Terapijski problemi u liječenju pacijenata sa shizofrenijom i depresijom

Bego, Margareta

Professional thesis / Završni specijalistički

2016

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:163:670895

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Margareta Bego

TERAPIJSKI PROBLEMI U LIJEČENJU PACIJENATA SA SHIZOFRENIJOM I DEPRESIJOM

SPECIJALISTIČKI RAD

Zagreb, 2016.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Margareta Bego

TERAPIJSKI PROBLEMI U LIJEČENJU PACIJENATA SA SHIZOFRENIJOM I DEPRESIJOM

SPECIJALISTIČKI RAD

Zagreb, 2016.

PSS studij: Kliničke farmacija

Mentor rada: prim.dr.sc. Miroslav Herceg

Specijalistički rad obranjen je dana _____ u/na _____,

pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

Rad ima __96__ listova.

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

Zahvala:

Veliko hvala prim.dr.sc. Miroslavu Hercegu na cijenjenom mentorstvu, susretljivosti i velikoj pomoći tijekom izrade ovog specijalističkog rada.

Zahvaljujem dragim prijateljima i kolegama: Sonji Krivokapić, Jeleni Biruš, Katarini Vučić, Ani Dugonjić i Marini Lesičar na pruženoj podršci i savjetima.

Posebno hvala Tomohiru na neizmjernom strpljenju i razumijevanju za moje odsutnosti duhom i tijelom za vrijeme pisanja završnog rada.

SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog rada je pregledno prikazati glavne terapijske probleme u liječenju pacijenata sa shizofrenijom i depresijom i osvrnuti se na važnost uloge koju ljekarnici mogu imati u njihovom zbrinjavanju.

Ispitanici i metode: U tu svrhu pretraženi su relevantni psihijatrijski dijagnostički priručnici i trenutno važeće terapijske smjernice, znanstvena i stručna literatura, publikacije stručnih udruga i institucija, baza lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode te drugi raspoloživi izvori.

Rezultati: Identificirana su tri glavna terapijska problema u liječenju pacijenata sa shizofrenijom i depresijom koja mogu negativno utjecati na željeni ishod liječenja: nuspojave psihofarmaka, slaba adherencija pacijenata na terapiju te primjena velikog broja lijekova koja stvara potencijal za nastanak interakcija lijekova i medikacijskih pogrešaka.

Zaključak: Terapijske probleme potrebno je prepoznati i pravovremeno zbrinuti ili prevenirati kako bi pacijent mogao postići terapijski cilj. Ljekarnici se, kao karika između liječnika i bolesnika, nalaze u idealnom položaju za intervenciju u prepoznatim terapijskim problemima s potencijalom za doprinos u boljem ishodu liječenja za bolesnika. Stoga, postoji potreba za većim uključenjem ljekarnika u skrb za mentalno zdravlje kao i za praćenjem učinaka tog uključenja.

SUMMARY

Aim: The aim of this paper is to do a review of main drug-related problems in the treatment of patients with schizophrenia and depression and to make a reference to the importance of the role that pharmacists could have in their managment.

Subjects and method: For this purpose relevant psychiatric diagnostic manuals, currently relevant treatment guidelines, scientific articles and expert perspectives, publications of professional associations and institutions, Agency for Medicinal Products and Medical Devices' database and other available resources were searched.

Results: Three main drug-related problems in the treatment of patients with schizophrenia and depression were identified, that may have a negative impact on preferred treatment outcome: adverse drug reactions of psychotropic medications, poor medication adherence and use of multiple medication which creates a potential for drug-drug interactions and medication errors.

Conclusion: Drug-related problems should be identified and managed or prevented in timely manner in order to achieve the therapeutic goal. Pharmacists, as the link between a physician and a patient, are found to be in an ideal position for intervention in identified drug-related problems with potential of contribution in better treatment outcome. Therefore, there is a need for greater involvement of pharmacists in mental health care and also a need for monitoring of its effects.

