

# Uloga dugodjelujućih antipsihotika u terapiji shizofrenije

---

Štritof, Katarina

Professional thesis / Završni specijalistički

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:001542>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Katarina Štritof

ULOGA DUGODJELUJUĆIH ANTIPSIHOTIKA  
U TERAPIJI SHIZOFRENIJE

Specijalistički rad

Zagreb, 2021.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Katarina Štritof

ULOGA DUGODJELUJUĆIH ANTIPSIHOTIKA  
U TERAPIJI SHIZOFRENIJE

Specijalistički rad

Zagreb, 2021.

PSS studij: Klinička farmacija

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

Specijalistički rad obranjen je dana 30. rujna 2021. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Sveučilišta u Zagrebu pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof.dr.sc. Lidija Bach Rojecky
2. doc.dr.sc. Miroslav Herceg
3. prof.dr.sc. Vesna Bačić Vrca

Rad ima 67 listova.

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

*Zahvaljujem mentoru doc. dr. sc. Miroslavu Hercegu na susretljivosti i pomoći tijekom izrade ovog  
specijalističkog rada.*

*Također hvala mojoj obitelji na podršci.*

## SAŽETAK

**Cilj ispitivanja:** Cilj ovog rada je pregledno prikazati ulogu dugodjelujućih antipsihotika u terapiji shizofrenije, opisati njihove prednosti i nedostatke u odnosu na oralne oblike antipsihotika, prikazati njihov značaj kod problema neadherencije shizofrenih bolesnika, te se osvrnuti na pitanje politerapije u liječenju shizofrenije. Očekivani doprinos ovog rada je u brizi i pružanju podrške pacijentima sa shizofrenijom i sličnim poremećajima, s kojima se ljekarnici u radu svakodnevno susreću.

**Materijal i metode:** Pretražena je relevantna znanstvena i stručna literatura, psihijatrijski dijagnostički priručnici, suvremene i važeće terapijske smjernice, publikacije stručnih institucija, baza lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode, te drugi raspoloživi izvori. Ključne riječi za pretraživanje baze podataka uključivale su sljedeće pojmove: antipsychotics, long-acting antipsychotics, nonadherence, polytherapy, schizophrenia.

**Rezultati:** Iako je napredak u liječenju shizofrenije značajno smanjio teret bolesti, loša adherencija jedna je od glavnih prepreka u postizanju zadanih terapijskih ciljeva, pa je kontinuitet u liječenju shizofrenije ključan. Na adherenciju u shizofreniji utječe više čimbenika (uvid u bolest, kognitivna oštećenja, politerapija, nuspojave lijekova i mnogi drugi). Dugodjelujući antipsihotici za intramuskularnu primjenu razvijeni su s primarnim ciljem djelovanja na lošu adherenciju. Brojna ispitivanja pokazala su određene prednosti dugodjelujućih antipsihotika u usporedbi s oralnim formulacijama: bolju adherenciju, smanjen rizik za recidiv, smanjen rizik ponovne hospitalizacije i posljedično manje troškove liječenja.

**Zaključak:** Dugodjelujući antipsihotici se zbog različitih razloga propisuju još uvijek u maloj mjeri. S obzirom na dokazane određene prednosti koje posjeduju, postoji potencijal za njihovu veću primjenu.

## SUMMARY

**Objectives:** The aim of this paper is to do a review of the role of long-acting injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia, to describe their advantages and disadvantages over oral forms of antipsychotics, to show their importance in the problem of nonadherence in schizophrenia treatment, and to address polytherapy in schizophrenia. The expected contribution of this work is in the care and support of patients with schizophrenia and similar disorders, which pharmacists encounter on a daily basis.

**Materials and Methods:** Relevant scientific and professional literature, psychiatric diagnostic manuals, contemporary and currently relevant therapeutic guidelines, publications of professional institutions, drug database of the Agency for Medicinal Products and Medical Devices, and other available sources were searched. Database search keywords include the following terms: antipsychotics, long-term antipsychotics, nonadherence, polytherapy, schizophrenia.

**Results:** Although advances in the treatment of schizophrenia have significantly reduced the burden of disease, poor adherence is one of the main obstacles to achieving the set therapeutic goals, and continuity in the treatment of schizophrenia is crucial. Adherence in schizophrenia is affected by several factors (insight, cognitive impairment, polytherapy, side effects, and many others). Long-acting injectable antipsychotics for intramuscular use have been developed with the primary goal of acting on poor adherence. Numerous studies have shown certain advantages of long-acting antipsychotics compared to oral formulations: better adherence, reduced risk of relapse, reduced risk of rehospitalization, and consequently lower treatment costs.

**Conclusion:** Long-acting injectable antipsychotics are still prescribed to a small extent for a variety of reasons. Considering their proven advantages, there is potential for larger use.

# SADRŽAJ

SAŽETAK .....	III
SUMMARY .....	IV
SADRŽAJ .....	V
<b>1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>1</b>
1.1. SHIZOFRENIJA .....	2
1.1.1. Epidemiologija .....	2
1.1.2. Etiologija i patofiziologija .....	3
1.1.3. Klinička slika i dijagnoza .....	5
1.2. LIJEČENJE SHIZOFRENIJE.....	8
1.2.1. Ciljevi i pristup liječenju shizofrenije .....	9
1.2.2. Farmakološko liječenje .....	9
1.2.3. Nefarmakološke mjere .....	11
1.2.4. Ishodi liječenja.....	12
1.2.5. Trenutni koncept liječenja i područja razvoja u liječenju.....	13
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>14</b>
<b>3. MATERIJAL I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI.....</b>	<b>15</b>
3.1. ANTIPSIHOTICI .....	16
3.1.1. Mehanizam djelovanja i klasifikacija .....	16
3.1.2. Nuspojave.....	20
3.1.3. Monoterapija vs politerapija u liječenju shizofrenije .....	24
3.1.4. Nove farmakološke opcije .....	25
3.2. ADHERENCIJA U LIJEČENJU SHIZOFRENIJE .....	25
3.2.1. Adherencija.....	25
3.2.2. Učestalost neadherencije u shizofreniji .....	26
3.2.3. Čimbenici neadherencije u shizofreniji .....	27
3.2.4. Posljedice neadherencije u shizofreniji .....	29
3.2.5. Mjerenje adherencije .....	30
3.2.6. Intervencije za poboljšanje adherencije.....	31
3.3. DUGODJELUJUĆI ANTIPSIHOTICI .....	34
3.3.1. Povijest .....	34
3.3.2. Farmakokinetička svojstva .....	35
3.3.3. Sigurnosni profil.....	36
3.3.4. Dugodjelujući antipsihotici registrirani u Hrvatskoj .....	37
3.3.5. Stavovi pacijenata i liječnika o upotrebi dugodjelujućih antipsihotika .....	42



3.3.6. Prednosti i nedostaci dugodjelujućih antipsihotika .....	44
3.3.7. Smjernice za uporabu dugodjelujućih antipsihotika .....	45
3.3.8. Uporaba u ranoj fazi bolesti i u nasilnih pacijenata .....	46
3.3.9. Ekonomski učinci liječenja dugodjelujućim antipsihoticima .....	47
3.4. ULOGA LJEKARNIKA .....	48
<b>4. RASPRAVA.....</b>	<b>50</b>
<b>5. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>55</b>
<b>6. LITERATURA .....</b>	<b>56</b>
<b>7. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>67</b>

# 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Shizofrenija je teška duševna bolest koja utječe na to kako oboljela osoba misli, osjeća i ponaša se. Oboljeli od shizofrenije imaju smanjeno radno i socijalno funkcioniranje i bolest predstavlja veliki javnozdravstveni problem.

Liječenje shizofrenije praćeno je brojnim izazovima. Antipsihotici koji su temelj liječenja shizofrenije uzrokuju brojne nuspojave, bolest je često praćena lošim uvidom u bolest, odnosno pacijenti nisu svjesni svoje bolesti, te su prisutni brojni komorbiditeti. Navedeni razlozi samo su dio čimbenika koji utječu na lošu adherenciju kod liječenja shizofrenije.

Ispitivanja su pokazala kako je ustrajnost i kontinuitet izrazito bitan kod liječenja shizofrenije. Neadherencija je povezana s lošijim kliničkim ishodima, povećanim rizikom od recidiva, većom stopom hospitalizacije i sveukupno većim troškovima zdravstvenog sustava.

Jedan od načina kako se može utjecati na adherenciju je upotreba dugodjelujućih antipsihotika (engl. *long-acting injectable*, LAI). Oni su razvijeni s ciljem bolje adherencije, a mnoga su ispitivanja pokazala da LAI antipsihotici posjeduju određene prednosti pred oralnim formulacijama antipsihotika.

## 1.1. SHIZOFRENIJA

Shizofrenija je kronični neuropsihijatrijski poremećaj koji karakterizira kombinacija pozitivnih simptoma (npr. halucinacije, sumanutosti, neorganizirane misli ili govor, bizarna ponašanja), negativnih simptoma (nedostatak motivacije, uživanja, socijalne interakcije), kognitivna disfunkcija (koja utječe na pažnju, pamćenje, izvršno funkcioniranje, socijalne interakcije) i motoričke smetnje koje mogu dovesti do narušenog funkcioniranja i lošije kvalitete života (1).

Shizofrenija ima veliki utjecaj na pojedinca i društvo. Više od 50% osoba s dijagnozom shizofrenije ima povremene, ali dugotrajne psihičke probleme, a oko 20% ima kronične simptome i invaliditet. Nezaposlenost je jako visoka, 80–90%, a očekivano trajanje života smanjuje se za 10–20 godina (2-4).

### 1.1.1. Epidemiologija

Shizofrenija predstavlja veliki javnozdravstveni problem s godišnjom stopom incidencije kod odraslih između 0,1 i 0,4 na 1000 stanovnika (5). Procjenjuje se da oko 21 milijun ljudi globalno živi sa shizofrenijom, a ta će brojka nastaviti rasti sa starenjem i rastom stanovništva (6).

Prevalencija poremećaja podjednaka je kod muškaraca i žena, iako se kod muškaraca simptomi javljaju ranije nego kod žena. Muškarci imaju tendenciju doživjeti svoju prvu epizodu u ranim 20-ima, dok žene svoju prvu epizodu obično dožive u kasnim 20-ima ili ranim 30-ima (7). Oboljeli od shizofrenije imaju značajno smanjeno očekivano trajanje života, čak 2-3 puta veću vjerojatnost ranije smrti nego opća populacija (8). Shizofrenija je također povezana je s višim stopama komorbiditeta, a većina suvišnih smrtnih slučajeva posljedica je tjelesnih bolesti, posebno kroničnih, poput kardiovaskularnih, moždanog udara, dijabetesa tipa II, respiratornih bolesti i nekih karcinoma (9), dok neprirodni uzroci smrti koji uključuju i samoubojstvo, čine oko 15% viška smrtnih slučajeva (10). Unatoč niskoj prevalenciji shizofrenije, ona je 2016. godine zauzela 12. mjesto po onesposobljavanju među 310 bolesti i ozljeda na svijetu (11).

Rani nastup bolesti, niske stope remisije i težina invaliditeta koji su povezani sa shizofrenijom doprinose velikom opterećenju društva. Oboljeli imaju značajno smanjeno psihosocijalno funkcioniranje i veća je vjerojatnost da će biti nezaposleni, beskućnici, živjeti u siromaštvu, imati poteškoće brinuti se o sebi te će se morati oslanjati na trajnu potporu obiteljskih njegovatelja i dostupnih usluga mentalnog zdravlja. Najveći teret shizofrenije je u dobnoj skupini od 25 do 54 godine, u kojoj su pojedinci radno aktivni. Sve to dovodi do značajnih ekonomskih deficita zbog smanjene produktivnosti oboljelih i njihovih obitelji, troškova liječenja i značajnih opterećenja za zdravstvene i socijalne sustave (12).

Otpriblike 5-6% oboljelih osoba sa shizofrenijom počini samoubojstvo, a oko 20% pokuša samoubojstvo barem jednom. Rizik suicida je veći kod mlađih oboljelih muškaraca koji uzimaju psihoaktivne tvari, kod prisustva depresivnih simptoma, nezaposlenosti, nakon otpusta iz bolnice i nakon psihotične epizode (13).

### **1.1.2. Etiologija i patofiziologija**

Etiologija shizofrenije je još uvijek nerazjašnjena, ali dokazi upućuju da je ona rezultat kombinacije genetske predispozicije i okolišnih čimbenika (14).

Sve veći broj dokaza pokazuje da negenetski čimbenici rizika, kao što su komplikacije u trudnoći, starija dob oca, traume u djetinjstvu, migracije, socijalna izolacija, život u urbanim sredinama i zlouporaba psihoaktivnih tvari, doprinose bolesti (15). Utvrđena je čvrsta povezanost između traume u djetinjstvu (zlostavljanje, zanemarivanje) i simptoma shizofrenije, i to najtežih oblika pozitivne simptomatologije u odrasloj dobi, posebno halucinacija i afektivnih simptoma (16).

Zlouporaba psihoaktivnih tvari vrlo je raširena u psihotičnih bolesnika i dokazi pokazuju da psihostimulansi poput amfetamina i kokaina mogu izazvati psihozu. Prospektivne epidemiološke studije dosljedno izvještavaju o povezanosti između upotrebe kanabisa i shizofrenije s procijenjenim dvostrukim do trostrukim povećanim rizikom. Međutim, niti jedan od okolišnih čimbenika rizika sam po

sebi nije dovoljan za razvoj shizofrenije. Većina pokazuje umjeren učinak (dvostruko povećanje rizika), a nijedan se ne čini specifičnim za shizofreniju. Različiti sustavi kao što su dopaminergični, glutamatni, neuroinflamatorni / imunološki i u novije vrijeme endokanabinoidni, istraženi su kako bi se razumjeli točni mehanizmi s kojima neki negenetski čimbenici rizika mogu utjecati na rad mozga (15).

Uloga upale i oksidacijskog stresa u shizofreniji u fokusu je mnogih studija, a pokazalo se da su teške infekcije i imunološki poremećaji tijekom života dodatni čimbenik rizika za razvoj shizofrenije (17). Shizofrenija ima dobro utvrđenu genetsku komponentu, koja se može procijeniti pomoću poligenih ocjena rizika za shizofreniju. U metaanalizi studije povezanosti genoma (engl. *genome-wide association study*, GWAS) identificirano je 108 lokusa povezanih sa shizofrenijom (18).

Dokazi potkrijepljeni slikovnim metodama, neuropatološkim i neuropsihološkim studijama pokazuju razlike u većem broju moždanih regija između skupina zdravih pojedinaca i osoba sa shizofrenijom. Postoje razlike u arhitekturi stanica, vezama u bijeloj moždanoj tvari i volumenu sive tvari u različitim moždanim regijama, smanjenje cjelokupnog volumena mozga, te izrazitije smanjenje volumena mozga u starenju kod osoba sa shizofrenijom (13).

Kada je psihoza prisutna u bolesnika sa shizofrenijom, osnovni biološki proces bolesti već traje već dugi niz godina. U vrijeme dijagnoze, pacijenti sa shizofrenijom pokazuju smanjeni srednji intrakranijalni volumen (engl. *intracranial volume*, ICV) u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Budući da je ICV potaknut rastom mozga koji maksimalnu veličinu postiže s približno 13 godina, ovo otkriće sugerira da razvoj mozga u bolesnika sa shizofrenijom zaostaje još prije te dobi (19).

Dopaminska hipoteza o shizofreniji temelj je istraživanja i liječenja shizofrenije. Prevladavajuća biološka teorija shizofrenije naglašava ulogu prekomjerne presinaptičke sinteze dopamina u strijatumu kod pojave pozitivnih simptoma. Amfetaminom inducirana psihoza dovela je do dopaminske hipoteze nastanka shizofrenije, ketaminom inducirana psihoza do glutamatnih hipoteza, a psihoza inducirana kanabisom izazvala je zanimanje za endokanabinoidni sustav koji je također promijenjen u shizofreniji (15,20).

Na temelju brojnih istraživanja, prihvaćeno je da su pozitivni simptomi shizofrenije povezani s hiperdopaminergičnom neurotransmisijom u mozgu, posebno u mezolimbicnom dopaminskom putu, dok negativni simptomi i kognitivni deficiti mogu biti uzrokovani hipodopaminergičkom aktivnošću u mezokortikalnom putu. Modulacija neurotransmisije dopamina je dominantan terapijski pristup, ali nalazi kliničkih i pretkliničkih istraživanja ukazuju da poremećaj regulacije ostalih neurotransmiterskih sustava, kao što su serotonin, glutamat, gama-amino-maslačna kiselina (GABA) i acetilkolin, također doprinose patofiziologiji shizofrenije (21).

### **1.1.3. Klinička slika i dijagnoza**

Shizofrenija je heterogeni klinički sindrom, a karakteristična obilježja uključuju različite kognitivne, bihevioralne i emocionalne disfunkcije. Karakteristične su abnormalnosti u barem jednoj od domena: sumanutosti, halucinacije, dezorganizirano ponašanje (govor), jako dezorganizirano ili abnormalno motoričko ponašanje (uključujući katatoniju) i negativni simptomi (13).

Temeljne značajke psihopatologije shizofrenije su pozitivni simptomi (sumanutosti i halucinacije, tzv. psihotični simptomi gdje dolazi do gubitka kontakta sa stvarnošću), negativni simptomi (poremećena motivacija, smanjenje spontanog govora i socijalno povlačenje) i kognitivna oštećenja. Pozitivni simptomi imaju tendenciju recidiva i remisije, iako neki pacijenti imaju dugotrajne rezidualne psihotične simptome. Negativni i kognitivni simptomi obično su kronični i imaju dugoročne učinke na socijalno funkcioniranje (2).

Dijagnoza shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja postavlja se na temelju simptoma i znakova bolesti prema dijagnostičkim kriterijima u važećoj Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB) Svjetske zdravstvene organizacije i/ili Dijagnostičkom i statističkom priručniku za duševne poremećaje (engl. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, DSM) Američkog psihijatrijskog udruženja. Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze i ispitivanja mentalnog stanja. Ne postoje dijagnostički testovi ili biomarkeri. Diferencijalna dijagnoza uzima u obzir trajanje bolesti, prirodu i obrazac

zlorporabe psihoaktivnih tvari, istovremenu pojavu depresije ili manije, te prisutnost somatskih bolesti (2,22).

