental health system. *Community Ment Health J.* 2015;51(6):685–694.
83. Edelsohn GA, Parthasarathy M, Terhorst L, Karpov IO, Schuster J. Measurement of metabolic monitoring in youth and adult medicaid recipients prescribed antipsychotics. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015;21(9):769–777.
84. Pasha N, Saeed S, Drewek K. Monitoring of physical health parameters for inpatients on a child and adolescent mental health unit receiving regular antipsychotic therapy. *BMJ Qual Improv Rep.* 2015;17;4(1).
85. Rodday AM, Parsons SK, Mankiw C, Correll CU, Robb AS, Zima BT, Saunders TS, Leslie LK. Child and adolescent psychiatrists reported monitoring behaviors for second-generation antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2015;25(4):351–361.
86. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management. [Internet]. [pristupljeno 26.11.2023.] Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg155/chapter/recommendations>.
87. Stutzman, DL, Leiby, LE, Temelie, A, et al. Role of Board-Certified Psychiatric Pharmacists in child and adolescent psychiatry. *J Am Coll Clin Pharm.* 2023; 1-11.

7. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

EKG - elektrokardiogram

EEG - elektroencefalogram

FGA - engl. First generation antipsychotics - antipsihotici prve generacije

SGA - engl. Second generation antipsychotics - antipsihotici druge generacije

TGA - engl. Third generation antipsychotics - antipsihotici treće generacije

NET- noradrenergički transporter

SERT- serotonininski transporter

GABA B- receptor za gamaamino maslačnu kiselinu tipa B

§ AMPA - receptor α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionske kiseline

SŽS - središnji živčani sustav

BAP – bipolarni afektivni poremećaj

FDA – engl. Food and Drug Administration - Agencija za hranu i lijekove

HALMED – Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

RH – Republika Hrvatska

DSM-IV - engl. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.) - Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, 4. izdanje

PANSS - engl. Positive and negative syndrome scale - ljestvica pozitivnih i negativnih psihotičnih simptoma

CARE - engl. Case report - prikaz slučaja

ADHD - engl. Attention deficit hyperactivity disorder - deficit pažnje/hiperaktivni poremećaj

CGI - engl. Clinical global impression scale - opći/cjelokupan klinički dojam

CPRS - engl. Child-parent relationship scale - ljestivca odnosa djeteta - roditelj

ER - engl. Extended release - produljeno oslobađanje

YMRS - engl. Young mania rating scale - skala ocjenjivanja manije kod mladih

RCT - engl. Randomized controlled clinical trials - randomizirano kontrolirano kliničko ispitivanje

TEAE – engl. Treatment - emergent adverse event – štetan događaj nastao tijekom liječenja

SAD – Sjedinjene Američke Države