Sadržaj

SAŽETAK ..... **I**
SUMMARY ..... **II**
Sadržaj ..... **III**
Popis oznaka, kratica i simbola ..... **IV**
1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA **1**
1.1. Shizofrenija 2
1.2. Liječenje shizofrenije 5
1.3. Depresija 9
1.4. Liječenje depresije 13
2. CILJ ISTRAŽIVANJA **18**
3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI **19**
3.1. Nuspojave antipsihotika i antidepresiva 20
3.1.1. Nuspojave antipsihotika 20
3.1.2. Nuspojave antidepresiva 32
3.2. Neadherencija 42
3.2.1. Neadherencija u liječenju shizofrenije 43
3.2.2. Neadherencija u liječenju depresije 45
3.3. Interakcije antipsihotika i antidepresiva 47
3.3.1. Farmakokinetičke interakcije 48
3.3.2. Farmakodinamičke interakcije 56
4. RASPRAVA **73**
4.1. Uloga ljekarnika u skrbi za pacijente sa shizofrenijom i depresijom 73
5. ZAKLJUČAK **77**
6. LITERATURA **78**
7. ŽIVOTOPIS **87**

Popis oznaka, kratica i simbola

AD - antidepresivi

ADME – apsorpcija, distribucija, metabolizam, eliminacija

APA - *American Psychiatric Association;* Američka psihijatrijska udruga

ATK - anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija

AUC – (engl. *area under the curve*) površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme

BDNF - (engl. *brain-derived neurotrophic factor*) moždani neurotrofni faktor

BMI - (engl. *body mass index*) indeks tjelesne težine

CYP – citokrom P450

DA - dopamin

DALY - (engl. *disability-adjusted life year*) godine života prilagođene za onesposobljenost

DDD - definirana dnevna doza

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

EEG - elektroencefalogram

EMA - *European Medicines Agency;* Europska agencija za lijekove

EPS - ekstrapiramidalni simptomi

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

HALMED - Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

HAMD - *Hamilton Depression Rating Scale,* Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju

HLZ - Hrvatski liječnički zbor

MAO - monoaminooksidaza

MAOi - inhibitori monoaminooksidaze

MKB-10 - Međunarodna klasifikacija bolesti, 10. revizija

mCPP - meta-klorofenilpiperazin

NA - noradrenalin

NaSSA – (engl. *noradrenergic and specific serotonergic antidepressant*) noradrenergički i specifični serotonergički antidepresiv

NDRI – (engl. *norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor*) inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina

NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*

NIMH – *National Institute for Mental Health*

NP - nije primjenjivo

NSAID – (engl. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) nesteroidni protuupalni lijekovi

OTC - (engl. *over the counter*) bezreceptni lijek

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

P-gp - P-glikoprotein

PD – farmakodinamika

PK - farmakokinetika

QTc - QT interval korigiran za srčanu frekvenciju

ref. – literaturna referenca

REM – (engl. *rapid eye movement*)

SERT - serotoninski transporter

SSI - *The Scale of Suicidal Ideation,* Ljestvica suicidalnih ideacija

SSRI - (engl. *selective serotonine reuptake inhibitors*) selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

SŽS - središnji živčani sustav

TCA - triciklički antidepresivi

TD - tardivna diskinezija

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

UGT – uridindifosfat-glukuronoziltransferaza

WHO - *World Health Organisation*, Svjetska zdravstvena organizacija

YLD - (engl. *years lived with disability*) godine života s onesposobljenosti

5-HT - 5-hidroksitriptamin (serotonin)