Prema MKB-10 klasifikaciji shizofrenija spada u F.20, a razlikuje 9 tipova: paranoidna, hebefrena, katatona, nediferencirana, postshizofrena depresija, rezidualna shizofrenija, shizofrenija simplex, ostale shizofrenije i nespecificirana shizofrenija. Tablica 1 prikazuje dijagnostičke kriterije za shizofreniju prema MKB-10 klasifikaciji (23).

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za shizofreniju prema MKB-10 (23, 24)

MKB-10	<p>A) barem jedan od sljedećih:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ <b>nametanje ili oduzimanje misli/jeka/emitiranje misli;</b></li><li>➤ <b>sumanutost kontrole/utjecaja/pasivnosti</b> (koja se odnosi na: tijelo ili pokrete tijela/specifične misli, akcije ili senzacije/sumanute percepcije;</li><li>➤ <b>halucinatorni glasovi</b> (koji komentiraju bolesnikovo ponašanje/razgovaraju međusobno o bolesniku/ razni oblici halucinatornih glasova koji dolaze iz nekog dijela tijela)</li><li>➤ <b>trajne bizarne sumanutosti</b> koje su nemoguće ili nesukladne bolesnikovoj kulturi i intelektu (nemoguć politički, znanstveni ili religiozni identitet/ nadljudske sposobnosti i moći/ komunikacija sa vanzemaljcima i sl)</li></ul> <p style="text-align: center;">ili</p> <p>B) barem dva od sljedećih:</p> <p><b>perzistentne halucinacije</b> bilo koje vrste kada su praćene prolaznim sumanutostima bez emocionalnog sadržaja, ili perzistentne precijenjene ideje, ili kada su halucinacije trajno prisutne tjednima ili mjesecima;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ <b>disocirano mišljenje</b>, irelevantan i dezorganizirani govor, neologizmi (sklapanje novih riječi bez značenja);</li><li>➤ <b>katatono ponašanje</b> - izrazita zakočenost tijela i održavanje neprirodnog položaja ili izrazita uzbuđenost;</li><li>➤ <b>negativni simptomi</b> u vidu apatije, siromaštva govora, zaravnjenog afekta ili neadekvatnog emocionalnog odgovora koji obično dovode do socijalnog udaljavanja i pada socijalnog funkcioniranja; <b>značajna i trajna promjena ponašanja</b> u smislu gubitka interesa, besciljnosti, zaokupljenost sobom i socijalnog udaljavanja.</li></ul> <p>C) Prisutni većinu vremena barem 1 mjesec</p> <p>D) Poremećaj nije uzrokovan zlorporabom psihoaktivnih tvari ili organskom bolešću mozga</p>
--------	---

Prema DSM-5, dijagnoza uključuje prepoznavanje sklopa znakova i povezanih s narušenim radnim ili socijalnim funkcioniranjem simptoma koji traju barem 6 mjeseci, a najmanje dva od pet simptoma (halucinacije, sumanutosti, dezorganizirani govor, abnormalno motoričko ponašanje i negativni

simptomi) moraju biti prisutna značajan dio vremena tijekom mjesec dana ili duže od kojih barem jedan mora biti prisutnost sumanutih ideja, halucinacija ili disociranog govora. Dijagnostički kriteriji za shizofreniju prikazani su u Tablici 2 (13).

Tablica 2. Dijagnostički kriteriji za shizofreniju prema DSM-5 (13, 24)

DSM-5	<p>A) Barem jedan od sljedećih (barem jedan mora biti 1, 2 ili 3) prisutan barem 1 mjesec: 1. Sumanutosti, 2. Halucinacije, 3. Dezorganizirano ponašanje (govor), 4. Jako dezorganizirano ili abnormalno motoričko ponašanje (uključujući katatoniju), 5. Negativni simptomi .</p> <p>B) Razina funkcioniranja je dugotrajno i značajno ispod razine postignute prije početka bolesti (rad, međuljudski odnosi ili briga o samome sebi) (ili ako je poremećaj započeo u djetinjstvu ili adolescenciji, nemogućnost postizanja očekivane razine međuljudskih, školskih ili radnih dostignuća).</p> <p>C) Znakovi poremećaja javljaju se tijekom barem 6 mjeseci i uključuju najmanje mjesec dana (ili kraće ako su uspješno liječeni) simptome koji zadovoljavaju kriterij A (tj. simptome aktivnog stadija) i može uključivati razdoblja prodromalnih ili rezidualnih simptoma. Tijekom ovih prodromalnih ili rezidualnih razdoblja, znakovi poremećaja mogu se očitovati samo negativnim simptomima ili sa dva ili više simptoma koji su navedeni u kriteriju A, ali u slabijem obliku (npr. čudna uvjerenja, neobična opažajna iskustva).</p> <p>D) Isključenje shizoafektivnog poremećaja i depresivnog ili bipolarnog poremećaja sa psihotičnim obilježjima.</p> <p>E) Isključenje prisutnosti bolesti zbog fizioloških učinaka neke psihoaktivne tvari ili drugog zdravstvenog stanja.</p> <p>F) Ako pacijent ima povijest autističnog spektra ili poremećaje komunikacije iz djetinjstva, dijagnoza shizofrenije može se postaviti u slučaju izraženih zabluda / halucinacija i ako su prisutni drugi potrebni simptomi shizofrenije najmanje 1 mjesec.</p>
-------	---

Ako bolest započne u djetinjstvu ili adolescenciji, ne postiže očekivana razina funkcioniranja osobe. Prodromalni simptomi često su prisutni prije aktivnog stadija, za kojim mogu slijediti rezidualni simptomi s blagim ili supkliničkim halucinacijama ili sumanutostima. Prilikom postavljanja dijagnoze treba se



isključiti mogućnost shizoafektivnog poremećaja i depresivnog ili bipolarnog poremećaja sa psihotičnim obilježjima, te mogućnost prisutnosti bolesti zbog fizioloških učinaka neke psihoaktivne tvari ili drugog zdravstvenog stanja (13).

Psihotični simptomi imaju tendenciju smanjenja tijekom života, vjerojatno zbog pada dopaminske aktivnosti sa starenjem. Negativni simptomi su više povezani s prognozom od pozitivnih i obično su postojaniji. Kognitivni deficiti povezani s bolešću ne mogu se poboljšati tijekom trajanja bolesti. Kognitivne promjene tijekom odrasle dobi poprimaju oblik stabilnih kognitivnih oštećenja i mogu biti prisutni i kad su ostali simptomi u remisiji (13).

Osobe sa psihozom mogu imati nedostatan uvid u ili shvaćanje svoga poremećaja (tj. anozognoziju), koji može biti prisutan tijekom čitavog trajanja bolesti. Nedostatak svjesnosti o bolesti je najčešći prediktor izostanka adherencije u procesu liječenja i prediktor je većeg postotka recidiva bolesti, povećanog broja liječenja bez pristanka, lošijeg psihosocijalnog funkcioniranja, agresivnosti i lošijeg tijeka bolesti (13).

## 1.2. LIJEČENJE SHIZOFRENIJE

Liječenje shizofrenije uključuje farmakološku terapiju i nefarmakološke mjere. Smjernice preporučuju kombinirani pristup liječenju, odnosno psihološke intervencije uz primarno uzimanje lijekova. Danas je dostupno mnogo lijekova za liječenje shizofrenije, međutim mnogi ne postižu terapijske ciljeve zbog problema kao što su adherencija, kognitivna disfunkcija, negativni simptomi, rezidualni pozitivni simptomi i nuspojave. Neaderencija u liječenju shizofrenije predstavlja posebno veliki problem: povećava teret bolesti, pogoršava simptomatologiju i prognozu bolesti, smanjuje kvalitetu života i povećava ekonomske troškove. Iz tih je razloga kontinuitet u liječenju izrazito bitan. Trenutno dostupni antipsihotici za koje se smatra da djeluju prvenstveno modulacijom dopamina, uglavnom djeluju na pozitivne simptome, pa mnogim pacijentima ostaju rezidualni negativni i kognitivni simptomi. Nova

istraživanja i bolje razumijevanje etiologije i patofiziologije shizofrenije bitna su radi razvoja novih lijekova koji bi poboljšali upravljanje shizofrenijom (1).

### **1.2.1. Ciljevi i pristup liječenju shizofrenije**

Ciljevi liječenja shizofrenije su kontrola simptoma, prevencija recidiva i poboljšanje funkcioniranja i kvalitete života (25).

Unatoč intenzivnim i stalnim istraživanjima, ishodi liječenja su često neoptimalni. Prema sustavnom pregledu temeljenom na 50 studija ishoda liječenja, medijan udjela oboljelih od shizofrenije koji su zadovoljili kliničke i socijalne kriterije oporavka bio samo 13,5% (26).

Suvremeni pristup liječenju shizofrenije i psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije naglasak stavlja na ishod bolesti. Prevencija psihičkih i funkcionalnih pogoršanja bolesnika, postizanje simptomatske i funkcionalne remisije i oporavak su u fokusu liječenja, pa je iz tih razloga osobito važno što ranije započeti sa sveobuhvatnim farmakološkim i psihosocijalnim terapijskim intervencijama (22).

### **1.2.2. Farmakološko liječenje**

Danas se teži individualiziranom pristupu u liječenju shizofrenije tako da se odabire antipsihotik prilagođen pojedinom pacijentu kako bi se potencijal za razvoj nuspojava sveo na najmanju mjeru (27).

U slučaju akutne psihotične epizode, terapiju lijekovima treba primijeniti odmah. Brzi početak liječenja lijekovima je vitalan, posebno unutar pet godina nakon prve akutne epizode jer se tada javlja većina promjena u mozgu povezane s bolešću (7).

Dokazi ukazuju da kašnjenje s početkom terapije antipsihoticima može rezultirati doživotnim štetnim posljedicama na psihotične epizode i socijalnu prilagodbu (28).

Psihotični simptomi povlače se uz liječenje antipsihoticima kod većine bolesnika nakon prve epizode (90% u prvih 12 mjeseci liječenja), ali 80% bolesnika koji prekinu liječenje imaju recidiv u sljedećih pet godina. Prema Hrvatskim smjernicama za liječenje shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja preporučuje se terapija održavanja antipsihotikom od najmanje tri godine nakon prve psihotične epizode, a doze lijekova se mogu smanjiti nakon postizanja stabilne remisije na doze održavanja što je najčešće nakon šest mjeseci liječenja (22).

S obzirom na heterogenost simptoma shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja, bitno je uz terapiju antipsihoticima, o kojima će više biti riječi kasnije, intervenirati i s drugim skupinama psihofarmaka koje su navedene u Tablici 3.

*Tablica 3. Skupine psihofarmaka koji se uz antipsihotike primjenjuju u shizofreniji (22)*

Antiepileptici/stabilizatori raspoloženja	Na-valproat, karbamazepin, lamotrigin, topiramat, gabapentin, litij
Benzodiazepini	diazepam, klonazepam, lorazepam, alprazolam, bromazepam, oksazepam, flurazepam, midazolam, nitrazepam
Nebenzodiazepinski anksiolitici	pregabalin, buspiron
Benzodiazepinski agonisti	zolpidem, zoleplon, zopiklon
Inhibitori kolinesteraze	donepezil
Antidepresivi	selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina, parcijalni serotoninski agonisti/inhibitori ponovnog unosa serotonina, inhibitori ponovnog unosa serotonina i noradrenalina, inhibitori ponovnog unosa noradrenalina i dopamine, selektivni inhibitori ponovnog unosa noradrenalina, agomelatin, mirtazapine, serotoninski antagonisti/inhibitori ponovnog unosa
Protuupalni lijekovi	Cox-2 selektivni inhibitori, acetilsalicilna kiselina, minociklin, pregnenolon, N-acetilcistein.

Disfunkcija više neurotransmitterskih sustava u shizofreniji ukazuje na to da lijekovi koji selektivno ciljaju jedan put neurotransmisije, ne mogu zadovoljiti sve terapijske potrebe ovog heterogenog poremećaja. Međutim, uključivanje više farmakoloških ciljeva može dovesti do neželjenih posljedica i loše podnošljivosti (21).

Uz primjenu antipsihotika potrebno je i praćenje laboratorijskih parametara. Koncentracija prolaktina određuje se kada postoji sumnja na hiperprolaktinemiju (amenoreja, poremećaj menstrualnog ciklusa, impotencija, ginekomastija ili galaktoreja). Većina antipsihotika nove generacije (osim ziprasidona i aripiprazola) mogu izazvati metabolički sindrom, pa je potrebno pratiti vrijednosti lipida u krvi, glukoze, te porast tjelesne težine (22).

### 1.2.3. Nefarmakološke mjere

Kako bi se postigli i optimizirali dugoročni ciljevi u liječenju shizofrenije koji uključuju smanjenje simptoma, sprječavanje recidiva i povećanje funkcioniranja kako bi se pacijent mogao ponovno integrirati u zajednicu, potrebne su i nefarmakološke mjere. Nefarmakološke mjere mogu pridonijeti poboljšanju adherencije, čije stope se u shizofreniji kreću, ovisno o izvještaju, u rasponu od 37% do 74% (7).

Uz terapiju antipsihoticima, primjenjuje se obavezna psihoterapija te psihosocijalni terapijski postupci koji uključuju: terapijski savez, psihoedukaciju, terapiju za povećanje adherencije, obiteljsku terapiju, trening socijalnih vještina, radnu rehabilitaciju, art psihoterapiju, kognitivnu bihevioralnu terapiju, kognitivnu remedijaciju, zapošljavanje uz podršku i zdrave stilove življenja. Cilj psihosocijalnih i psihoterapijskih postupaka je poboljšanje psihološkog i socijalnog funkcioniranja osobe, te smanjenje vulnerabilnosti osobe za psihozu. Sveobuhvatno liječenje koje primjenjuje i psihosocijalne metode dovodi do boljih ishoda jer se pokazalo da one pomažu u prevenciji recidiva, poboljšanju stilova sučeljavanja, boljem socijalnom i radnom funkcioniranju i povećanju kapaciteta za samostalno funkcioniranje (29).

Također, primjenjuje se i **elektrokonvulzivna terapija** (EKT) koja pomoću električne struje na području glave, izaziva toničko-kloničke konvulzije, koje imaju snažan učinak na perfuziju i metabolizam pojedinih moždanih regija, povećanje propusnosti krvnomoždane barijere te modulatorni učinak na glutamatnu,

GABA, serotoninisku, dopaminsku i noradrenergičku neurotransmisiju, hormonalnu sekreciju, promjene u ekspresiji brojnih gena te potiču neuroplastičnost i dovode do strukturnih promjena mozga (30).

Primjenjuje se i **duboka stimulacija mozga**, te **transkranijalna magnetska stimulacija** (TMS), neinvazivna stimulacija mozga koja počinje proizvodnjom električne struje u sondi, stvaranjem magnetskoga polja oko sonde i indukcijom električne struje u tkivu mozga oko TMS-sonde koja dovodi do nastanka akcijskog potencijala te drugih promjena u moždanome tkivu, čiji učinci traju određeno vrijeme nakon prekida aplikacije. Zamijećeno je da visoka frekvencija TMS-a dovodi do ublažavanja simptoma u osoba sa shizofrenijom (osobito negativnih), do normalizacije razine prolaktina u bolesnika koji su imali hiperprolaktinemiju kao posljedicu uzimanja antipsihotične terapije i smanjenja slušnih halucinacija (31).

#### 1.2.4. Ishodi liječenja

Ishodi liječenja u shizofreniji mogu biti odgovor, remisija i oporavak. Odgovor se definira kao određeni postotak smanjenja simptoma u odnosu na početnu vrijednost, i obično se mjeri Kratkom psihijatrijskom skalom procjene (engl. *brief psychiatric rating scale*, BPRS ) ili Skalom pozitivnih i negativnih simptoma (engl. *positive and negative syndrome scale*, PANSS). Oporavak je najpoželjniji ishod liječenja, a kako navodi Correll, Liberman i suradnici definirali su ga kao razdoblje od najmanje 2 godine u kojem pacijent održava remisiju simptoma, profesionalno funkcioniranje, neovisan život i socijalne interakcije (najmanje 1 interakcija s nekim izvan obitelji tjedno) (32).

U shizofreniji su identificirani različiti obrasci recidiva. Prema studiji provedenoj u Njemačkoj pacijenti mogu imati jednu epizodu praćenu potpunim oporavkom (procjenjuje se u tom ispitivanju u 22% pacijenata), više epizoda s intervalima bez bolesti (35%), više epizoda sa simptomima između njih, ali bez pogoršanja (8%) ili više epizoda s progresivnim pogoršanjem (35%) (33).

Tijek i ishod shizofrenije pokazuju značajnu varijabilnost među oboljelima. Mali dio pojedinaca doživi samo jednu psihotičnu epizodu, potpuno se oporavi i ostane dobro bez lijekova, međutim, za većinu

oboljelih shizofrenija je kronično stanje. Prognoza za bolesnike sa shizofrenijom je nepredvidiva, a samo 20% bolesnika navodi povoljne ishode liječenja (34, 7).

### **1.2.5. Trenutni koncept liječenja i područja razvoja u liječenju**

Trenutni koncept liječenja shizofrenije je oblikovan biopsihosocijalnim modelom i sastoji se od (35):

1. Biološke terapijske metode antipsihoticima koji djeluju blokadom moždanih dopaminskih receptora i modulirajućim učincima na druge moždane neurotransmiterske sustave.
2. Psihoterapijskih pristupa koji se temelje na istraživanjima specifičnih psiholoških aspekata patofiziologije shizofrenije.
3. Psihosocijalnih tretmana koji se bave aspektima rehabilitacije na radnom mjestu (poput podržanih programa zapošljavanja).

Pet područja razvoja novih načina liječenja shizofrenije prema trenutnim trendovima su (35):

1. Razvoj novih lijekova.
2. Daljnji razvoj psihoterapije za shizofreniju.
3. Nove somatske terapije poput transkranijalne magnetske stimulacije ili duboke stimulacije mozga.
4. Poboljšanje kvalitete zaštite mentalnog zdravlja primjenom smjernica i razvijanjem učinkovitijih modela skrbi.
5. Razvijanje ranih, personaliziranih intervencija.