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Psihički poremećaji predstavljaju jedan od najvećih izazova javnog zdravstva u Europi, te također i u Hrvatskoj. Shizofrenija i depresija među vodećim su poremećajima koji uzrokuju česte hospitalizacije i radnu nesposobnost bolesnika.[1] Obje bolesti značajno narušavaju kvalitetu života bolesnika, te imaju znatan doprinos u ukupnom opterećenju bolestima izraženom kao broj izgubljenih godina života zbog bolesti, onesposobljenosti ili rane smrti (DALY).[2] Osobe s velikim depresivnim poremećajem i shizofrenijom imaju 40%-60% veću vjerojatnost za ranu smrt u odnosu na opću populaciju zbog dodatnih problema s fizičkim zdravljem koji često ostaju neliječeni (npr. kardiovaskularne bolesti, dijabetes, infektivne bolesti), te zbog suicida.[3] Mehanizam nastanka shizofrenije i depresije još uvijek nije u potpunosti poznat. Dijagnoza tih bolesti je kompleksna jer nema objektivnih mjerljivih parametara nego se temelji na prisutstvu/odsutstvu subjektivnih simptoma koji često mogu biti povezani s drugim psihičkim, ali i somatskim poremećajima koje je prije liječenja potrebno isključiti. U dosadašnjoj praksi odgovarajuća primjena lijekova pokazala se ključnom za učinkovito liječenje psihičkih bolesti; može poboljšati kvalitetu života, povećati produktivnost bolesnika i spriječiti suicid.[2] Farmakološko liječenje nakon postavljanja dijagnoze sastoji se od odabira najboljeg lijeka za pojedinog bolesnika s obzirom na sigurnosni profil lijeka i njegov pokazani učinak u kontroli simptoma bolesti s ciljem što bržeg postizanja remisije bolesti i njenog održavanja. Međutim, liječenje shizofrenije i depresije praćeno je mnogim terapijskim problemima koji mogu negativno utjecati na ishod liječenja. U ovom preglednom radu prikazat će se glavni terapijski problemi u liječenju pacijenata sa shizofrenijom i depresijom i napraviti osvrt na važnost uloge koju ljekarnici mogu imati u njihovom zbrinjavanju.

1.1. Shizofrenija

Epidemiologija

Shizofrenija je teška psihička bolest relativno niske incidencije (15,2/100 000 osoba).[4] Tipično započinje u kasnoj adolescenciji ili ranoj odrasloj dobi (15-35 godina)[5], s višom incidencijom[4] te nešto ranijim nastupom kod muškaraca u odnosu na žene[6]. Zbog nastupa u ranoj dobi i kroničnog tijeka, prevalencija bolesti je relativno visoka (4-7/1000 osoba)[7].

Etiologija

Uzrok nastanka shizofrenije još uvijek nije u potpunosti poznat. Smatra se da kod nekih ljudi postoji genetska predispozicija za bolest, koju mogu potaknuti okolišni čimbenici poput virusne infekcije ili malnutricije tijekom trudnoće, komplikacija tijekom poroda ili pak stres i drugi psihosocijalni čimbenici. U bolesnika sa shizofrenijom pronađene su razlike u strukturi mozga kao i neravnoteža među neurotransmiterima u mozgu.[5, 8, 9, 10, 11] Međutim, to područje i dalje ostaje velikim potencijalom za daljnja istraživanja.

Dijagnoza

Dijagnoza shizofrenije je kompleksna jer nema objektivnih mjerljivih parametara nego se temelji na prisutstvu/odsutstvu subjektivnih simptoma[5] koji često mogu biti povezani s drugim psihičkim, ali i somatskim poremećajima koje je prije liječenja potrebno isključiti. Za postavljanje dijagnoze shizofrenije u psihijatriji se koriste kriteriji prema dva klasifikacijska sustava poremećaja: Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, 4. verzija (DSM-IV-TR), Američke psihijatrijske udruge ili Međunarodna klasifikacija bolesti, 10. revizija (MKB-10), Svjetske zdravstvene organizacije. U europskim zemljama i u Hrvatskoj koriste se kriteriji MKB-10, dok se u SAD-u i ostalim zemljama koriste kriteriji DSM-IV-TR.[12, 13] Iako su kriteriji u oba klasifikacijska sustava poprilično podudarni, ipak postoje neke razlike. Za dijagnozu poremećaja kao shizofrenije, DSM-IV zahtijeva trajanje poremećaja najmanje 6 mjeseci te

onesposobljenost u socijalnom/radnom funkcioniranju, dok MKB-10 nema taj zahtjev, a trajanje poremećaja mora biti najmanje mjesec dana.[13, 14]

Simptomi shizofrenije mogu se ugrubo podijeliti na pozitivne i negativne simptome. Pozitivni simptomi shizofrenije odraz su prisutnosti misli ili ponašanja koja odstupaju od normalnih:

- Halucinacije – mogu se javiti u bilo kojem osjetilnom području, ali slušne su halucinacije najčešće i tipične za shizofreniju. Obično se doživljavaju kao glasovi koji međusobno razgovaraju o bolesniku ili komentiraju njegovo ponašanje ili misli.
- Sumanutosti (deluzije) – pogrešna uvjerenja unatoč neosporivim proturječnim dokazima, a koja su izvan kulturne i vjerske pripadnosti pojedinca. Mogu uključivati ideje proganjanja (osoba vjeruje da je uhode), ideje odnosa (osoba vjeruje da su neki znakovi iz okoline, poput članaka iz novina, pjesama ili sl. upućeni neposredno njoj), ideje utjecaja (osoba vjeruje da su joj misli oduzete ili namenute vanjskom silom), religijske ili ideje veličine (osoba vjeruje u svoj vjerski ili politički identitet, ili nadljudske sposobnosti).
- Poremećaj misli – vezan je uz smeten i nerazumljiv govor (gubitak asocijacija).
- Snažno smeteno ili katatono ponašanje – psihomotorička aktivnost je ili uvelike pretjerana ili znatno smanjena.

Negativni simptomi shizofrenije odraz su smanjenja ili odsutstva ponašanja koje se smatra normalnim:

* Osjećajna zaravnjenost – obilježena je izrazito smanjenim izražavanjem osjećaja
* Alogija – očituje se kratkim, ispraznim odgovorima (siromaštvo govora)
* Avolicija – nemogućnost započinjanja i ustrajnosti u k cilju usmjerenim aktivnostima
* Anhedonija – očituje se gubitkom zanimanja i zadovoljstva

Negativne simptome mnogo je teže procijeniti jer nisu specifični i mogu biti uzrokovani nizom drugih čimbenika. Često su prisutni i nekoliko godina prije nego osoba doživi prvu akutnu psihotičnu epizodu obilježenu pozitivnim simptomima. Negativni simptomi mogu postati izraženi i tek nakon što se pozitivni simptomi stave pod kontrolu liječenjem.

Iako je intelektualni kapacitet bolesnika sa shizofrenijom uglavnom očuvan, često se mogu javiti kognitivni simptomi poput problema s koncentracijom, donošenjem odluka, dugoročnim pamćenjem. Gubitak uvida u samu bolest važna je karakteristika psihotičnih epizoda koja može biti značajna prepreka uspješnom liječenju.[5, 10, 11, 12]

Tijek

Početak shizofrenije obično je obilježen prodromalnim periodom s postupnim razvojem negativnih simptoma (poput socijalnog povlačenja, gubitka zanimanja za posao ili školu, neodržavanja higijene) i blagih pozitivnih simptoma (npr. razgovaraju sami sa sobom) ili pozitivnih simptoma umjerenog intenziteta koji se pojavljuju rijetko ili kratko traju, prije nego nastupi aktivni stadij. Prodromalni simptomi razlikuju se od simptoma akutne psihotične epizode u njihovom intenzitetu, učestalosti pojavljivanja i/ili trajanju. Izraženi negativni simptomi često su prvi znak obitelji da s osobom „nešto nije u redu“.[10, 12, 15] Nastup nekih od pozitivnih simptoma (najčešće halucinacija i sumanutosti) u odgovarajućoj duljini njihova trajanja i uz isključivanje drugih mogućih uzroka prema prethodno navedenim dijagnostičkim kriterijima označava prvu epizodu shizofrenije. Tijek bolesti može se znatno razlikovati u pojedinaca. Dok neke osobe imaju samo jednu epizodu bolesti nakon koje nastupi remisija, kod većine će bolest biti kroničnog tijeka. Kod nekih osoba izmjenjuju se egzacerbacije i periodi remisije sa ili bez rezidualnih simptoma, kod drugih bolest ima relativno stabilan kronični tijek s progresivnim funkcionalnim oštećenjem.[12, 16, 17]

Obilježja

Shizofrenija dovodi do smetnji u socijalnom funkcioniranju kao što su međuljudski odnosi, posao, školovanje, briga o samome sebi što može značajno narušiti kvalitetu

života bolesnika.[12, 15] Osobe sa shizofrenijom imaju otprilike 2 puta veće stope mortaliteta od opće populacije uslijed čestih komorbiditeta (npr. kardiovaskularne bolesti, dijabetes, infektivne bolesti) te suicida.[5, 9] Depresivni simptomi jedan su od glavnih čimbenika rizika za suicid u bolesnika sa shizofrenijom. Rizik od suicida veći je u mlađih muškaraca višeg stupnja obrazovanja.[18] Kod gotovo polovice oboljelih od shizofrenije primijećen je i poremećaj ovisnosti o psihoaktivnim tvarima što se povezuje s lošijim ishodom.[19] Stigma vezana uz shizofreniju je vrlo česta, što dovodi do nepovoljnih posljedica za bolesnike kao što su pad samopouzdanja, povlačenje u sebe, izoliranje od okoline.[20] To može dovesti do toga da bolesnik izbjegava tražiti pomoć te ne prima liječenje koje mu je potrebno.[9]

Shizofrenija je teška bolest popraćena značajnom onesposobljenosti u funkcioniranju, međutim može se liječiti i liječenjem ublažiti simptome te poboljšati funkcioniranje.[11]

1.2. Liječenje shizofrenije

Liječenje shizofrenije obuhvaća primjenu psihofarmakoloških, psihosocijalnih i psihoterapijskih intervencija. U ovom radu naglasak će biti na primjeni psihofarmakoloških metoda i s njima povezanih terapijskih problema.

Pri donošenju odluke oko odabira optimalne terapije za bolesnika oboljelog od shizofrenije koriste se terapijske smjernice za liječenje shizofrenije. One predstavljaju priručnik za psihijatra, te se nikako ne smiju smatrati zamjenom za individualnu kliničku procjenu. Hrvatske terapijske smjernice Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatskog društva za kliničku psihijatriju iz 1999.[21] predstavljaju sintezu nekoliko svjetskih publiciranih smjernica, pretraživanja literature i vlastitog iskustva autora, te su trenutno u reviziji.

Prema terapijskim smjernicama, lijekovi izbora u liječenju shizofrenije su antipsihotici.

Liječenje shizofrenije antipsihoticima započelo je otkrićem klorpromazina te njegovim uvođenjem u terapiju 1952. godine. Klorpromazin pripada prvoj generaciji

antipsihotika (FGA) koji blokiraju dopaminske D_2 receptore i na taj način smanjuju pozitivne simptome shizofrenije, ali i uzrokuju vrlo neugodne neurološke nuspojave poput ekstrapiramidalnih simptoma (obuhvaćaju parkinsonizam, akatiziju, distoniju, tardivnu diskineziju). Prvotno se smatralo da su ekstrapiramidalne nuspojave, odnosno neuroleptički učinak koji izazivaju, dokaz antipsihotičnog djelovanja. Zbog tih karakterističnih simptoma, ranije su nazivani i „tipičnim" antipsihoticima ili neurolepticima.[22]

Uslijedio je razvoj antipsihotika druge generacije (SGA) za koje se smatralo da su djelotvorniji u liječenju negativnih i kognitivnih simptoma te uzrokuju manje nuspojava (EPS) u odnosu na FGA, zbog čega su nazivani i „atipičnim" antipsihoticima.[23, 24]

Klozapin je jedini antipsihotik kojem je dokazana superiorna djelotvornost nad ostalim antipsihoticima u liječenju pozitivnih i negativnih simptoma rezistentne shizofrenije. Također se pokazalo da terapija klozapinom smanjuje rizik od suicida.[25] Međutim, s obzirom da se njegova primjena povezuje s teškom i potencijalno po život opasnom nuspojavom, agranulocitozom, ostaje ograničen na slučajeve izostanka zadovoljavajućeg kliničkog poboljšanja unatoč uporabi odgovarajućih doza u odgovarajućoj duljini primjene najmanje dva antipsihotika, uključujući jedan atipični.[26]

Aripiprazol, zasad jedini odobreni antipsihotik iz treće generacije, pokazuje funkcionalnu selektivnost za dopaminske D_2 receptore. U uvjetima visoke ekstracelularne koncentracije dopamina iskazuje svojstva parcijalnog agonista, natječe se s dopaminom za vezna mjesta i uzrokuje parcijalno antagonistički učinak i posljedično kliničku učinkovitost. Suprotno, u uvjetima niske ekstracelularne koncentracije dopamina, aripiprazol može zauzeti dodatne receptore i dovesti do parcijalne aktivacije.[23, 27]