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog rada je provesti pregled literature koja istražuje ulogu dugodjelujućih antipsihotika za intramuskularnu primjenu u terapiji shizofrenije, kritički razmotriti rezultate istraživanja, opisati prednosti i nedostatke dugodjelujućih antipsihotika u odnosu na oralne oblike antipsihotika, prikazati njihov značaj kod problema neadherencije shizofrenih bolesnika, te se osvrnuti na pitanje politerapije u liječenju shizofrenije. Očekivani doprinos ovog rada je u brizi i pružanju podrške pacijentima sa shizofrenijom i sličnim poremećajima, s kojima se ljekarnici svakodnevno u radu susreću. Uloga ljekarnika kao stručnjaka za lijekove je edukacija o pravilnoj upotrebi propisane terapije, edukacija pacijenata o lijekovima, njihovim mogućim nuspojavama te uočavanje i sprječavanje potencijalnih interakcija.

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

Pretražena je relevantna znanstvena i stručna literatura, psihijatrijski dijagnostički priručnici (DSM-V), suvremene i važeće terapijske smjernice, hrvatske te NICE i APA, publikacije stručnih institucija, baza lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode, te drugi raspoloživi izvori. Ključne riječi za pretraživanje baze podataka (PubMed, Google Scholar) uključivale su sljedeće pojmove: antipsychotics, long-acting antipsychotics, nonadherence, polytherapy, schizophrenia.

Pri proučavanju relevantnih članaka izdvojeni su najvažniji rezultati, rasprave i zaključci.

Pregledom literature utvrđena je važnost kontinuiteta liječenja shizofrenije i koje su posljedice neadherencije, te koja je pritom uloga dugodjelujućih antipsihotika.



### 3.1. ANTIPSIHOTICI

Pojava antipsihotičnih lijekova sredinom 20. stoljeća omogućila je dobru kontrolu pozitivnih simptoma shizofrenije, njihovo uklanjanje ili smanjenje na podnošljivu razinu u do 70% bolesnika. Oralne formulacije antipsihotika omogućile su da se liječenje odvija izvan bolničkih uvjeta, smanjujući time teret bolesti s pacijenta (36,37).

Od otkrića prvog antipsihotika klorpromazina 1952. godine, farmakoterapija postaje temelj za liječenje psihotičnih poremećaja (38).

Antipsihotici su lijekovi prvog izbora za liječenje shizofrenije, shizoafektivnog poremećaja, perzistirajućeg sumanutog poremećaja, akutnog psihotičnog poremećaja, ostalih neorganskih i nespecificiranih psihotičnih poremećaja, organski uvjetovanih psihotičnih poremećaja, psihotične dekompenzacije afektivnih poremećaja, postpartalne psihoze, psihotične dekompenzacije u okviru demencije, psihotičnog poremećaja uvjetovanog psihoaktivnim tvarima, shizotipnog poremećaja i psihotične dekompenzacije kod drugih poremećaja ličnosti (22).

Postojeći antipsihotici imaju značajna ograničenja: učinkoviti su za samo oko polovice pacijenata i djeluju uglavnom na pozitivne simptome, dok negativni i kognitivni ostaju neliječeni. Također, oni uzrokuju ozbiljne neurološke i metaboličke nuspojave. Razlog djelomične učinkovitosti antipsihotika leži u tome što patomehanizam shizofrenije još nije potpuno razjašnjen zbog svoje složenosti i sudjelovanja mnogih molekularnih ciljeva (17).

#### 3.1.1. Mehanizam djelovanja i klasifikacija

Primarni mehanizam djelovanja antipsihotika je blokada dopaminskih D2 receptora. Antipsihotici djeluju i na druge neurotransitorske sustave (serotoninski, histaminski, adrenergički i kolinergički sustav). Posredni učinak ostvaruju na GABA-u (gama-aminomaslačnu kiselinu) i glutamatni sustav, te utječu na ekspresiju brojnih gena (27).

Primarni cilj antipsihotika je blokada dopaminskih D2 receptora u asocijativnom strijatumu. Mogu biti jaki ili slabi antagonisti ili parcijalni agonisti. Blokada D2 receptora nije selektivna, nego je prisutna u svim dopaminskim sinapsama (u motornom strijatumu može uzrokovati ekstrapiramidne simptome (EPS), a u tuberoinfundibularnom putu hiperprolaktinemiju). Dopaminski D1, D2, D3 i D4 receptori također mogu biti blokirani nekim atipičnim antipsihoticima.

Antipsihotici imaju različit afinitet vezanja za D2 receptore, iskazan konstantom inhibicije,  $K_i$  (što je  $K_i$  manji, to je afinitet vezanja za D2 receptore veći (haloperidol ili aripiprazol) i obrnuto (kvetiapin, klozapin)). U Tablici 4 prikazan je afinitet antipsihotika za različite receptore prikazan kao konstanta inhibicije ( $K_i$ ) u nM.

Antipsihotici djeluju i na druge receptore - većina su ligandi za serotoninske receptore, gdje mogu biti antagonisti, parcijalni agonisti ili inverzni agonisti, a modulacijom serotoninskog sustava djeluju na negativne, kognitivne i afektivne simptome, te ublažavaju EPS. U interakciji sa serotoninskim receptorima antipsihotici pokazuju veliku varijabilnost. Antagonizam na 5-HT<sub>2A</sub> receptorima ima modulatorni učinak na dopaminski sustav i dovodi do antipsihotičnog učinka, poboljšanja negativnih simptoma, redukciju EPS-a i smanjenje hiperprolaktinemije. Antipsihotici druge generacije imaju snažan antagonistički učinak na 5-HT<sub>2A</sub> receptorima, a velikim se afinitetom vežu i na 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> i 5-HT<sub>7</sub> receptore. Treća generacija antipsihotika djeluje parcijalnim agonizmom na 5-HT<sub>1A</sub> receptorima i antagonizmom ili parcijalnim agonizmom na D2 receptorima i stoga djeluje na širi spektar simptoma shizofrenije (negativne i kognitivne simptome). Antipsihotici također djeluju antagonistički na H<sub>1</sub> receptore (uzrokujući sedaciju i porast tjelesne težine), blokiraju i muskarinske M<sub>1</sub>-M<sub>4</sub> receptore, adrenergičke  $\alpha_1$ -receptore (djelovanje na pozitivne simptome) i  $\alpha_2$ -receptore (slabljenje negativnih i kognitivnih simptoma). Tablica 5 prikazuje podjelu antipsihotika s obzirom na klinički profil (27,39,40).

Postojeći antipsihotici primarno djeluju postsinaptički na dopaminske D<sub>2/3</sub> receptore, a neuroslikovne tehnike mozga pokazale su da je poremećaj disfunkcije dopaminskog sustava primarno presinaptički. Iz tog razloga, iako donose simptomatsko olakšanje, liječenje antipsihoticima nije etiološko i svaki prekid terapije dovodi do recidiva bolesti (27,41).

Tablica 4. Afinitet antipsihotika za različite receptore prikazan kao konstanta inhibicije ( $K_i$ ) u nM (39)

Antipsihotik	D2	5HT1A	5HT2A	5HT2C	5HT3	5HT6	5HT7	M1	H1	$\alpha_1$	$\alpha_2$
Amisulprid	+++	∅	∅	∅	∅	∅	++	∅	∅	∅	∅
Aripiprazol	++++	+++	+++	++	+	+	++	∅	++	++	∅
Asenapin	+++	+++	++++	++++	∅	++++	++++	∅	+++	+++	+++
Breksipirazol	++++	++++	++++	++	N	++	+++	∅	++	+++	++++
Flufenazin	++++	+	++	+	∅	++	+++	∅	++	+++	∅
Haloperidol	+++	∅	++	∅	∅	∅	∅	∅	∅	++	+
Iloperidon	+++	++	+++	++	∅	++	++	∅	+	++++	++
Kariprazin	++++	+++	++	+	∅	∅	+	∅	++	+	∅
Klorpromazin	+++	+	+++	++	+	++	++	++	+++	++++	+
Klozapin	+	+	++	+++	++	+++	++	+++	+++	+++	+++
Kvetiapin	+	∅	+	+	+	∅	+	+	++	+++	++
Lurasidon	+++	+++	++++	+	∅	NP	++++	∅	∅	++	++
Olanzapin	++	∅	+++	++	++	+++	++	+++	+++	++	+
Paliperidon	+++	+	++++	++	NP	∅	+++	∅	+++	+++	+++
Promazin	+	∅	+++	++	NP	NP	NP	+	++++	+++	+++
Risperidon	+++	+	++++	++	∅	∅	++++	∅	+	+++	+++
Sertindol	++	+++	++++	+++	NP	++++	++	∅	+	+++	+
Sulpirid	+++	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅
Ziprasidon	+++	+++	++++	++++	∅	++	+++	∅	++	++	+

Što je  $K_i$  niža, afinitet je veći: Vrlo visok afinitet (++++),  $K_i < 1$ , Visok afinitet:  $K_i = 1 - < 10$  (+++); Umjereni afinitet:  $K_i = 10 - 100$  (++); Slab afinitet:  $> 100 - 1000$  (+); Vrlo slab:  $K_i > 1000$  (∅), NP: Nema podataka u literaturi

Tablica 5. Podjela antipsihotika s obzirom na klinički profil (27)

Selektivni antagonisti dopamina (sDA)	sulpirid i amisulprid
Snažni blokatori DA-receptora (DA-antagonisti)	haloperidol i flufenazin
Serotoninsko-dopaminski antagonisti (SDA, blokada 5-HT <sub>2</sub> -receptora prevladava nad blokadom DA-receptora)	risperidon, paliperidon
Multireceptorski antagonisti (MARTA)	klozapin, olanzapin, kvetiapin
Dopaminski parcijalni agonisti (DPA)	aripiprazol

Antipsihotici se najčešće dijele s obzirom na vrijeme njihova pojavljivanja i to na tipične (prva generacija) i atipične antipsihotike (druga i treća generacija) (27).

### **Prva generacija antipsihotika**

Tipični antipsihotici (antipsihotici prve generacije (engl. *first generation antipsychotics*, FGA) ili neuroleptici) učinkovito smanjuju pozitivne simptome, ali ograničenja su im ekstrapiramidne motoričke nuspojave, hiperprolaktinemija i kognitivno otupljenje, za što se glavnim razlogom smatra visoka zauzetost dopaminskih D2 receptora (21).

Posjeduju snažan afinitet za dopaminske receptore. Djeluju slabo na negativne simptome, koje nekad mogu i potaknuti. Predstavnicima su klorpromazin, haloperidol, perfenazin, flufenazin, promazin, levomepromazin, ziklopentiksol (27).

### **Druga generacija antipsihotika**

Otkriće klopazina definiralo je novu, drugu generaciju antipsihotičnih lijekova (engl. *second generation antipsychotics*, SGA), koji se nazivaju i atipični antipsihotici. Pojava atipičnih antipsihotika omogućila je liječenje shizofrenije s većom učinkovitošću i manje nuspojave u usporedbi s tipičnim antipsihoticima. Atipični antipsihotici pokazuju minimalnu sklonost induciranju ekstrapiramidnih simptoma u terapijskim dozama, niži rizik za nastanak hiperprolaktinemije i veću učinkovitost u upravljanju pozitivnim i negativnim simptomima. Smatra se da je antagonizam serotoninskih 5-HT<sub>2A</sub> receptora u kombinaciji s antagonizmom D2 receptora glavni mehanizam djelovanja SGA. Klozapin, olanzapin, kvetiapin, asenapin, zotepin, risperidon, paliperidon, ziprasidon, iloperidon, lurasidon i sertindol, antipsihotici su druge generacije (21,42).

### **Treća generacija antipsihotika**

Antipsihotici s djelomičnim agonističkim učincima na D2 receptore, kao što su aripiprazol, breksiprazol i kariprazin, pripadaju skupini antipsihotika treće generacije i također se smatraju atipičnim antipsihoticima. Presinaptički djelomični agonizam na D2 receptorima omogućio je daljnje smanjenje EPS-a i hiperprolaktinemije, ali postsinaptički djelomični agonizam na D2 receptorima povezan je s relativno visokom razinom akatizije, a pokazalo se u novije vrijeme i s nekontroliranim patološkim

nagonima za kockanjem, kompulzivnim prejedanjem, kupovanjem i povećanim seksualnim porivom (21).

Sulpirid i amisulprid odstupaju od ove podjele - sulpirid je otkriven kao tipični, a amisulprid kao atipični antipsihotik, i oni pri određenim dozama imaju svojstva parcijalnih agonista (27).

Antipsihotici su heterogena skupina lijekova različitih mehanizama djelovanja i kliničkih učinaka, a i sama shizofenija je heterogeni poremećaj, pa se odluka o izboru antipsihotika donosi na temelju mehanizma djelovanja, profila nuspojava, faze bolesti i kliničke slike. Antipsihotici nove generacije su terapija prvog izbora radi šireg spektra mehanizama djelovanja i bolje podnošljivosti (22).

Općenito se smatra da trenutno dostupni antipsihotici pokazuju ekvivalenciju u pogledu djelotvornosti, osim klopazina koji je iznimka s obzirom na čvrste dokaze o superiornoj djelotvornosti kod bolesnika sa shizofrenijom koji nisu reagirali na 2 ili više prethodno primijenjena antipsihotika (shizofrenija rezistentna na liječenje). Klopazin je lijek treće linije zbog rizika od ozbiljnih nuspojava, odnosno zbog 0,9% rizika od agranulocitoze (40,43).

### **3.1.2. Nuspojave**

Antipsihotici se moraju uzimati dugotrajno, a nuspojave smanjuju subjektivnu dobrobit i adherenciju, te negativno utječu na ishode liječenja. Nuspojave dijelom ovise o različitim farmakodinamičkim profilima lijekova. Općenito, nuspojave povezane s FGA uključuju neuromotorne poremećaje, povišenje prolaktina, mogućnost pogoršanja negativnih simptoma, socijalnog povlačenja i kognitivne disfunkcije. Iako su FGA i SGA jednako učinkoviti u liječenju pozitivnih simptoma, negativni i kognitivni simptomi mogu biti pogoršani primjenom FGA (43,44).

Slikovne studije pozitronske emisijske tomografije (PET) pokazale su da je klinički antipsihotični odgovor povezan s najmanje 65% popunjenosti strijatalnih D2 receptora dopamina, dok 50-73% popunjenosti može biti povezano s hiperprolaktinemijom, a preko 80% zauzetosti povezano je s ekstrapiramidnim

učincima. Iz tog je razloga teško postići antipsihotičku učinkovitost bez popratnih motoričkih poremećaja i hiperprolaktinemije (21).

Iako su SGA smanjili rizik za nastanak EPS u usporedbi s FGA, mnogi su povezani s visokim stopama akatizije. Nuspojave antipsihotika druge generacije (SGA) povezuju se s neselektivnim interakcijama ovih lijekova s receptorima koji nisu povezani s antipsihotičkim učinkom (serotoninskim 5-HT<sub>2C</sub>, histaminskim H<sub>1</sub>,  $\alpha$ -adrenergičnim i muskarinskim receptorima) i dovode do nuspojava kao što su prekomjerno debljanje, dijabetes tipa II, kognitivna oštećenja, sedacija, zamagljen vid, ortostatska hipotenzija, zatvor, vrtoglavica i gubitak kontrole nad mokraćnim mjehurom. Na primjer, meta-analize pokazuju snažnu korelaciju između rizika od debljanja i afiniteta za H<sub>1</sub> receptor. Risperidon i klozapin, koji uzrokuju značajno povećanje tjelesne težine, pokazuju visok afinitet vezanja za H<sub>1</sub> histaminski receptor i 5-HT<sub>2C</sub> serotoninski receptor. Umjereni afinitet vezanja aripirazola za H<sub>1</sub> histaminski receptor u skladu je s aripirazolom koji pokazuje minimalno kratkotrajno debljanje (21).

Glavne manifestacije **estrapiramidnih simptoma** uključuju (45):

- **distonije** (nehotične kontrakcije mišićnih skupina, što dovodi do uvijanja, trajnih i ponavljajućih pokreta ili abnormalnih položaja, najčešće u glavi, licu i vratu, što može biti vrlo bolno),
- **akatiziju** (osjećaj nemira i napetosti koji oboljelog obično prisiljava na gotovo konstantno kretanje, izazivajući disforiju, pa čak i samoubojstvo) i
- **parkinsonizam** (niz simptoma koji nalikuju Parkinsonovoj bolesti, poput bradikinezije, ukočenosti i tremora).

**Tardivna diskinezija (TD)** je jedna od najtežih komplikacija antipsihotika (ritmični nevoljni pokreti jezika, lica, usta ili čeljusti), a simptomi mogu biti trajni. Tipično se razvija nakon više mjeseci ili godina izlaganja antipsihotiku. Pojava ekstrapiramidnih simptoma predstavlja faktor rizika za razvoj TD. Ako se pojave znakovi i simptomi TD, mora se razmotriti prekid primjene svih antipsihotika (45-47).

**Hiperprolaktinemija.** Povećano oslobađanje prolaktina može dovesti do niza nuspojava: spolne disfunkcije, anovulacije, galaktoreje i ginekomastije. Dugotrajna hiperprolaktinemija također je povezana sa smanjenom mineralnom gustoćom kostiju i osteoporozom (45).

**Neuroleptički maligni sindrom** je jedan od najopasnijih štetnih učinaka antipsihotika. Obilježja su hipertermija, generalizirana ukočenost mišića, nestabilnost autonomnog živčanog sustava, promjene svijesti i povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u serumu. Odmah se mora prekinuti liječenje antipsihotikom te uvesti odgovarajuća potporna terapija i pažljivo praćenje. Smrtnost je procijenjena na oko 5%. Farmakološki faktori rizika uključuju antipsihotičnu politerapiju, antipsihotike visoke potencije, parenteralnu primjenu, brzo povećanje doze, uporabu aripiprazola, litija i benzodiazepina (45,46).

**Agranulocitoza** se povezuje s primjenom klopazina. Praćenje broja granulocita mora se vršiti cijelo vrijeme liječenja klopazinom (45,48).

Neke od nuspojava koje se mogu javiti primjenom antipsihotika su i (45):

- **Sijaloreja**, koja se najčešće opaža u bolesnika liječenih klopazinom (moguće više od 90% bolesnika). Smatra se da je povezana s djelovanjem na muskarinske i adrenergičke receptore u slinovnicama.
- **Seksualna disfunkcija.**
- **Ortostatska hipotenzija** – rizik kod svih antipsihotika. Smatra se da je mehanizam blokada  $\alpha$ 1-adrenoceptora i antikolinergičkih učinaka.
- **Iznenadna srčana smrt.**
- **Produljenje QT intervala.**
- **Ovisnosti o ponašanju / poremećaji kontrole impulsa** – npr. aripiprazol.
- **Miokarditis** - rijedak, ali važan rizik kod liječenja klopazinom.
- **Antikolinergičke nuspojave** (suha usta, zatvor, zamagljen vid).

Tablica 6 prikazuje kliničke učinke i potencijalne štetne učinke povezane s mehanizmom djelovanja antipsihotika.

Tablica 6. Potencijalni klinički učinci i nuspojave povezane s mehanizmom djelovanja antipsihotika (49)

Mehanizam djelovanja	Klinički učinak	Mogući štetni učinci
D <sub>2</sub> antagonizam	↓ Pozitivni simptomi	Ekstrapiramidni simptomi (EPS) ↓ Negativni simptomi, ↑ Kognitivni simptomi ↑ Pospanost
D <sub>2</sub> parcijalni agonizam	↓ Pozitivni simptomi, ↓ Negativni simptomi, ↓ Kognitivni simptomi	Mali ili bez rizika za EPS Bihevioralna aktivacija
D <sub>3</sub> antagonizam		↑ Endokrina disfunkcija, ↑ Tjelesna težina ↑ Seksualna disfunkcija
5-HT <sub>2A</sub> antagonizam	↓ Negativni simptomi	↓ EPS ↓ Hiperprolaktinemija
5-HT <sub>1A</sub> parcijalni agonizam	↓ Negativni simptomi, ↓ Kognitivni simptomi, ↓ Anksiozni simptomi ↓ Depresivni simptomi	↓ EPS ↓ Hiperprolaktinemija
5-HT <sub>2C</sub> antagonizam		↑ Tjelesna težina, ↑ Appetit
M <sub>1</sub> antagonizam	↓ EPS	↑ Antikolinergički simptomi, npr suha usta, konstipacija, tahikardija ↑ Pospanost, ↑ Kognitivno oštećenje
M <sub>1</sub> agonizam	↓ Psihitični simptomi ↓ Kognitivni simptomi	
M <sub>3</sub> antagonizam		↑ Dijabetes melitus tip II ↑ Hiperqlikemijski hiperosmolarni sindrom ↑ Dijabetička ketoacidoza
H <sub>1</sub> antagonizam		↑ Tjelesna težina, ↑ Pospanost ↑ Hipotenzija
α <sub>1</sub> -antagonizam		↑ Vrtoglavica, ↑ Pospanost ↑ Tahikardija, ↓ Krvni tlak ↑ Ortostatska hipotenzija
α <sub>2</sub> -antagonizam	↓ Depresivni simptomi	↑ Anksioznost, ↑ Tahikardija ↑ Tremor, ↑ Dilatacija zjenica ↑ Znojenje
β-antagonizam		↑ Ortostatska hipotenzija ↑ Sedacija ↑ Seksualna disfunkcija
Glutamatna modulacija	↓ Pozitivni simptomi, ↓ Negativni simptomi, ↓ Kognitivni simptomi ↓ Progresija bolesti	



### 3.1.3. Monoterapija vs politerapija u liječenju shizofrenije

Bez obzira na brojne razvijene antipsihotike koji se koriste u liječenju shizofrenije, klinički ishodi su često nezadovoljavajući. Monoterapija antipsihotikom zlatni je standard za liječenje shizofrenije, međutim empirijski 10 do 60% oboljelih od shizofrenije slabo ili samo djelomično reagira na monoterapiju antipsihotikom u stvarnoj praksi. Na temelju randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja i velikih praktičnih kliničkih ispitivanja približno 20 do 40% bolesnika sa shizofrenijom ne reagira na monoterapiju antipsihotikom. S obzirom na neadekvatnu učinkovitost monoterapije, često se i uglavnom koriste kombinacije antipsihotika radi boljeg učinka prvenstveno na pozitivne, ali i /ili na negativne simptome. Antipsihotici u kombinaciji se također koriste za liječenje i usmjeravanje na specifične komorbidne simptome poput anksioznosti, kognitivne disfunkcije, impulzivnog/agresivnog ponašanja, poremećaja spavanja itd (50).

Prema Hrvatskim smjernicama za liječenje shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja (22), kombinacija antipsihotika koristi se iznimno, u skladu sa specifičnostima kliničke slike, uz oprez i praćenje nuspojava, te se teži monoterapiji kad god je to moguće. Nakon uvođenja kombinacije antipsihotika i postizanja stabilizacije stanja potrebno je razmotriti mogućnost postupne redukcije i povratka na monoterapiju.

Međutim, kohortna studija na 62 250 osoba oboljelih od shizofrenije s praćenjem do 20 godina pokazala je da je antipsihotična politerapija općenito povezana s nešto nižim rizikom od rehospitalizacije u usporedbi s monoterapijom. Kombinacija klopazina i aripiprazola pokazala je najbolji ishod, s 14% do 23% manjim rizikom od rehospitalizacije nego sam klopazin koji predstavlja monoterapiju povezanu s najboljim ishodima (51).

Monoterapija se preporučuje i zbog jednostavnosti, manje štetnih učinaka, manjeg rizika od interakcija i lakše procjene odgovora na liječenje. Iako je ovo pitanje skromno istraženo, preporučuje se što jednostavniji raspored liječenja, zbog mogućih kognitivnih oštećenja bolesnika sa shizofrenijom koji bi mogli narušiti pamćenje i pravilno uzimanje lijekova (52).

### 3.1.4. Nove farmakološke opcije

Razumijevanje etiologije i patogeneze shizofrenije i razvijanje novih učinkovitijih i prihvatljivijih lijekova predstavlja veliki izazov, međutim, posljednje desetljeće zabilježilo je značajan napredak u primjeni genomike, epidemiologije i neuroznanosti u liječenju shizofrenije (2).

Trenutni antipsihotici uglavnom ciljaju moždane dopaminske D2 receptore, ali razvijaju se novi lijekovi koji djeluju preko glutamatnih receptora, transportera glicina ili  $\alpha$ 7-nikotinskog receptora acetilkolina. Osim halucinacija i zabluda, novi terapijski ciljevi bit će i negativni simptomi poput avolucije i anhedonije, te kognitivni simptomi, poput oštećenja radne memorije. Važan aspekt predstavlja smanjenje nuspojava koje trenutni antipsihotici uzrokuju i koji dovode do diskinezija, srčanih aritmija ili metaboličkog sindroma, što je često ograničavajuć čimbenik postojećih antipsihotika. Drugi važan aspekt je taj što farmaceutske tvrtke smanjuju ulaganja u razvoj antipsihotičkih lijekova, jer je njihov razvoj složen, dugotrajan i skup. Uvjerljivi dokazi etiopatogeneze shizofrenije bili bi jedan od načina prevladavanja ovog izazova (35).

## 3.2. ADHERENCIJA U LIJEČENJU SHIZOFRENIJE

### 3.2.1. Adherencija

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji adherencija podrazumijeva mjeru u kojoj se ponašanje osobe (uzimanje lijekova, držanje dijete, i / ili izvršavanje promjena životnog stila), podudara s preporukama dogovorenim s liječnikom. Takva definicija podrazumijeva pacijentov pristanak na preporuke i čini pacijenta aktivnim sudionikom u odnosu sa zdravstvenim radnicima u brizi za vlastito zdravlje (53).

Neaderencija je složen fenomen sa širokim rasponom obrazaca ponašanja: pacijent može uzimati manje ili veće doze lijeka od propisanih, slijediti raspored uzimanja lijekova koji nije propisan, uopće ne

uzimati lijek ili odbiti dolaziti na redovne posjete liječniku ili biti primljen u bolnicu. Obrazac ponašanja se može mijenjati u različitim fazama bolesti (52).

Unatoč napretku u liječenju, shizofrenija ostaje jedan od najviše onesposobljavajućih poremećaja. Uz djelomični odgovor i dugotrajno liječenje, recidivi doprinose morbiditetu i smrtnosti povezanim sa shizofrenijom (54).

Dio pacijenata pokazuje mali klinički odgovor unatoč liječenju s više različitih antipsihotičnih lijekova, što sugerira da je terapijska pomoć često izazovna i s nepotpunim i nezadovoljavajućim rezultatima. Terapijski neuspjeh može biti posljedica različitih čimbenika, ne samo rezistencije na liječenje, prikladnosti režima lijekova i podnošljivosti lijekova, već i adherencije (55,56).

Iako se ona javlja kod svih kroničnih bolesti, neadherencija u shizofreniji je čak veća nego u drugim bolestima i predstavlja poseban izazov zbog povezanosti bolesti sa društvenom izolacijom, stigmom te čestom istovremenom zlouporabom psihoaktivnih tvari. Dodatan nepovoljan učinak na adherenciju imaju simptomi bolesti, nedostatak uvida oboljele osobe u bolest, depresija i kognitivna oštećenja (34, 57).

### **3.2.2. Učestalost neadherencije u shizofreniji**

Kako navodi Kikkert, istraživanjem Parkesa i suradnika, te Rentona i suradnika prije pola stoljeća ustanovljeno je da 45% bolesnika sa shizofrenijom nije uzimalo lijekove prema uputama. Više studija pokazalo je da je razina neadherencije i danas otprilike ista. Sustavnim pregledima utvrđena je prosječna prevalencija neadherencije između 40% i 55%, te unatoč naporima u razvoju intervencija za bolju adherenciju i novim lijekovima, adherencija se u pola stoljeća nije uspjela poboljšati (58).

Haddad i Brain navode da na temelju sustavnog pregleda 39 studija prosječna stopa neadherencije u shizofreniji iznosi 41%, a kada se analiza ograniči na pet metodološki najrigoroznijih studija, koje su

definirale adherenciju kao uzimanje lijekova najmanje 75% vremena, stopa neadherencije je povećana na 50% (34).

Problemi s adherencijom otežavaju liječnicima kliničko vođenje i mogući su problemi u razlikovanju loše adherencije od lošeg odgovora na liječenje. Petnaestogodišnje belgijsko populacijsko istraživanje izvijestilo je da je većina pacijenata liječenih antipsihoticima uzimala propisane lijekove kratko vrijeme (81,8% propisanih antipsihotika primjenjivano je najviše 3 mjeseca), što ukazuje da značajan dio pacijenata s psihozom nije odgovarajuće ili nije uopće liječen (55).

### **3.2.3. Čimbenici neadherencije u shizofreniji**

Neadherencija je rezultat više čimbenika. Postoje određena neslaganja oko toga koji sve čimbenici utječu na adherenciju, što može biti posljedica različitih metodologija, uzoraka studija i individualnih razlika. Međutim, većina recenzenata slaže se da neki čimbenici kao što je zlouporaba psihoaktivnih tvari, stopa pozitivnih simptoma, neorganiziranost i težina simptoma, imaju veći utjecaj (58).

U Tablici 7 navedeni su ključni čimbenici neadherencije u shizofreniji.

Tablica 7. Ključni čimbenici neadherencije u shizofreniji (34, 59)

Bolest	Uvid u bolest Kognitivna oštećenja Pozitivni i negativni simptomi Depresija Zlouporaba psihoaktivnih tvari Komorbiditeti
Lijek	Djelotvornost terapije Nuspojave Formulacija lijeka Financijski trošak za pacijenta Politerapija i složenost terapijske sheme Prethodno iskustvo s lijekom
Pacijent	Prethodno iskustvo s adherencijom Stavovi prema liječenju i bolesti Dob Osobni kapaciteti Socioekonomski status Etička pripadnost
Njegovatelji	Stavovi prema liječenju i bolesti Mogućnost nadziranja/podsjećanja na uzimanje lijeka Stigma Potpora obitelji
Liječnici / Zdravstvena usluga	Terapijski savez Komunikacija Dostupnost skrbi Kontinuitet skrbi Stavovi liječnika prema medikaciji Komunikacija među službama zdravstvene skrbi

Prema Haddadu i suradnicima, čimbenici koji utječu na adherenciju su pacijent, liječnik, bolest, lijekovi, okruženje i zdravstvena usluga (34).

Neadherencija ovisi o znanju pacijenta, stava prema bolesti i lijekovima, kao i prošlih iskustava s bolešću i njenim liječenjem. Rizici i koristi od liječenja koje pacijent uviđa (tj. uvid u bolest) igraju glavnu ulogu u adherenciji. Osim toga, nedostatak sustava podrške i fragmentirana zdravstvena zaštita također pridonose neadherenciji (25).

55% bolesnika nakon psihotične epizode prate razdoblja remisije u kojima psihotični simptomi izostaju. Neki od tih pacijenata su u djelomičnoj remisiji i imaju negativne simptome, anksioznost ili depresiju (60).

Budući da antipsihotici primarno utječu na pozitivne simptome, neadherencija tijekom razdoblja remisije može imati malo (ili uopće ne imati) izravnih posljedica na dobrobit bolesnika. Ovaj koncept je demonstrirala studija od 65 bolesnika sa shizofrenijom u remisiji. U tom je istraživanju vođeni prekid uzimanja antipsihotičnih lijekova nakon prve psihotične epizode bio uspješan kod 22% pacijenata u prosječnom razdoblju praćenja od 13,2 mjeseca. U 32% bolesnika liječenje je bilo prekinuto u prosjeku 5,0 mjeseci, nakon čega je lijek ponovno uveden zbog recidiva ili blagih ponavljajućih simptoma, dok prekid liječenja nije bio izvediv u 46% bolesnika zbog pogoršanja simptoma tijekom snižavanja doze. Rezultati su pokazali da je 54% pacijenata moglo biti potpuno neadherentno, bez zamjetnih posljedica nekoliko mjeseci do više od 1 godine (58).

#### **3.2.4. Posljedice neadherencije u shizofreniji**

Neadherencija u liječenju shizofrenije dovodi do slabijih ishoda liječenja, odnosno većeg rizika od recidiva, smanjene kvalitete života i povećanih ekonomskih troškova (61).

Djelomična adherencija (<80%) izravno je povezana s rizikom od hospitalizacije, a neuzimanje terapije oralnih antipsihotika od 1-10 dana povećava izgleda za hospitalizaciju (62).

Neadherencija je povezana s pet puta većim rizikom od recidiva (63).

Neadherencija je značajno povezana s lošijim kliničkim ishodom, odnosno većim rizikom od hospitalizacije, duljim trajanjem hospitalizacije i veći rizikom od samoubojstva (55).

Neadherencija u shizofreniji može dovesti do recidiva kod pacijenata u remisiji i trajnih simptoma kod onih s postojećim simptomima, a oba scenarija mogu uzrokovati višestruke troškove i za pacijenta i za zdravstveni sustav (34).

Troškovi neadherencije prikazani su u trogodišnjem, prospektivnom, opservacijskom istraživanju shizofrenije u SAD-u u kojem se adherencija određivala iz samoprocjene od strane pacijenta i omjera posjedovanja lijekova (engl. *medication possession ratio*, MPR). Podaci o rezultatima prikupljeni su pregledom medicinske dokumentacije i provođenjem strukturiranih razgovora sa sudionicima. Neadherencija je povezana s većom stopom psihijatrijske hospitalizacije, korištenjem hitnih psihijatrijskih usluga, uhićenjem, nasiljem, zlouporabom psihoaktivnih tvari, lošim mentalnim funkcioniranjem, lošijim životnim zadovoljstvom i problemima povezanim s alkoholom. Neadherencija u prvoj godini predviđala je znatno lošije ishode u sljedeće 2 godine (34).

Trogodišnje, prospektivno, opservacijsko, europsko istraživanje ambulantnih bolesnika sa shizofrenijom pokazalo je da je neadherencija značajno povezana s povećanim rizikom od recidiva, hospitalizacije i pokušaja samoubojstva. Povezanost između neadherencije u antipsihotičkoj terapiji i povećane stope samoozljeđivanja i samoubojstva zabilježena je u više studija (34).

### 3.2.5. Mjerenje adherencije

Postoji nekoliko metoda mjerenja adherencije, od kojih svaka ima svoja ograničenja. Samoprocjene pacijenata i procjene kliničara o adherenciji pokazale su se nepouzdanima i nadopunjuju se sve češće izravnijim ili objektivnijim mjerama, kao što su stope realizacije recepata u ljekarnama, broj tableta (pacijenti donose tablete liječniku na prebrojavanje ili se vrše kućni posjeti radi brojanja tableta) i elektroničko praćenje (64).

Odabir mjerenja adherencije je dugogodišnji metodološki problem. Mjerenje adherencije može se klasificirati kao (55):

- Objektivno: brojanje tableta, elektronički nadzor, razina antipsihotika u serumu ili plazmi, stopa realizacije recepata
- Subjektivno: samoprocjena pacijenta, procjena kliničara.

Međutim, čak ni mjerenje koncentracije antipsihotika u krvi kao dio terapijskog praćenja lijekova ne bilježi na odgovarajući način djelomičnu ili povremenu neadherenciju (65).

Liječenje pacijenta dugodjelujućim antipsihotikom, s druge strane, označava početak neadherencije u trenutku kada se pacijent ne vrati na dogovorenu aplikaciju injekcije (32).

Pacijenti također mogu prikrivati svoju neadherenciju što dovodi do neuspjeha u liječenju, odnosno može dovesti do pogrešne pretpostavke otpornosti na liječenje, pa kliničari mogu pogrešno pripisati recidiv nedostatku učinkovitosti lijekova i zamijeniti antipsihotike ili uvesti politerapiju u slučajevima kad bi bilo prikladnije intervenirati u poboljšanje adherencije i održavati monoterapiju. Ovaj se problem često može riješiti nadzorom davanja lijekova pomoću brzo otapajućih formulacija ili dugodjelujućih formulacija, što kliničaru omogućuje da sa sigurnošću zna da li je adherencija imala ulogu u recidivu (66,64).