Zbog povoljnijeg profila nuspojava dosada se u hrvatskim terapijskim smjernicama za liječenje prve epizode shizofrenije prednost davala antipsihoticima druge generacije.[28]

Međutim, još uvijek je upitno kojim antipsihoticima dati prednost u liječenju shizofrenije[29] te se dovodi u pitanje i opravdanost same podjele budući da se radi o vrlo heterogenim skupinama lijekova s različitim potencijalom za nastanak EPS.[30, 31] Rezultati novijih kliničkih ispitivanja i meta-analiza pokazali su da antipsihotici druge generacije nemaju prednosti s obzirom na njihovu podnošljivost i učinkovitost u usporedbi s antipsihoticima prve generacije.[22, 23] Prema recentnim NICE smjernicama (2014.) preporuka je da se izbor antipsihotika vrši individualno s obzirom na profil nuspojava lijeka i simptome pojedinog bolesnika.[26]

Antipsihotici odobreni u Republici Hrvatskoj u indikaciji liječenja shizofrenije navedeni su prema INN-u i zaštićenom imenu u Tablici 1.

Tablica 1 Popis odobrenih antipsihotika u indikaciji shizofrenije u Hrvatskoj prema Registru lijekova iz 2015.g.[32] i bazi lijekova HALMED-a[33]

INN	Zaštićeno ime
Antipsihotici prve generacije	
flufenazin	Moditen
haloperidol	Haldol
levomepromazin	Nozinan
loksapin	Adasuve*
promazin	Prazine
sulpirid	Eglonyl, Sulpirid Belupo
zuklopentiksol	Clopixol
Antipsihotici druge generacije	
amisulpirid	Solian
klozapin	Leponex, Clozapine Remedica
kvetiapin	Kventiax, Kvetiapin Edicta, Kvetiapin Genera, Kvetiapin PharmaS, Loquen, Q-Pin, Quelapin, Seroquel
olanzapin	Olandix, Olanzalux, Olanzapin Cipla, Olanzapin Genera, Olanzapin Krka, Olanzapin PharmaS, Olanzapin Apotex*, Olanzapine Glenmark*, Olanzapine Glenmark Europe*, Olanzapine Mylan*, Olanzapine Teva*, Olazax*, Olazax Disperzi*, Olazin, Vaira, Vaira-V, Zalasta*, Ziora, Zypadhera*, Zyprexa*, Zyprexa Velotab*
paliperidon	Invega*, Paliperidone Janssen*, Xeplion*
risperidon	Prospera, Risdonal, Risnia, Rispen,

INN	Zaštićeno ime
	Risperidon Genera, Risperidon Pliva, Rispolept, Rispolux, Risset, Torendo, Torendo Q-Tab
sertindol	Serdolect
ziprasidon	Zeldox
Antipsihotici treće generacije	
aripiprazol	Abilify*, Abilify Maintena*, Aripiprazol Pliva, Aripiprazole Pharmathen*, Aripiprazole Zentiva*, Arisppa, Azolar

* lijek odobren centraliziranim postupkom na razini Europske unije

Farmakološko liječenje nakon postavljanja dijagnoze shizofrenije sastoji se od odabira najboljeg antipsihotika za pojedinog bolesnika s obzirom na sigurnosni profil lijeka i njegov pokazani učinak u kontroli simptoma bolesti s ciljem što bržeg postizanja remisije bolesti i njenog održavanja. Dobro odabrani antipsihotik primijenjen u terapijskoj dozi mora kontrolirati psihotične simptome i uzrokovati što manje nuspojava.[28]