### **3.2.6. Intervencije za poboljšanje adherencije**

Većina studija pokazuje da je adherencija bolja ako pacijenti imaju uvid u svoju bolest, pozitivan stav prema lijekovima i uvjerenje ili iskustvo da su lijekovi učinkoviti. Bitno je za poboljšanje adherencije zajedničko donošenje odluka o terapiji, redovita procjena adherencije, pojednostavljenje režima uzimanja lijekova, provjera učinkovitosti liječenja i upravljanje nuspojavama te promicanje pozitivnog terapijskog odnosa i dobre komunikacije između liječnika i pacijenta. Pacijenti koji ne dobivaju podršku od svoje rodbine, koji žive sami i koji nemaju nadzirani unos lijekova uglavnom su neadherentniji (67, 34, 58).

U Tablici 8 prikazane su intervencije za poboljšanje adherencije prema Haddadu i suradnicima (34), a dijele se na psihosocijalne intervencije, dugodjelujuće antipsihotike, elektroničke podsjetnike, intervencije u uslugu i financijske poticaje.



Tablica 8. Intervencije za poboljšanje adherencije (34)

Psihosocijalne intervencije: <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Psihoedukacija (poboljšava pacijentovo znanje i razumijevanje poremećaja)</li><li>➤ Intervencije u ponašanju (obuhvaćaju izgradnju vještina, vježbanje aktivnosti, modeliranje ponašanja i strategije jačanja)</li><li>➤ Motivacijsko intervjuiranje (direktivni stil savjetovanja usmjeren na pacijenta koji izaziva promjene u ponašanju pomažući pacijentima da istraže i razriješe ambivalentnost)</li><li>➤ Kognitivni pristup (obuhvaća neurokognitivnu sanaciju i tradicionalne kognitivne modele modifikacije)</li></ul>
Dugodjelujući antipsihotici
Elektronički podsjetnici, npr. upotreba mobilne tehnologije (korisni su kod nenamjerne neadherencije)
Intervencije u uslugu (npr. veća dostupnost liječnika ili manji financijski trošak za pacijenta)
Financijski poticaji

Antipsihotici s dugotrajnim djelovanjem olakšavaju adherenciju smanjenjem učestalosti doziranja, nudeći pouzdanu isporuku lijekova, stabilnu farmakokinetiku i omogućujući redovito praćenje primjene doze (62).

U sustavnom pregledu literature (68) koji se bavi pitanjem adherencije s antipsihotičkom terapijom, čimbenici koji utječu na adherenciju podijeljeni su na nepromjenjive i promjenjive. Kao najvažniji čimbenici su se pokazali oni koji se tiču pacijenta i oni koji se tiču lijekova. U nepromjenjive čimbenike ubraja se mlada dob. Adolescenti mogu biti manje tolerantni prema nuspojavama (kao što su seksualna disfunkcija ili sedacija), zabrinutiji zbog stigme bolesti, mogu biti impulzivniji i nestrpljiviji ako je liječenje složeno ili se simptomi dovoljno brzo ne poboljšavaju, što sve može dovesti do prekida liječenja. Na promjenjive čimbenike adherencije kao što su svijest o vlastitom stanju i znanje o dobrobitima primjene lijekova se može djelovati psihoedukacijom, kojom se pacijente educira o njihovoj bolesti, lijekovima, nuspojavama i prevenciji recidiva.

Veliki doprinos u poboljšanju adherencije ima kognitivno-bihevioralna terapija (KBT) - model psihoterapijske intervencije usmjeren na razumijevanje percepcije pacijenta o njihovim problemima i liječenju. Utvrđeno je da KBT poboljšava adherenciju i upravljanje simptomima te poboljšava uvid u bolest kod obojelih od shizofrenije (69).

Psihoedukacija se može proširiti i na bolesnikovu obitelj jer je tada liječenje učinkovitije u smislu smanjenja stope recidiva i simptoma bolesti. Također je važan terapijski savez, pristupačni kliničari, kontinuirana skrb koju pruža jedan zdravstveni tim, te češći i/ili dulji posjeti liječniku. U promjenjive čimbenike svrstava se i zloupotreba psihoaktivnih tvari koja je u izravnoj vezi s neadherencijom (68, 34).

Dokazi pokazuju da ukoliko se koriste isključivo didaktičke psihoedukacijske intervencije za poboljšanje adherencije, one su najmanje učinkovite (34).

Strategije za poboljšanje adherencije mogu smanjiti troškove i adherencija se treba sustavnije rješavati u kliničkoj praksi, s obzirom na sve veći pritisak na resurse u mnogim zdravstvenim sustavima. Korištenjem relativno jednostavnih strategija, kao što su dobra komunikacija, zajedničko donošenje odluka o lijekovima, specifične provjere adherencije, uključivanje obitelji ili ključnog njegovatelja u raspravu o lijekovima (ako se pacijent s tim slaže) može se smanjiti vjerojatnost i olakšati otkrivanje neadherencije (34).

O intervencijama za poboljšanje adherencije u terapiji antipsihoticima nema mnogo dokaza, a trenutne intervencije koje su utemeljene na dokazima uključuju obiteljsku terapiju, tehnološke intervencije i strategije kombiniranja dugodjelujućih antipsihotika s psihoedukacijom. Međutim, ta se otkrića moraju tumačiti s oprezom s obzirom na mnoga ograničenja provedenih studija (55).

Ne postoji jedinstveno rješenje za liječenje neadherencije, već intervencije moraju biti usmjerene na pacijenta i riješiti uzroke koji doprinose toj osobi. Poboljšanje adherencije trajni je i dinamičan proces koji zahtijeva uključivanje svih zdravstvenih radnika koji rade s pacijentom (34).

### 3.3. DUGODJELUJUĆI ANTIPSIHOTICI

#### 3.3.1. Povijest

Kontinuirano liječenje antipsihoticima ključan je cilj u liječenju shizofrenije. Ubrzo nakon uvođenja antipsihotika 1950-ih, pokazalo se da loša adherencija predstavlja veliki problem, pa je 1966. godine razvijen prvi dugodjelujući antipsihotik flufenazin enantat, a 18 mjeseci kasnije i flufenazin dekanat kako bi se smanjila učestalost nuspojava prvog. Haloperidol dekanat postao je dostupan u Europi 1981. i u SAD-u 1986 (70).

Njihovu uporabu ograničava sklonost izazivanju ekstrapiramidnih nuspojava, a rezervirana je uglavnom za osobe koje nisu reagirale na terapiju nakon nekoliko pokušaja oralne terapije i drugih nefarmakoloških intervencija, ili za agresivne pacijente (71).

Početakom 1989. postali su dostupni atipični antipsihotici (druga generacija) koji imaju niži rizik razvoja EPS. Zbog brzog prihvaćanja, očekivalo se da će njihovi dugodjelujući oblici dobiti široku primjenu. Dugodjelujući risperidon odobren je 2001. godine, od 2009. godine dostupni su olanzapin pamoat i paliperidon palmitat, od 2010. godine aripiprazol, te od 2015. tromjesečni paliperidon palmitat. Druga generacija dugodjeljućih antipsihotika ima bolji profil nuspojava, bolje kontroliraju negativne, kognitivne i afektivne simptome, te omogućuju sveukupno poboljšanje kvalitete života i socijalnog funkcioniranja (72,71).

Iako su istraživanja pokazala da dugodjelujući antipsihotici smanjuju rizik od recidiva i rehospitalizacije do kojeg dolazi zbog prekida liječenja, te unatoč njihovim i drugim prednostima, stopa primjene u kliničkoj praksi u većini zapadnih zemalja je niska i iznosi između 20% i 33% i ograničena je na pacijente koji nisu bili adherentni i koji ih preferiraju. Razlika u postotku pacijenata trenutno liječenim dugodjeljućim antipsihoticima i stopa neadherencije u bolesnika sa shizofrenijom (40% do 80%) ukazuje na njihovu nedovoljnu iskorištenost (73).

Snažni dokazi o superiornosti injekcijskih antipsihotika s dugotrajnim djelovanjem (LAI) nad oralnim antipsihoticima u prevenciji recidiva i smanjenju smrtnosti od shizofrenije pokazani su u mnogim studijama. Pokazalo se da su LAI antipsihotici učinkovitiji kod osoba mlađih od 35 godina. Kod ispitivanja dugodjelujućih antipsihotika češće je utvrđena remisija i oporavak u usporedbi s oralnim formulacijama (74).

### 3.3.2. Farmakokinetička svojstva

Dugodjelujući antipsihotici imaju nekoliko farmakokinetičkih prednosti u usporedbi s oralnim antipsihoticima: stabilnije koncentracije u krvi, dosljedniju bioraspoloživost, predvidljivu adherenciju i poboljšanje farmakokinetičkog profila, što sve omogućuje upotrebu nižih doza (75).

Farmakokinetički profili dugodjelujućih antipsihotika znatno se razlikuju od oralnih. LAI antipsihotici primjenjuju se intramuskularno, neki i supkutano, a lijek se polako apsorbira s mjesta primjene u krvotok. Na apsorpciju s mjesta injekcije mogu utjecati svojstva lijeka, kao što su topljivost u vodi i nosač, te čimbenici kao što su tjelesna težina, potkožna masnoća i prokrvljenost mjesta injekcije. Za većinu LAI antipsihotika, veliki postotak injektiranog lijeka isprva ostaje u području injekcije, pa je brzina apsorpcije LAI antipsihotika sporija od brzine eliminacije (tzv. "flip-flop" kinetika). Nakon polagane i postupne apsorpcije, raspodjela i eliminacija LAI antipsihotika ista je kao i nakon oralne primjene. Primjenom dugodjelujućih antipsihotika zaobilazi se metabolizam prvog prolaska u jetri, što povećava njihovu bioraspoloživost u odnosu na onu postignutu nakon oralne primjene (76).

Sporija stopa apsorpcije LAI antipsihotika doprinosi manjim fluktuacijama koncentracije lijeka u krvi, što je bitno s obzirom na to da veće fluktuacije mogu negativno utjecati na klinički odgovor i podnošljivost (77).

Apsorpcija oralnih antipsihotika je promjenjiva. Oni se brzo metaboliziraju tijekom prvog prolaska kroz jetru i pretvaraju u neaktivne metabolite enzimima u stijenci crijeva, i samo mali dio unesene doze dospjeje u središnji živčani sustav (SŽS). Dugodjelujući antipsihotici zaobilaze procese deaktiviranja u jetri,

a SŽS-u je dostupna relativno veća koncentracija nepromijenjenog lijeka, što rezultira predvidljivijom i stabilnijom razinom aktivnog lijeka u plazmi. Ograničavajuć čimbenik u kinetici LAI antipsihotika je spora brzina apsorpcije s mjesta primjene (78).

### 3.3.3. Sigurnosni profil

Rizici od nastanka ekstrapiramidnih nuspojava i tardivne diskinezije opsežno su istraženi kod uporabe antipsihotika i utvrđeno je da ovise o dozi. Općenito, ekvivalentne doze depo lijekova ne predstavljaju veći rizik za štetne učinke od oralnih lijekova (78).

Doziranje dugodjelujućim antipsihotikom može zapravo smanjiti stopu motoričkih nuspojava ograničavanjem najviših razina lijeka ispod praga reverzibilnih motoričkih nuspojava (79).

Sigurnosni profil dugodjelujućih atipičnih antipsihotika, kao što su olanzapin, aripiprazol, risperidon i paliperidon, općenito su analogni oralnim antipsihoticima, osim sindroma delirija / sedacije nakon primjene dugodjelujućeg olanzapina (62).

U metaanalizi 16 randomiziranih kliničkih ispitivanja koja je uspoređivala iste antipsihotike, dugodjelujući i oralni oblici nisu se značajno razlikovali s obzirom na učestalost prekida liječenja zbog štetnih događaja, ozbiljnih štetnih događaja ili smrti zbog svih uzroka. Također nije bilo razlike među njima u ekstrapiramidnim simptomima (osim za akineziju), kao ni za debljanje i sve metaboličke nuspojave (osim LDL-kolesterola). Međutim, druga metaanaliza dugodjelujućih antipsihotika nove generacije pokazala je veći rizik od EPS-a kod LAI nego kod oralnih antipsihotika. Nova generacija LAI i oralnih antipsihotika povezana je sa sličnim rizicima od metaboličkih nuspojava, što sugerira da su farmakokinetičke razlike irelevantne za ovaj profil nuspojava. S druge strane, LAI antipsihotici su pokazali značajno nižu promjenu razine prolaktina u serumu u usporedbi s oralnim antipsihoticima. U drugoj metaanalizi 52 randomizirana klinička ispitivanja nije bilo značajne razlike između LAI i oralnih antipsihotika s obzirom na smrt od svih uzroka i smrt uslijed samoubojstva (80).

### 3.3.4. Dugodjelujući antipsihotici registrirani u Hrvatskoj

U Hrvatskoj su registrirani dugodjelujući tipični antipsihotici flufenazin dekanat i haloperidol dekanat, te dugodjelujući atipični risperidon, paliperidon palmitat, olanzapin pamoat i aripiprazol monohidrat (81).

#### FLUFENAZINDEKANOAT

Flufenazin je antipsihotik iz skupine fenotiazina s piperazinskom strukturom. Flufenazindekanat formulacija sadrži estere otopljene u sezamovom ulju. Sporo se apsorbira s mjesta intramuskularne primjene te se potom hidrolizira u plazmi u aktivni lijek flufenazin. Djelovanje počinje od 24 do 72 sata nakon primjene, a učinci lijeka na psihotične simptome postaju značajni unutar 48 do 96 sati. Daljnje injekcije i razmak među dozama određuju se u skladu s terapijskim odgovorom bolesnika. Kada se primjenjuje kao terapija održavanja, jedna injekcija može kontrolirati simptome shizofrenije do četiri tjedna ili duže. Premda je način djelovanja nepoznat, antagonizam dopaminom posredovane središnje sinaptičke transmisije može biti osnovni akcijski put kojim flufenazin vrši antipsihotički učinak. Ekstrapiramidne reakcije nisu neuobičajene, ali flufenazin nema izražena sedativna ili hipotenzivna svojstva (82).

#### HALOPERIDOL DEKANOAT

Haloperidoldekanat je ester haloperidola i dekanatne kiseline, antipsihotik iz skupine butirofenona. Snažan je antagonist dopaminskih receptora tipa 2 u SŽS-u, a u preporučenim dozama ostvaruje nisku  $\alpha$ 1-antiadrenergičku aktivnost. Interval između dviju injekcija obično iznosi 4 tjedna. Suprimira deluzije i halucinacije i izaziva učinkovitu psihomotoričku sedaciju. Vrlo su česti neželjeni ekstrapiramidni motorički učinci i često hiperprolaktinemija. Nakon intramuskularne injekcije, haloperidoldekanat se postupno oslobađa iz mišićnog tkiva i polako hidrolizira u slobodni haloperidol koji ulazi u sistemsku cirkulaciju. Plazmatske koncentracije obično dosežu vršnu vrijednost unutar 3 – 9 dana nakon injekcije. Stanje dinamičke ravnoteže u bolesnika koji primaju mjesečne injekcije postiže se unutar razdoblja od 2

do 4 mjeseca. Haloperidol se brzo raspodjeljuje u različita tkiva i organe i opsežno se metabolizira u jetri. Smatra se da metaboliti haloperidola ne pridonose značajno njegovoj aktivnosti (46).

## **ARIPIPAZOL MONOHIDRAT**

Aripirazol je indiciran za terapiju održavanja u liječenju shizofrenije u bolesnika stabiliziranih na oralnom aripirazolu. Prije liječenja dugodjelujućim aripirazolom, mora se utvrditi podnošljivost oralnog oblika.

Početna doza može se primijeniti na dva načina: s jednom injekcijom (jedna injekcija od 400 mg lijeka i liječenje oralnim aripirazolom 14 dana kako bi se tijekom uvođenja terapije održale terapijske koncentracije aripirazola) ili s dvije injekcije (na dan uvođenja primijene se dvije odvojene injekcije na dva različita mjesta zajedno s jednokratnom dozom oralnog aripirazola).

Djelotvornost aripirazola u shizofreniji je kombinacija djelomičnog agonizma s dopaminskim D2 i serotoninskim 5-HT1A receptorima i antagonizma sa serotoninskim 5-HT2A receptorima. Pokazuje visok afinitet vezanja in vitro za dopaminske D2 i D3 i serotoninske 5-HT1A i 5-HT2A receptore, umjereni afinitet prema dopaminskim D4, serotoninskim 5-HT2C i 5-HT7,  $\alpha$ 1-adrenergičkim i histaminskim H1 receptorima, umjereni afinitet vezanja za mjesto ponovne pohrane serotonina te nemjerljiv afinitet prema kolinergičkim muskarinskim receptorima.

Najčešće opažene nuspojave zabilježene u  $\geq 5\%$  bolesnika u dva dvostruko slijepa dugotrajna ispitivanja lijeka bile su povećanje tjelesne težine (9,0%), akatizija (7,9%), nesanica (5,8%) i bol na mjestu injekcije (5,1%). U ispitivanjima u stabilnih bolesnika sa shizofrenijom, dugodjelujući aripirazol bio je povezan s većom učestalošću EPS simptoma (18,4%) nego kod liječenja oralnim aripirazolom (11,7%) (83).

## **RISPERIDON**

Dugodjelujući riperidon je indiciran za terapiju održavanja u liječenju shizofrenije kod bolesnika stabiliziranih oralnim antipsihotikom. Prije primjene treba dokazati podnošljivost oralno primijenjenog risperidona.

Najčešće prijavljene nuspojave (incidencija  $\geq 1/10$ ) su: nesanica, anksioznost, glavobolja, infekcija gornjeg dišnog sustava, parkinsonizam i depresija. Za nuspojave parkinsonizam i akatiziju čini se da su ovisne o dozi. Hiperprolaktinemija je česta nuspojava.

Risperidon je selektivni monoaminički antagonist jedinstvenih svojstava. Ima visoki afinitet za serotoninergičke 5-HT<sub>2</sub> i dopaminergičke D<sub>2</sub> receptore, veže se na  $\alpha$ -adrenergičke receptore, a manjim afinitetom na H<sub>1</sub>-histaminergičke i  $\alpha$ <sub>2</sub>-adrenergične receptore. Iako je risperidon potentan D<sub>2</sub> antagonist pa se smatra da povoljno djeluje na pozitivne simptome shizofrenije, u manjoj mjeri utječe na smanjenje motoričke aktivnosti i nastanak katalepsije nego klasični antipsihotici. Zbog uravnoteženog središnjeg antagonizma serotonina i dopamina može se smanjiti vjerojatnost ekstrapiramidnih nuspojava te proširiti terapijsko djelovanje na negativne i afektivne simptome shizofrenije.

Apsorpcija risperidona iz dugodjelujuće formulacije je potpuna. Nakon jednokratne intramuskularne injekcije, profil oslobađanja sastoji se od malog inicijalnog oslobađanja lijeka (<1% doze lijeka), nakon čega slijedi razmak od 3 tjedna u kojem se lijek ne oslobađa ("lag" faza). Glavno oslobađanje risperidona započinje od 3. tjedna nakon intramuskularne injekcije te se zadržava od 4 do 6 tjedna i potom opada do 7. tjedna. Stoga se tijekom prva tri tjedna od prve primjene primjenjuje dodatna oralna antipsihotička terapija.

Kombinacija profila oslobađanja lijeka i načina doziranja (i.m. injekcija svaka 2 tjedna) rezultira održavanjem stabilne terapijske koncentracije lijeka u plazmi. Terapijska koncentracija lijeka u plazmi zadržava se do 4 - 6 tjedana nakon posljednje primjene injekcije (47).

### **PALIPERIDONPALMITAT (PP)**

Indiciran je kao terapija održavanja u liječenju shizofrenije kod bolesnika stabiliziranih paliperidonom ili risperidonom. Preporučuje se započeti liječenje lijekom dozom od 150 mg 1. dana liječenja te dozom od 100 mg tjedan dana kasnije (8. dan). Obje injekcije primjenjuju se u deltoidni mišić kako bi se brzo postigle terapijske koncentracije. Treća doza mora se primijeniti mjesec dana nakon druge početne



doze. Režim uvodnog doziranja lijeka oblikovan je tako da se brzo postignu koncentracije paliperidona u stanju dinamičke ravnoteže, bez dodatne primjene oralnih lijekova.

Paliperidon je aktivni metabolit risperidona, stoga je profil nuspojava ovih tvari međusobno povezan.

PP je ester palmitinske kiseline i paliperidona te je predlijek paliperidona. Zbog slabe topljivosti u vodi, PP se nakon i.m. injekcije sporo otapa prije nego se hidrolizira u paliperidon i apsorbira u sistemsku cirkulaciju. Oslobođanje djelatne tvari počinje već prvog dana i traje najmanje 4mjeseca. Profil oslobađanja i režim doziranja jednomjesečnog PP rezultiraju održanim terapijskim koncentracijama. Apsolutna bioraspoloživost PP nakon primjene iznosi 100%.

Tjedan dana po uzimanju jedne oralne doze od 1mg 14C-paliperidona s trenutnim otpuštanjem, 59% doze izlučeno je u urinu u nepromijenjenom obliku, što upućuje da se paliperidon u jetri ne metabolizira u velikoj mjeri.

**Tromjesečna injekcija PP** je indicirana kao terapija održavanja u liječenju shizofrenije kod bolesnika koji su klinički stabilni na PP u obliku 1-mjesečne injekcije. Doza lijeka se temelji na prethodnoj dozi PP u obliku 1-mjesečne injekcije uz primjenu 3,5 puta više doze. Nakon početne doze, lijek treba primjenjivati putem intramuskularne injekcije jednom svaka 3 mjeseca.

Najčešće nuspojave zabilježene u  $\geq 5\%$  bolesnika u dva dvostruko slijepa, kontrolirana klinička ispitivanja lijeka bile su povećanje tjelesne težine, infekcija gornjih dišnih puteva, anksioznost, glavobolja, insomnija i reakcija na mjestu primjene injekcije.

Oslobađanje djelatne tvari počinje već prvog dana i traje najmanje 18 mjeseci.

Kada se tromjesečni PP primjenjuje u dozama koje su 3,5 puta više od odgovarajućih doza PP u obliku 1-mjesečne injekcije rezultira u izloženostima paliperidonu sličnima onim dobivenim s odgovarajućim mjesečnim dozama PPU obliku 1-mjesečne injekcije i odgovarajućim dozama paliperidon tableta s produljenim oslobađanjem jednom dnevno (84).

## OLANZAPIN PAMOAT

Indiciran je kao terapija održavanja u bolesnika sa shizofrenijom koji su stabilizirani oralnim oblikom olanzapina tijekom liječenja akutne faze.

**Postinjekcijski sindrom.** Tijekom kliničkih ispitivanja nakon injekcije dugodjelujućeg olanzapina prijavljene su nuspojave (zabilježene u < 0,1% injekcija i približno 2% bolesnika) karakterizirane znakovima i simptomima predoziranja olanzapinom. Većina tih bolesnika razvila je simptome sedacije i/ili delirija, a od ostalih simptoma navode se ekstrapiramidni simptomi, dizartrija, ataksija, agresija, omaglica, slabost, hipertenzija i konvulzije. U većini slučajeva znakovi su se pojavljivali unutar sat vremena od injekcije i u svim slučajevima je došlo do potpunog oporavka unutar 24-72 sata od injekcije. Nakon svake injekcije bolesnika mora promatrati osposobljeno osoblje u zdravstvenoj ustanovi najmanje 3 sata kako bi se uočila pojava znakova i simptoma koji odgovaraju predoziranju olanzapinom.

Ostale nuspojave uočene u bolesnika liječenih olanzapin pamoatom odgovarale su onima zabilježenima kod primjene oralnog oblika olanzapina. U kliničkim ispitivanjima olanzapin pamoata jedina nuspojava koja se javljala statistički značajno češće u skupini ispitanika koji su primali dugodjelujući oblik olanzapina u odnosu na skupinu koja je primala placebo bila je sedacija (olanzapin 8,2%, placebo 2%).

Incidencija nuspojava na mjestu primjene injekcije u kliničkim ispitivanjima iznosila je približno 8%. Klinički značajan porast tjelesne težine uočen je za sve početne kategorije indeksa tjelesne mase. Nakon kratkotrajne terapije (medijan trajanja 47 dana), porast tjelesne težine za  $\geq 7\%$  u odnosu na početnu tjelesnu težinu bio je vrlo čest (22,2%), za  $\geq 15\%$  čest (4,2%), a za  $\geq 25\%$  manje čest (0,8%).

Olanzapin je antipsihotik s antimaničnim učinkom i učinkom na stabilizaciju raspoloženja. Široki spektar farmakološkog djelovanja iskazuje preko brojnih receptorskih sustava.

U nekliničkim ispitivanjima olanzapin je pokazao afinitet prema brojnim receptorima ( $K_i < 100$  nM) za serotonin 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>; dopamin D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; kolinergičke muskarinske receptore M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>;  $\alpha$ <sub>1</sub>-adrenergičke; i histaminske H<sub>1</sub> receptore. In vitro je iskazao veći afinitet za 5-HT<sub>2</sub>

serotoninske nego za D2 dopaminske receptore i veću aktivnost na 5-HT<sub>2</sub> nego na D2 receptorima u in vivo modelima.

Olanzapin se metabolizira u jetri konjugacijom i oksidacijom. Najveći dio farmakološke aktivnosti potječe od osnovnog oblika olanzapina.

Nakon i.m. injekcije polagano otapanje soli olanzapin pamoata u mišićnom tkivu započinje odmah i osigurava polagano kontinuirano oslobađanje olanzapina kroz više od 4 tjedna. Kombinacijom profila oslobađanja i režima doziranja (i.m. injekcija svaka 2 ili 4 tjedna) postižu se održane koncentracije olanzapina u plazmi. Koncentracije lijeka u plazmi ostaju mjerljive tijekom nekoliko mjeseci nakon svake injekcije. Procesi apsorpcije i eliminacije u potpunosti se završe približno 6 do 8 mjeseci nakon zadnje injekcije (85).

### **3.3.5. Stavovi pacijenata i liječnika o upotrebi dugodjelujućih antipsihotika**

Unatoč dokazanoj učinkovitosti i povoljnom omjeru troškova i koristi, LAI antipsihotici su i dalje malo korišteni u cijelom svijetu iz različitih razloga. Mogući razlozi za nižu stopu propisivanja dugodjelujućih formulacija od očekivane mogli bi biti stigma, visoki troškovi liječenja, pogrešno uvjerenje kliničara o dobroj adherenciji pacijenta, pretpostavljeni rizik niže tolerancije, poteškoće u predstavljanju prednosti LAI antipsihotika pacijentima, percepcija prisile (osjećaj pacijenata da više ne odlučuju), nepovjerenje, strah, način primjene (injekcija), protokol primjene (u zdravstvenim ustanovama, obavezno praćenje nakon ubrizgavanja u slučaju olanzapinskog pamoata) (74,86).

Iako LAI antipsihotike i pacijenti i kliničari mogu percipirati kao prisilne i stigmatizirajuće, nekim pacijentima svakodnevno uzimanje lijekova predstavlja teret te im LAI antipsihotici mogu pomoći u prevladavanju ovog problema ako su točno informirani i aktivno uključeni u odabir liječenja (87).

Ispitivanje stavova pacijenata o dugodjelujućim antipsihoticima i oralnim oblicima pokazalo je da su pacijenti spremni razmotriti LAI antipsihotike kad im se pruži ta mogućnost. Otvorena komunikacija s

pacijentima i njihovim skrbnicima može pomoći u procjeni sklonosti pacijenata, strahova i nedoumica vezanih uz liječenje i educirati ih o koristima i rizicima primjene LAI. Rješavanjem zabrinutosti pacijenata i određivanjem ciljeva liječenja s pacijentima, kliničari mogu potaknuti adherenciju i povećati vjerojatnost postizanja terapijskih ciljeva (73).

Ispitivanje stavova psihijatarata o upotrebi LAI antipsihotika provedeno u Hrvatskoj 2016. pokazalo je sljedeće rezultate: gotovo svi psihijatri (93,75%) slažu se da je lakše kontrolirati bolest pacijenata ako se liječe LAI, a ne oralnom terapijom, a njih 70,83% smatra da je odnos liječnika i pacijenta uspješniji kada se pacijenti liječe LAI nego oralnim antipsihoticima. Mali broj psihijatarata (16,67%) preferira oralne antipsihotike samo zbog njihove niže cijene, a njih 58,33% smatra da je dugotrajno liječenje shizofrenije LAI jeftinije od liječenja oralnim antipsihoticima, dok 37,50% preferira LAI jer je jednostavniji za uporabu. Prema njihovom iskustvu (66,67%), pacijenti se radije liječe oralnim antipsihoticima nego LAI. 31,25% smatra da je strah od igle čest razlog odbijanja LAI antipsihotika od strane pacijenata, a njih 22,92% strah od nuspojava smatra glavnim razlogom odbijanja ove vrste terapije. Više od polovice psihijatarata uključenih u istraživanje smatra da bi većina psihijatarata češće propisivala prvu generaciju LAI antipsihotika ako bi imala manje nuspojava. 37% se slaže da su glavne nuspojave češće povezane s atipičnom LAI nego s atipičnim oralnim antipsihoticima. Određeni broj psihijatarata smatra LAI antipsihotike staromodnim i stigmatizirajućim, boje se da bi prijedlog ove vrste terapije mogao potkopati odnos liječnika i pacijenta i misle da većina pacijenata smatra da su LAI antipsihotici neprihvatljiv oblik liječenja. Neki od njih ističu visoke troškove liječenja, međutim, više od polovice psihijatarata tvrdi da je dugotrajno liječenje s LAI jeftinije od oralnih antipsihotika. Ovo istraživanje ima određena ograničenja: uzorak bio relativno malen, upitnik nije bio standardiziran, a istraživanje je provedeno samo u Zagrebu (86).

### 3.3.6. Prednosti i nedostaci dugodjelujućih antipsihotika

Iako napredak u liječenju shizofrenije antipsihoticima značajno smanjuje teret ove bolesti, neadekvatna adherencija čini jednu od glavnih prepreka za optimalnu kontrolu simptoma. Dobrovoljni prekid terapije od strane pacijenta također je uzrok recidiva bolesti i posljedično hospitalizacije. Većina literature pokazuje kako ukidanje antipsihotičnih lijekova može imati teški dugoročni utjecaj na socijalno funkcioniranje i kognitivne sposobnosti, te povećati rizik od samoubojstva. Češći kontakti između pacijenata i medicinskog osoblja te manja tendencija prekida terapije ide u prilog koristima terapije dugodjelujućim antipsihoticima (71).

Budući da pacijenti moraju doći kod liječnika primiti svaku novu dozu lijeka, i liječnici i članovi obitelji sigurni su kad je primljena ili propuštena doza lijeka, što omogućuje trenutno djelovanje. S obzirom na to da dugodjelujući antipsihotici polako oslobađaju lijek, propuštanje doze neće dovesti do naglog pada razine lijeka u krvi kao nakon prekida uzimanja oralnih antipsihotika (54).

Ipak, LAI antipsihotici nisu idealno rješenje za sve i moraju se dobro odmjeriti njihove koristi i nedostaci prije uvođenja. Treba im dulje vrijeme za postizanje ravnotežne koncentracije, pa je za neke pacijente potrebno dodatno uzimanje oralnih formulacija kroz određeno vrijeme. Nadalje, jednokratna primjena visoke doze antipsihotika ne omogućuje fleksibilno prilagođavanje doze, pa potencijalne nuspojave mogu biti odgođene. Moguće su komplikacije na mjestu injekcije, te postoji rizik od nastanka postinjekcijskog sindroma kod primjene olanzapin pamoata (88).

U Tablici 9 prikazani su primjeri potencijalnih prednosti i nedostataka dugodjelujućih antipsihotika u usporedbi s oralnim antipsihoticima.

Tablica 9. Sažetak potencijalnih prednosti i nedostataka dugodjelujućih antipsihotika u usporedbi s oralnim antipsihoticima (70)

Prednosti	Nedostaci
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Izbjegnuta svakodnevna primjena lijeka</li> <li>➤ Transparentna adherencija</li> <li>➤ Manja vjerojatnost za nagli recidiv</li> <li>➤ Smanjen rizik predoziranja</li> <li>➤ Niže stope recidiva</li> <li>➤ Zaobilaženje metabolizma prvog prolaska kroz jetru</li> <li>➤ Konzistentnija bioraspoloživost</li> <li>➤ Predvidljivija korelacija između doze i razine lijeka u plazmi</li> <li>➤ Smanjene najniže koncentracije u plazmi</li> <li>➤ Poboľšano zadovoljstvo pacijenata i liječnika</li> <li>➤ Redoviti kontakt između pacijenta i zdravstvenih radnika</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Spora titriracija doze</li> <li>➤ Duže vrijeme za postizanje ravnotežne koncentracije</li> <li>➤ Manja fleksibilnost prilagodbe doze</li> <li>➤ Odgođen nastanak ozbiljnih nuspojava</li> <li>➤ Bol na mjestu injektiranja, moguće iritacije i lezije</li> <li>➤ Teret čestih putovanja u ambulante ili kućnih posjeta</li> <li>➤ Skladištenje u hladnim uvjetima (risperidon)</li> <li>➤ Percepcija stigme</li> </ul>

### 3.3.7. Smjernice za uporabu dugodjelujućih antipsihotika

Većina međunarodnih i nacionalnih smjernica preporučuje primjenu LAI antipsihotika kada je loša adherencija klinički prioritet i kada je potrebno redovito nadzirati mentalno zdravlje i štetne učinke, te kod pacijenata koji preferiraju takav način liječenja. Pritom treba uzeti u obzir sklonosti i stavove pacijenta zbog načina primjene (intramuskularna injekcija) i organizaciju za primjenu lijeka (posjet zdravstvenoj ustanovi ili kućne posjete). Iako podaci iz velikih opservacijskih studija sugeriraju razlike u usporednoj učinkovitosti LAI antipsihotika, smjernice ne daju preporuke kojem LAI-ju treba dati prednost, nego sugeriraju da se uzmu u obzir isti kriteriji preporučeni za odabir oralnih antipsihotika.

Indikacije za primjenu LAI antipsihotika su uz shizofreniju, shizoafektivni poremećaj, sumanutu poremećaj i bipolarni poremećaj (87,89).

Uporaba LAI antipsihotika preporučuje se i kao terapija održavanja, a neke smjernice također preporučuju upotrebu LAI za prvu epizodu shizofrenije. Nedavno kliničko ispitivanje pokazalo je da je LAI učinkovit za liječenje akutnih pogoršanja shizofrenije. Unatoč potencijalnim prednostima, LAI antipsihotici se i dalje nedovoljno koriste, osobito u ranim stadijima bolesti, kada bi njihova uporaba mogla smanjiti rizik od loših ishoda povezanih s neadherencijom (90).

### **3.3.8. Uporaba u ranoj fazi bolesti i u nasilnih pacijenata**

Prvih 2–5 godina nakon početka shizofrenije smatraju se presudnima u određivanju dugoročne prognoze i smatra se da je loša adherencija najčešći uzrok recidiva (80).

Dugodjelujući antipsihotici mogu u tom smislu biti korisni, kako bi se smanjio rizik od recidiva tijekom ranih stadija bolesti ili kod pacijenata s prvom psihotičnom epizodom, s obzirom na to da je u toj populaciji pacijenata često prisutna neadherencija (70,91).

Stopa prekida uzimanja lijeka kod oboljelih s prvom epizodom psihoze kreće se od 26% do 44% tijekom prve godine. Prema nekim ispitivanjima stopa loše adherencije iznosi 59% unutar godine nakon prve epizode (92).

Više je studija sugeriralo LAI antipsihotike kao moguću strategiju liječenja shizofrenije u ranoj fazi ili u prvoj epizodi, jer intervencija u toj fazi može značajno poboljšati ishode liječenja. Međutim, potrebno je više studija koje bi ispitivale tu strategiju liječenja (71).