U liječenju prve epizode shizofrenije preporučuje se započeti nižim dozama antipsihotika jer se pokazalo kako su one djelotvorne u većine pacijenata. Budući da je potrebno određeno vrijeme kako bi se vidjelo odgovara li bolesnik na terapiju, liječenje se provodi metodom adekvatnog terapijskog pokušaja. Adekvatni terapijski pokušaj označava određenu dozu lijeka, unutar preporučenog raspona, koja se primjenjuje tijekom određenog perioda, obično 6-8 tjedana (osim za klozapin za koji je potrebno 3-6 mjeseci). Ako odgovor na odabrani antipsihotik izostane, preporučuje se još nekoliko terapijskih pokušaja drugim antipsihoticima, uključujući najmanje jedan atipični, prije prelaska na klozapin. Kod ponovljene epizode ili pogoršanja bolesti preporuča se povećanje doze onog antipsihotika na koji je pacijent već ranije imao povoljan odgovor do gornje granice preporučene terapijske doze za taj lijek. Kada antipsihotik nema zadovoljavajućeg djelovanja na simptome bolesti ili izaziva nuspojave koje bolesnik ne može tolerirati potrebno ga je promijeniti. Prilikom promjene antipsihotika potrebna je pažljiva ukrižena titracija doze. Terapija održavanja preporučuje se u trajanju od

najmanje godinu dana za bolesnike koji su imali prvu epizodu shizofrenije, od 5 godina nakon druge epizode, a za bolesnike s ponavljanim psihotičnim epizodama trebala bi trajati doživotno. [13, 28]

Iako visok udio bolesnika odgovori na početno liječenje antipsihoticima, približno 80% će imati relaps unutar 5 godina od liječenja prve epizode, što je djelomično objašnjeno prekidom uzimanja lijeka.[13, 29] Neadherencija terapiji velik je problem u liječenju shizofrenije, te dovodi do relapsa bolesti, ponovne hospitalizacije, duljeg vremena potrebnog za remisiju ili pokušaja suicida.[34]

Antipsihotici se često koriste u kombinaciji s drugim lijekovima, npr. antikonvulzivima, stabilizatorima raspoloženja, antikolinergicima, antidepresivima i benzodiazepinima. Primjena takvih kombinacija opravdana je u slučaju nedostatnog odgovora na antipsihotik, za kontrolu ponašanja (npr. agresivnosti), za liječenje nuspojava antipsihotika ili za liječenje psihijatrijskih komorbiditeta, primjerice depresije ili anksioznosti.[26] Osim istodobno primijenjenih psihofarmaka, moguća je i primjena drugih lijekova za liječenje nekih somatskih bolesti. Primjena velikog broja lijekova stvara potencijal za farmakokinetičke i farmakodinamičke interakcije koje mogu rezultirati smanjenjem djelotvornosti ili pojačanim učinkom istodobno primijenjenih lijekova, uz veći rizik od pojave nuspojava.

1.3. Depresija

Epidemiologija

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije iz 2012. godine, od depresije boluje oko 350 milijuna ljudi u svijetu. Životne stope prevalencije kreću se od 3% do 16,9% ovisno o promatranoj populaciji i definiciji depresije.[35] Prema procjeni Globalnog opterećenja bolestima za 2010. godinu depresivni poremećaji identificirani su kao vodeći u ukupnom opterećenju bolestima izraženom kao DALYs. Među depresivnim poremećajima, glavni doprinos ukupnom opterećenju bolestima činio je veliki depresivni

poremećaj (85% YLDs i DALYs) uz dodatan doprinos za suicid i ishemijsku bolest srca, što ga čini jednim od prioritetnih javnozdravstvenih problema.[36]

Etiologija

Određeni faktori rizika povezani su s većom vjerojatnosti za nastanak depresije, npr. ženski spol (žene dva do tri puta češće obolijevaju od depresije), niži ekonomski status, niži stupanj obrazovanja, depresija u obiteljskoj anamnezi, veliki stresni događaji (poput gubitka voljene osobe, razvoda, rođenja djeteta), kronične bolesti (dijabetes, KOPB, kardiovaskularne bolesti). Hoće li se u neke osobe razviti depresija rezultat je kombinacije psiholoških, socijalnih i bioloških čimbenika.[10, 35]