Također, u problematičnoj populaciji pacijenata oboljelih od shizofrenije koji pokazuju nasilno ponašanje, pokazalo se da redovito uzimanje antipsihotične terapije značajno smanjuje nasilno ponašanje, broj incidenata i nasilna kaznena djela. Iz toga proizlazi da postoji potencijal za veću primjenu dugodjelujućih antipsihotika u forenzičkoj psihijatriji, naročito kod pacijenata koji su na prisilnom liječenju temeljem sudske odluke. Teorijske pretpostavke koje se zalažu za upotrebu dugodjelujućih

antipsihotika kod nasilnih pacijenata potkrijepljene su empirijskim dokazima, odnosno prospektivnim i retrospektivnim studijama i post-hoc analizama (88).

### **3.3.9. Ekonomski učinci liječenja dugodjelujućim antipsihoticima**

Shizofrenija je jedno od najskupljih psihijatrijskih stanja zbog visokih izravnih troškova zdravstvene zaštite i neizravnih troškova povezanih s prirodom bolesti (gubitak produktivnosti, potreba za socijalnim uslugama itd), otpornošću na liječenje i posljedičnim recidivima.

Neke studije su pokazale da kliničke koristi zbog upotrebe dugodjelujućih antipsihotika doprinose manjem ekonomskom teretu zdravstvenog sustava.

Sustavnim pregledom retrospektivnih studija objavljenih između 01.01.2010. i 10.02.2020. s različitim populacijama bolesnika sa shizofrenijom u SAD-u, procjenjivala se povezanost sa hospitalizacijama, hitnim prijemima, troškovima zdravstvene zaštite i adherencije kod pacijenata koji su započeli liječenje dugodjelujućim ili oralnim oblicima antipsihotika. Rezultati su pokazali da su pacijenti koji su primali dugodjelujuće antipsihotike imali niže izgleda za hospitalizaciju, manji broj hospitalizacija i manje hitnih prijema od pacijenata liječenih oralnim formulacijama. Inicijalno je primjena LAI antipsihotika povezana s većim troškovima zbog cijene tih lijekova, međutim niži su troškovi povezani s hospitalizacijom i hitnim prijemima. Rezultat je neznačajna razlika u ukupnim troškovima liječenja kada se uspoređuje primjena LAI i oralnih antipsihotika. Ovi nalazi pružaju snažne dokaze iz stvarnog svijeta o kliničkim i ekonomskim koristima LAI u usporedbi s oralnim antipsihoticima za liječenje shizofrenije. Također ovi nalazi ukazuju na potencijalnu mogućnost boljeg upravljanja bolešću kod pacijenata koji su započeli terapiju s dugodjelujućim antipsihoticima u odnosu na oralne (90).



### 3.4. ULOGA LJEKARNIKA

Lijekovi su temelj liječenja mnogih mentalnih bolesti, a s rastućim teretom mentalnih poremećaja ljekarnici bi mogli imati veću ulogu u pružanju podrške osobama s mentalnim bolestima kao dio šireg tima za zaštitu mentalnog zdravlja (93).

Psihijatrijski pacijenti su u povećanom riziku da dožive probleme vezane uz lijekove (engl. *drug-related problems*, DRP). Razlozi za to su politerapija, komorbiditeti i loša adherencija. DRP obuhvaća i štetne događaje vezane uz lijekove (engl. *adverse drug events*, ADE) koji se ne mogu spriječiti, te pogreške u terapiji lijekovima, koje mogu imati stvarni ili potencijalni rizik da naštetite pacijentu. DRP su izravno povezani s lošijim zdravstvenim ishodima (poput pogoršanja simptoma ili duljeg boravka u bolnici). Postoje dokazi o povećanoj učestalosti ADE i pogrešaka u liječenju psihijatrijskih stanja u usporedbi s drugim bolestima, koje ugrožavaju sigurnost bolesnika zbog psihijatrijskih lijekova. Međutim, dostupna su ograničena istraživanja u vezi strategija prevencije ADE i pogrešaka u liječenju kod psihijatrijskih bolesnika. Strukturirani pregledi lijekova pod vodstvom ljekarnika s naknadnom interdisciplinarnom raspravom o DRP-u pokazali su se učinkovitim alatom za identificiranje i rješavanje DRP-a, pa iz toga proizlazi kako bi interdisciplinarni model farmaceutske skrbi u psihijatrijskim bolnicama bila moguća vrijedna strategija za poboljšanje sigurnosti primjene lijekova kod psihijatrijskih bolesnika. Rezultati takvih ispitivanja zahtijevaju daljnja istraživanja koja bi procjenjivala utjecaj zajedničkih programa farmaceutske skrbi na izravne kliničke ishode i zdravstvene troškove u psihijatriji (94).

U kontekstu multidisciplinarnog tima, farmaceuti kao stručnjaci za farmakoterapiju mogu pružiti komplementarne vještine i znanja drugim zdravstvenim radnicima, odnosno mogu pridonijeti otkrivanjem i rješavanjem ili sprječavanjem problema vezanih uz lijekove, sudjelovanjem u osiguravanju sigurne i djelotvorne uporabe lijekova, pružanjem sveobuhvatnih informacija o lijekovima pacijentima i drugim zdravstvenim radnicima, promicanjem adherencije i jačanjem aktivnostima primarne prevencije i promicanja zdravlja (93).

Neke studije ukazuju na pozitivne učinke integracije farmaceuta u multidisciplinarni tim u bolnicama koji se brine o osobama s mentalnim bolestima, ali objavljeni dokazi su ograničeni. Dostupni dokazi sugeriraju da uključivanje ljekarnika u multidisciplinarne timove može rezultirati poboljšanjima u farmakoterapiji. Međutim, strategije za povećanu integraciju farmaceuta u ove timove i njihove uloge u timovima moraju se dalje razvijati i poboljšavati kako bi se postigao sveobuhvatniji suradnički radni odnos (93).

Podaci studija su pokazali da javni ljekarnici mogu poboljšati adherenciju kroz edukaciju o lijekovima i praćenje nuspojava. Istraživačka literatura uglavnom istražuje utjecaj ljekarnika na depresiju i potrebna su daljnja istraživanja o utjecaju ljekarnika na druge psihijatrijske bolesti, poput shizofrenije. Javni ljekarnici mogu utjecati na skrb o pacijentima s mentalnim bolestima kroz edukaciju i screening, pružajući informacije i procjenjujući probleme vezane uz lijekove, te na taj način doprinijeti boljim ishodima liječenja (95).

## 4. RASPRAVA

Shizofrenija je teška mentalna bolest, a smatra se kako će broj oboljelih rasti kako raste i stari stanovništvo. Antipsihotici predstavljaju temelj liječenja shizofrenije i bitno je da se primjenjuju u kontinuitetu. Liječenje je izrazito kompleksno i izazovno zbog brojnih čimbenika kao što je sama bolest i njeni simptomi, poput kognitivnih oštećenja, pridruženih komorbiditeta, te brojnih i teških nuspojava antipsihotika. Svi ti čimbenici značajno doprinose smanjenoj adherenciji, čija prevalencija u shizofreniji, prema ispitivanjima, iznosi između 40 i 55%. Neaderencija ima značajan utjecaj na tijek, prognozu i ishod bolesti, doprinosi većem riziku od recidiva, hospitalizacije i time na povećanje bolničkih troškova. Svaki recidiv negativno utječe na daljnji tijek bolesti.

Jedna od strategija za poboljšanje adherencije u shizofreniji je primjena dugodjelujućih antipsihotika za intramuskularnu primjenu. Dugodjelujući antipsihotici smanjuju teret bolesti sa pacijenta zbog svakodnevnog uzimanja oralnih lijekova, imaju stabilniju farmakokinetiku, bolju bioraspoloživost, nude pouzdanu isporuku lijeka, i omogućuju transparentno praćenje adherencije. Njihov farmakokinetički profil omogućuje im propisivanje nižih doza. Brojna istraživanja su pokazala kako smanjuju rizik od recidiva i rehospitalizacije, smanjujući time i zdravstvene troškove. Unatoč njihovim prednostima, primjenjuju se u manjeg broja oboljelih, između 20 i 33% u zapadnim zemljama. Također, ispitivanja su pokazala da u nasilnih pacijenata smanjuju broj nasilnih djela, a u liječenju pacijenata u ranoj fazi bolesti smanjuju neaderenciju, što je izrazito bitno u toj fazi bolesti, jer je neaderencija povezana s lošijim kliničkim ishodima.

Dosadašnja ispitivanja usporedbe dugodjelujućih antipsihotika u odnosu na oralne formulacije pokazala su brojne prednosti, prvenstveno u pogledu smanjenja stopa neaderencije. U usporedbi s oralnim antipsihoticima, pokazalo se da LAI antipsihotici dovode do niže stope recidiva bolesti i ponovne hospitalizacije u populaciji iz stvarnog svijeta.

Također, dosadašnja su ispitivanja pokazala da nova generacija dugodjelujućih antipsihotika ne predstavlja veći rizik od ozbiljnih štetnih događaja u usporedbi s oralnim oblicima.

Različiti dugodjelujući antipsihotici imaju različite karakteristike: farmakološke i farmakokinetičke profile, cijenu, mjesto ubrizgavanja, mjerač igle, volumen ubrizgavanja, interval ubrizgavanja, varijacije doze, skladišne zahtjeve, potrebe za oralnim dodacima, razdoblja promatranja nakon ubrizgavanja, potencijal interakcija s lijekovima i štetnih događaja (80).

Studije su uglavnom pokazale da se različiti dugodjelujući antipsihotici ne razlikuju u učinkovitosti, pa se prilikom odabira prvenstveno razmatra profil nuspojava pojedinog antipsihotika. Na primjer, upotreba dugodjelujućeg risperidona i dugodjelujućeg paliperidon palmitata povezana je s njihovom većom sklonošću izazivanja EPS-a i hiperprolaktinemije. Olanzapin pamoat dovodi do debljanja, metaboličkih nuspojava i postinjekcijskog sindroma. Prednost aripiprazola je u tome što ne povisuje prolaktin i nema značajnih metaboličkih nuspojava. Dugodjelujući antipsihotici pružaju također praktičnost zbog rjeđeg doziranja. Međutim, Olfson i suradnici (96) izvijestili su kako pacijenti na dugodjelujućem antipsihotiku vrlo često prekidaju upotrebu u prvih nekoliko mjeseci liječenja. Kako bi se utjecalo na sprječavanje prekida liječenja, jako je bitan i terapijski savez između pacijenta i liječnika (80).

Djelotvornost aripiprazola protiv recidiva dokazana je u placebom kontroliranom 6-mjesečnom ispitivanju. U dva dvostruko slijepa randomizirana klinička ispitivanja u kojima se uspoređivao dugodjelujući aripiprazol s oralnim aripiprazolom, LAI aripiprazol nije bio inferioran u odnosu na oralni aripiprazol u bolesnika sa shizofrenijom s obzirom na rizik od recidiva i pokazao je usporediv sigurnosni profil. U fazi IIIb, 28-tjednog, otvorenog randomiziranog kliničkog ispitivanja, LAI aripiprazol je pokazao superiorna poboljšanja u odnosu na paliperidon palmitat (PP) u smislu kvalitete života i psihosocijalnog funkcioniranja. Također, dugodjelujući aripiprazol je pokazao povoljniji sigurnosni profil u odnosu na paliperidon palmitat. Također je pokazao snažnu učinkovitost za liječenje akutnih pogoršanja shizofrenije (80,97,98).

Ustrajnost u liječenju antipsihoticima presudna je u liječenju bolesnika sa shizofrenijom. Da bi se procijenilo može li dugodjelujući aripiprazol doprinijeti većoj adherenciji u usporedbi sa svakodnevno oralno primijenjenim aripiprazolom u stvarnim kliničkim uvjetima u Japanu, uspoređena je ustrajnost liječenja u bolesnika sa shizofrenijom liječenih dugodjelujućim i oralnim aripiprazolom. Analizom je obuhvaćeno 198 bolesnika u skupini s dugodjelujućim i 1240 bolesnika skupini s oralnim aripiprazolom (prosječna dob  $38,4 \pm 11,9$  godina, odnosno  $39,3 \pm 12,4$  godine). Skupina s dugodjelujućim aripiprazolom imala je znatno manju vjerojatnost da će prekinuti liječenje od skupine s oralnim aripiprazolom (prilagođeni HR 0,54, 95% interval pouzdanosti [CI] 0,43-0,68). Zaključak ove studije je bio kako je dugodjelujući aripiprazol povezan s duljom adherencijom od oralnog aripiprazola u antipsihotičnom liječenju bolesnika sa shizofrenijom u stvarnim kliničkim uvjetima u Japanu, što sugerira da upotreba dugodjelujućeg aripiprazola može pridonijeti duljem antipsihotičnom liječenju (99).

Dugodjelujući paliperidon palmitat (PP) koji se dozira jednom mjesečno pokazao je usporedivu djelotvornost kao dugodjelujući antipsihotici prve generacije u smanjenju težine bolesti i rehospitalizaciji kod bolesnika sa shizofrenijom. Međutim, PP dovodi do znatno manje ekstrapiramidnih simptoma u usporedbi s antipsihoticima prve generacije, što ukazuje na superiorniji sigurnosni profil. U usporedbi s oralnim antipsihoticima druge generacije, PP je pokazao manju učestalost recidiva bolesti povezanih s neadherencijom, posebno u ispitivanjima u "stvarnom svijetu". Također je pokazao sličan sigurnosni profil kao oralni antipsihotici druge generacije, ali s većom učestalošću blage boli na mjestu injekcije. Tromjesečna formulacija PP-a pokazala je sličnu sigurnost i učinkovitost kao PP jednom mjesečno u usporedbi s placebo. I jednomjesečni i tromjesečni pripravci PP-a pokazuju sigurnost i učinkovitost u liječenju shizofrenije (37).

PP, koji se aplicira jednom mjesečno, pokazao je dobru učinkovitost u smanjenju težine bolesti i ponovnih hospitalizacija u oboljelih od shizofrenije, sa sličnim sigurnosnim profilom kao i mnogi oralni antipsihotici druge generacije. PP koji se aplicira jednom tromjesečno, pokazuje sličnu učinkovitost i sigurnost kao PP koji se aplicira mjesečno. Oba pripravka PP-a sigurni su i učinkoviti u liječenju

shizofrenije i shizoafektivnog poremećaja. Mogu biti najučinkovitiji u bolesnika s prethodno neuspjelim liječenjem oralnim antipsihotikom ili drugim LAI, u bolesnika s anamnezom u slučaju neadherencije ili u bolesnika s individualnom preferencijom za rjeđe doziranje (37).

U randomiziranom kliničkom ispitivanju također se uspoređivalo učinke LAI paliperidon palmitata (PP) i haloperidol dekanooata (HD). Među odraslima sa shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem, liječenje paliperidon palmitatom u usporedbi s haloperidol dekanooatom nije rezultiralo statistički značajnom razlikom u neuspjehu učinkovitosti, ali je povezano s većim debljanjem i većim porastom serumskog prolaktina, dok je haloperidol povezan s više akatizije. Međutim, na temelju granica pouzdanosti od 95%, ne može se isključiti klinički značajna razlika u neuspjehu učinkovitosti između liječenja (72).

Dokazi uglavnom sugeriraju da je liječenje dugodjelujućim antipsihoticima povezano s boljom adherencijom i manjim brojem hospitalizacija.

Prva generacija dugodjelujućih antipsihotika predstavlja veći rizik za ekstrapiramidne nuspojave kao i njihovi oralni oblici, dok je kod druge generacije dugodjelujućih antipsihotika u slučaju risperidona nedostatak odgođeno otpuštanje, a u slučaju olanzapin pamoata rizik nastanka postinjekcijskog sindroma.

Istraživanja dugodjelujućih antipsihotika uglavnom su uspoređivala dugodjelujući i oralni oblik istog antipsihotika, međutim potrebna su dodatna istraživanja koja bi uspoređivala međusobno različite dugodjelujuće antipsihotike, naročito iste generacije.

Iako su im utvrđene brojne prednosti, dugodjelujući antipsihotici se ne propisuju u velikoj mjeri. Neki od razloga za to su i stavovi pacijenata i kliničara. Otvorena komunikacija između liječnika i pacijenta, te zajedničko donošenje odluka vezano za terapiju kada je to moguće, mogli bi imati utjecaj na smanjenje predrasuda i negativnih predodžbi u vezi liječenja dugodjelujućim antipsihoticima. Kao i uvijek u izboru liječenja, moraju se uzeti u obzir koristi i rizici.

Ljekarnici, kao najdostupniji zdravstveni djelatnici, mogu doprinijeti u skrbi pacijenata s mentalnim bolestima, vodeći brigu o pravilnoj primjeni propisane terapije, pružajući im bitne informacije o lijekovima, upozoriti ih na mogući rizik od neželjenih učinaka, te s obzirom na čestu politerapiju prisutnu kod psihijatrijskih bolesnika provjeravati moguće interakcije. Edukacijom pacijenata i praćenjem nuspojava, ljekarnik može utjecati na poboljšanje adherencije.

## 5. ZAKLJUČAK

U liječenju shizofrenije neadherencija predstavlja veliki problem. Ona utječe na tijek i prognozu bolesti, dovodi do lošijih kliničkih ishoda, povećava rizik za recidiv, hospitalizaciju i samoubojstvo. Jedna od strategija za poboljšanje adherencije je primjena dugodjelujućih antipsihotika. Ispitivanja su pokazala kako se njihovom primjenom smanjuje rizik od recidiva i rehospitalizacija, a posljedično i bolničkih troškova. Također, oni smanjuju teret svakodnevnog uzimanja lijeka, imaju stabilniju farmakokinetiku, bolju bioraspoloživost, omogućuju preciznije doziranje, te poboljšavaju terapijski odnos između liječnika i pacijenta, a sigurnosni profil im je općenito analogan oralnim formulacijama, osim reakcija na mjestu primjene, te postinjekcijskog sindroma kod primjene olanzapina. Pokazali su se korisnima i u nasilnih pacijenata u kojih utječu na smanjenje broja nasilnih djela, te u ranoj fazi bolesti, gdje povoljno utječu na adherenciju koja je vrlo bitna u ovoj kritičnoj fazi za daljnji tijek bolesti.

Zbog svojih karakteristika, dugodjelujući antipsihotici imaju potencijal za veću primjenu.



## 6. LITERATURA

1. Maroney M. An update on current treatment strategies and emerging agents for the management of schizophrenia. *Am J Manag Care*. 2020 Mar;26(3 Suppl):S55-S61.
2. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet*. 2016 Jul 2;388(10039):86-97.
3. Marwaha S, Johnson S. Schizophrenia and employment - a review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2004 May;39(5):337-49.
4. Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry*. 2014 Jun;13(2):153-60.
5. World Health Organisation (WHO): Nations for mental health, schizophrenia and public health 1998. Dostupno na: [https://www.who.int/mental\\_health/media/en/55.pdf](https://www.who.int/mental_health/media/en/55.pdf). Pristupljeno: siječanj 29, 2021.
6. Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J i sur; WHO World Mental Health Survey Consortium. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA*. 2004 Jun 2;291(21):2581-90.
7. Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D. Schizophrenia: overview and treatment options. *P T*. 2014 Sep;39(9):638-45.
8. World Health Organisation (WHO): Schizophrenia. Key facts. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>. Pristupljeno: siječanj 29, 2021.
9. Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess early mortality in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol*. 2014;10:425-48.
10. Charlson FJ, Baxter AJ, Dua T, Degenhardt L, Whiteford HA, Vos T. Excess mortality from mental, neurological and substance use disorders in the Global Burden of Disease Study 2010. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2015 Apr;24(2):121-40.

11. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16;390(10100):1211-1259.
12. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF i sur. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull*. 2018 Oct 17;44(6):1195-1203.
13. Američka psihijatrijska udruga. Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, peto izdanje. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2014, str. 87-105.
14. Picchioni MM, Murray RM. Schizophrenia. *BMJ*. 2007 Jul 14;335(7610):91-5.
15. Stilo SA, Murray RM. Non-Genetic Factors in Schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*. 2019 Sep 14;21(10):100.
16. Read J, van Os J, Morrison AP, Ross CA. Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatr Scand*. 2005 Nov;112(5):330-50.
17. Stępnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Molecules*. 2018 Aug 20;23(8):2087.
18. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014 Jul 24;511(7510):421-7.
19. Kahn RS, Sommer IE. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2015 Feb;20(1):84-97.
20. Lau CI, Wang HC, Hsu JL, Liu ME. Does the dopamine hypothesis explain schizophrenia? *Rev Neurosci*. 2013;24(4):389-400.
21. Li P, Snyder GL, Vanover KE. Dopamine Targeting Drugs for the Treatment of Schizophrenia: Past, Present and Future. *Curr Top Med Chem*. 2016;16(29):3385-3403.

22. Hrvatsko psihijatrijsko društvo. Hrvatske smjernice za liječenje shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja. 2019 Nov. 60p. Dostupno na: <http://www.psihijatrija.hr/site/wp-content/uploads/2019/11/HRVATSKE-SMJERNICE-ZA-LIJE%C4%8CENJE-SHIZOFRENIJE-I-DRUGIH-PSIHOTI%C4%8CNIH-POREME%C4%86AJA.pdf>. Pristupljeno: lipanj 12, 2021.
23. ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision). Chapter V Mental and behavioural disorders (F00-F99). 2019. Dostupno na: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/F20-F29>. Pristupljeno: lipanj 08, 2021.
24. Eskelinen S. Physical health of patients with schizophrenia: findings from a health examination study [dissertation]. Helsinki: Faculty of Medicine of the University of Helsinki; 2017. 115p.
25. Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry*. 2013 Oct;12(3):216-26.
26. Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N i sur. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2013 Nov;39(6):1296-306.
27. Živković M. Pregled najvažnijih antipsihotika i njihovih mehanizama djelovanja. *Medicus*. 2017;26(2 Psihijatrija danas):133-139.
28. Schultz SH, North SW, Shields CG. Schizophrenia: a review. *Am Fam Physician*. 2007 Jun 15;75(12):1821-9.
29. Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko psihijatrijsko društvo. Smjernice za psihosocijalne postupke i psihoterapiju. 2017 Mar. Dostupno na: <https://www.psihijatrija.hr/site/smjernice-za-psihosocijalne-postupke-i-psihoterapiju/>. Pristupljeno: lipanj 17, 2021.
30. Šagud M, Goluža E, Mihaljević-Peješ A, Kosanović Rajačić B, Bradaš Z, Božičević M. Elektrokonvulzivna terapija: osamdeset godina iskustva u Hrvatskoj i u svijetu. *Liječnički vjesnik*. 2020;142(7-8):251-262. Dostupno na: <https://doi.org/10.26800/LV-142-7-8-41>. Pristupljeno: lipanj 19, 2021.

31. Križaj GA, Mimica N. Transkranijalna magnetska stimulacija - princip rada i klinička primjena u psihijatriji i neurologiji s posebnim osvrtom na Alzheimerovu bolest. *Medix*. 2017;126: 144-150. Dostupno na: <https://www.bib.irb.hr/924717>. Pristupljeno: lipanj 19, 2021.
32. Correll CU, Lauriello J. Using Long-Acting Injectable Antipsychotics to Enhance the Potential for Recovery in Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2020 Jun 30;81(4):MS19053AH5C.
33. Laux G, Heeg B, van Hout BA, Mehnert A. Costs and effects of long-acting risperidone compared with oral atypical and conventional depot formulations in Germany. *Pharmacoeconomics*. 2005;23 Suppl 1:49-61.
34. Haddad PM, Brain C, Scott J. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. *Patient Relat Outcome Meas*. 2014 Jun 23;5:43-62.
35. Gaebel W, Zielasek J. Schizophrenia in 2020: Trends in diagnosis and therapy. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015 Nov;69(11):661-73.
36. Dixon LB, Lehman AF, Levine J. Conventional antipsychotic medications for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1995;21(4):567-77.
37. Morris MT, Tarpada SP. Long-Acting Injectable Paliperidone Palmitate: A Review of Efficacy and Safety. *Psychopharmacol Bull*. 2017 May 15;47(2):42-52.
38. Grajales D, Ferreira V, Valverde ÁM. Second-Generation Antipsychotics and Dysregulation of Glucose Metabolism: Beyond Weight Gain. *Cells*. 2019 Oct 29;8(11):1336.
39. Šagud M, Mihaljević-Peješ A. Antipsihotici – mehanizam djelovanja. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/15696/Antipsihotici-mehanizam-djelovanja.html>. Pristupljeno: lipanj 13, 2021.
40. Baandrup L. Polypharmacy in schizophrenia. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020 Mar;126(3):183-192.
41. Howes OD, McCutcheon R, Owen MJ, Murray RM. The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2017 Jan 1;81(1):9-20.

42. Jeon SW, Kim YK. Unresolved Issues for Utilization of Atypical Antipsychotics in Schizophrenia: Antipsychotic Polypharmacy and Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2017 Oct 18;18(10):2174.
43. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J i sur. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2019 Sep 14;394(10202):939-951.
44. Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I i sur. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Ther Clin Risk Manag.* 2017 Jun 29;13:757-777.
45. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry.* 2018 Oct;17(3):341-356.
46. HALMED (Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode). Sažetak opisa svojstava lijeka haloperidol. 2018. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Haldol-depo-50-mg-ml-otopina-za-injekciju/12579/>. Pristupljeno: lipanj 22, 2021.
47. HALMED (Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode). Sažetak opisa svojstava lijeka risperidon. 2020. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Rispolept-2-mg-filmom-obložene-tablete/14160/>. Pristupljeno: lipanj 22, 2021.
48. HALMED (Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode). Sažetak opisa svojstava lijeka klorzapin. 2019. Dostupno na <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Leponex-100-mg-tablete/12986/>. Pristupljeno: lipanj 22, 2021.
49. Kondej M, Stępnicki P, Kaczor AA. Multi-Target Approach for Drug Discovery against Schizophrenia. *Int J Mol Sci.* 2018 Oct 10;19(10):3105.
50. Pae CU. Antipsychotic Polypharmacy in Treatment of Schizophrenia; Should or Should Not? *Chonnam Med J.* 2020 Sep;56(3):157-165.
51. Tiihonen J, Taipale H, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tanskanen A. Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy With Psychiatric Rehospitalization Among Adults With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry.* 2019 May 1;76(5):499-507.

52. Acosta FJ, Hernández JL, Pereira J, Herrera J, Rodríguez CJ. Medication adherence in schizophrenia. *World J Psychiatry*. 2012 Oct 22;2(5):74-82.
53. World Health Organisation (WHO): Adherence to long-term therapies Evidence for action. Dostupno na: [https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_full\\_report.pdf](https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf). Pristupljeno lipanj 19, 2021
54. Nielsen J, Jensen SO, Friis RB, Valentin JB, Correll CU. Comparative effectiveness of risperidone long-acting injectable vs first-generation antipsychotic long-acting injectables in schizophrenia: results from a nationwide, retrospective inception cohort study. *Schizophr Bull*. 2015 May;41(3):627-36.
55. El Abdellati K, De Picker L, Morrens M. Antipsychotic Treatment Failure: A Systematic Review on Risk Factors and Interventions for Treatment Adherence in Psychosis. *Front Neurosci*. 2020 Oct 9;14:531763.
56. Howes OD, McCutcheon R, Agid O i sur. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry*. 2017 Mar 1;174(3):216-229.
57. Fenton WS, Blyler CR, Heinssen RK. Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. *Schizophr Bull*. 1997;23(4):637-51.
58. Kikkert MJ, Dekker J. Medication Adherence Decisions in Patients With Schizophrenia. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2017 Dec 7;19(6):17n02182.
59. Brečić P, Polšek D. Adherencija u liječenju shizofrenije. U: Karlović D, Peitl V, Silić A, ur. *Shizofrenije*. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2019. str. 347-360.
60. Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ, Giel R. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort. *Schizophr Bull*. 1998;24(1):75-85.
61. Ram R, Bromet EJ, Eaton WW, Pato C, Schwartz JE. The natural course of schizophrenia: a review of first-admission studies. *Schizophr Bull*. 1992;18(2):185-207.

62. Mathews M, Gopal S, Nuamah I i sur. Clinical relevance of paliperidone palmitate 3-monthly in treating schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019 May 21;15:1365-1379.
63. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM i sur. Predictors of recidive following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Mar;56(3):241-7.
64. Goff DC, Hill M, Freudenreich O. Strategies for improving treatment adherence in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*. 2010;71 Suppl 2:20-6.
65. Schoretsanitis G, Kane JM, Correll CU i sur; American Society of Clinical Psychopharmacology, Pharmakopsychiatrie TDDMTFOTAFNU. Blood Levels to Optimize Antipsychotic Treatment in Clinical Practice: A Joint Consensus Statement of the American Society of Clinical Psychopharmacology and the Therapeutic Drug Monitoring Task Force of the Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie. *J Clin Psychiatry*. 2020 May 19;81(3):19cs13169.
66. Velligan D, Mintz J, Maples N i sur. A randomized trial comparing in person and electronic interventions for improving adherence to oral medications in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2013 Sep;39(5):999-1007.
67. Wilder CM, Elbogen EB, Moser LL, Swanson JW, Swartz MS. Medication preferences and adherence among individuals with severe mental illness and psychiatric advance directives. *Psychiatr Serv*. 2010 Apr;61(4):380-5.
68. García S, Martínez-Cengotitabengoa M, López-Zurbano S i sur. Adherence to Antipsychotic Medication in Bipolar Disorder and Schizophrenic Patients: A Systematic Review. *J Clin Psychopharmacol*. 2016 Aug;36(4):355-71.
69. Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M i sur; Expert Consensus Panel on Adherence Problems in Serious and Persistent Mental Illness. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry*. 2009;70 Suppl 4:1-46; quiz 47-8.

70. Brissos S, Veguilla MR, Taylor D, Balanzá-Martinez V. The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a critical appraisal. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2014 Oct;4(5):198-219.
71. Poloni N, Ielmini M, Caselli I i sur. Oral Antipsychotic Versus Long-Acting Injections Antipsychotic in Schizophrenia Spectrum Disorder: a Mirror Analysis in a Real-World Clinical Setting. *Psychopharmacol Bull*. 2019 Jun 20;49(2):17-27.
72. McEvoy JP, Byerly M, Hamer RM i sur. Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 May 21;311(19):1978-87.
73. Blackwood C, Sanga P, Nuamah I i sur. Patients' Preference for Long-Acting Injectable versus Oral Antipsychotics in Schizophrenia: Results from the Patient-Reported Medication Preference Questionnaire. *Patient Prefer Adherence*. 2020 Jul 2;14:1093-1102.
74. Ifteni P, Dima L, Teodorescu A. Long-acting injectable antipsychotics treatment during COVID-19 pandemic - A new challenge. *Schizophr Res*. 2020 Jun;220:265-266.
75. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. Mortality Risk Associated With Long-acting Injectable Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-analyses of Randomized Controlled Trials. *Schizophr Bull*. 2016 Nov;42(6):1438-1445.
76. Correll CU, Kim E, Sliwa JK i sur. Pharmacokinetic Characteristics of Long-Acting Injectable Antipsychotics for Schizophrenia: An Overview. *CNS Drugs*. 2021 Jan;35(1):39-59.
77. Sheehan JJ, Reilly KR, Fu DJ, Alphas L. Comparison of the peak-to-trough fluctuation in plasma concentration of long-acting injectable antipsychotics and their oral equivalents. *Innov Clin Neurosci*. 2012 Jul;9(7-8):17-23.
78. McEvoy JP. Risks versus benefits of different types of long-acting injectable antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 Suppl 5:15-8.



79. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000 Apr;157(4):514-20.
80. Miyamoto S, Wolfgang Fleischhacker W. The Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia. *Curr Treat Options Psychiatry*. 2017;4(2):117-126.
81. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj 2021. 1.izdanje, Zagreb: Udruga poslodavaca u zdravstvu Hrvatske; 2021, str. 449-450.
82. HALMED (Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode). Sažetak opisa svojstava lijeka fluphenazinum. 2020. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Moditen-depo-25-mg-1-ml-otopina-za-injekciju/13271/>. Pristupljeno: lipanj 23, 2021.
83. EMA (European Medicines Agency). Sažetak opisa svojstava lijeka aripiprazole. 2020. Dostupno na:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abilify-maintena-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abilify-maintena-epar-product-information_en.pdf). Pristupljeno: lipanj 23, 2021.
84. EMA (European Medicines Agency). Sažetak opisa svojstava lijeka paliperidone. 2021. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trevicta-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trevicta-epar-product-information_hr.pdf). Pristupljeno: lipanj 23, 2021.
85. EMA (European Medicines Agency). Sažetak opisa svojstava lijeka olanzapine pamoate. 2020. Dostupno na:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zypadhera-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zypadhera-epar-product-information_hr.pdf). Pristupljeno: lipanj 23, 2021.
86. Ciglar M, Bjedov S, Maleković H. Attitudes of Croatian psychiatrists towards long-acting injectable antipsychotics. *Psychiatr Danub*. 2016 Sep;28(3):273-277.
87. Barbui C, Bertolini F, Bartoli F i sur; STAR Network Investigators. Reasons for initiating long-acting antipsychotics in psychiatric practice: findings from the STAR Network Depot Study. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2020 Dec 22;10:2045125320978102.

88. Mohr P, Knytl P, Voráčková V, Bravermanová A, Melicher T. Long-acting injectable antipsychotics for prevention and management of violent behaviour in psychotic patients. *Int J Clin Pract*. 2017 Sep;71(9).
89. National Collaborating Centre for Mental Health. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. National Institute for Health and Care Excellence, 2014. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/resources/psychosis-and-schizophrenia-in-adults-prevention-and-management-pdf-35109758952133>. Pristupljeno: lipanj 18, 2021.
90. Lin D, Thompson-Leduc P, Ghelerter I i sur. Real-World Evidence of the Clinical and Economic Impact of Long-Acting Injectable Versus Oral Antipsychotics Among Patients with Schizophrenia in the United States: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2021 May;35(5):469-481.
91. Correll CU, Citrome L, Haddad PM i sur. The Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia: Evaluating the Evidence. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(suppl 3):1-24.
92. Kim B, Lee SH, Yang YK, Park JI, Chung YC. Long-acting injectable antipsychotics for first-episode schizophrenia: the pros and cons. *Schizophr Res Treatment*. 2012;2012:560836.
93. Rubio-Valera M, Chen TF, O'Reilly CL. New roles for pharmacists in community mental health care: a narrative review. *Int J Environ Res Public Health*. 2014 Oct 21;11(10):10967-90.
94. Wolf C, Pauly A, Mayr A i sur. Pharmacist-Led Medication Reviews to Identify and Collaboratively Resolve Drug-Related Problems in Psychiatry - A Controlled, Clinical Trial. *PLoS One*. 2015 Nov 6;10(11):e0142011.
95. Moore CH, Powell BD, Kyle JA. The Role of the Community Pharmacist in Mental Health. *U.S.Pharmacist*. 2018. Dostupno na: [https://www.uspharmacist.com/article/the-role-of-the-community-pharmacist-in-mental-health/preview/uspeditorial?utm\\_source=TrendMD&utm\\_medium=cpc&utm\\_campaign=US\\_Pharmacist\\_TrendMD\\_0](https://www.uspharmacist.com/article/the-role-of-the-community-pharmacist-in-mental-health/preview/uspeditorial?utm_source=TrendMD&utm_medium=cpc&utm_campaign=US_Pharmacist_TrendMD_0). Pristupljeno: srpanj 02, 2021.

96. Olfson M, Marcus SC, Ascher-Svanum H. Treatment of schizophrenia with long-acting fluphenazine, haloperidol, or risperidone. *Schizophr Bull.* 2007 Nov;33(6):1379-87.
97. Meltzer HY, Risinger R, Nasrallah HA i sur. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of aripiprazole lauroxil in acute exacerbation of schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2015 Aug;76(8):1085-90.
98. Naber D, Hansen K, Forray C i sur. Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2015 Oct;168(1-2):498-504.
99. Iwata N, Inagaki A, Sano H, Niidome K, Kojima Y, Yamada S. Treatment Persistence Between Long-Acting Injectable Versus Orally Administered Aripiprazole Among Patients with Schizophrenia in a Real-World Clinical Setting in Japan. *Adv Ther.* 2020 Jul;37(7):3324-3336.

## 7. ŽIVOTOPIS