Glavna teorija nastanka depresije od 1965. bila je monoaminska hipoteza koja pretpostavlja da je depresija rezultat deficita monoaminergične neurotransmisije (noradrenalina i serotonina) u središnjem živčanom sustavu. Tu teoriju podupirala je i djelotvornost klasičnih antidepresiva (MAO inhibitori, triciklički antidepresivi) koji pospješuju monoaminergičku transmisiju.[37] Danas se monoaminergička disregulacija smatra više pridruženim čimbenikom u kompleksnoj regulaciji funkcije SŽS-a, nego primarnim uzrokom depresije, čemu su pridonijela i otkrića antidepresiva s novim mehanizmima djelovanja, poput bupropiona.[38] Jedna od novijih hipoteza uključuje gubitak neuroplastičnosti, tj. pretpostavlja da neuroni u depresiji gube sposobnost adaptivnih odgovora na stres ili druge štetne čimbenike. Neuroplastičnost je rezultat djelovanja neurotropnih faktora, poput BDNF-a (engl. *brain-derived neurotrophic factor*). Tu teoriju podupiru nalazi smanjenih razina BDNF-a u serumu neliječenih bolesnika s depresijom, te povišenje razine BDNF-a nakon liječenja antidepresivima.[39]

Dijagnoza

U dijagnozi depresije u europskim zemljama koriste se dijagnostički kriteriji Međunarodne klasifikacije bolesti, 10. revizija (MKB-10), Svjetske zdravstvene organizacije. MKB-10 definira 3 tipična simptoma depresivne epizode:

- depresivno raspoloženje,

- gubitak interesa i zadovoljstva (anhedonija),
- te smanjenje energije i povećan zamor.

Drugi česti simptomi su:

- poremećen san,
- smanjen apetit,
- smanjena koncentracija i pažnja,
- smanjeno samopoštovanje i samopouzdanje,
- ideje krivnje i bezvrijednosti,
- sumoran i pesimističan pogled na budućnost,
- ideje o samoozljeđivanju ili suicidu.

S obzirom na broj i težinu prisutnih simptoma kod bolesnika, kao i na stupanj poremećaja funkcioniranja, depresija se može klasificirati prema težini u blagu, umjerenu ili tešku. Za postavljanje dijagnoze blage depresivne epizode bolesnik mora imati najmanje četiri simptoma od kojih su dva tipična, uz blaži poremećaj socijalnog funkcioniranja. Za postavljanje dijagnoze umjerene depresivne epizode potrebno je najmanje pet simptoma od kojih su dva tipična, uz umjeren poremećaj socijalnog funkcioniranja. Kod teške depresivne epizode prisutno je najmanje sedam simptoma koji uključuju sva tri tipična, uz znatno ograničene socijalne i radne aktivnosti. U svakom od ovih slučajeva, simptomi moraju biti prisutni najmanje dva tjedna, veći dio dana, gotovo svaki dan, te mora postojati jasna razlika trenutnog stanja osobe u odnosu na stanje prije depresivne epizode. U procjeni težine depresivne epizode, kao i u praćenju stanja pacijenta, može pomoći ocjenska ljestvica HAMD-17 (Hamilton Depression Rating Scale).[10, 12, 40]

Depresivni simptomi koji ne zadovoljavaju kriterije za dijagnozu velike depresivne epizode, ali su perzistentni tijekom više od 2 godine i mogu biti povezani s određenim stupnjem nesposobnosti ili smetnji, upućuju na dijagnozu distimije.[10, 12, 41]

Depresiju treba razlikovati od stanja tuge koje se javlja nakon gubitka voljene osobe, osim ako simptomi traju više od dva mjeseca i uključuju značajan poremećaj funkcioniranja. [12]

Pri postavljanju dijagnoze, važno je prije svega isključiti druge moguće psihijatrijske poremećaje (npr. bipolarni poremećaj), ali i tjelesne bolesti koje mogu imitirati depresiju (npr. kardiovaskularne bolesti, respiratorne bolesti, hipotireoza) te neželjene učinke nekih lijekova poput kortikosteroida, oralnih kontraceptiva, nekih antihipertenziva i antikonvulziva. Potrebno je procijeniti prisutnost komorbiditeta psihičke i/ili tjelesne bolesti. Depresija često prati različite psihičke poremećaje kao što su anksioznost, bolesti ovisnosti, poremećaji nagona, ali i tjelesne bolesti poput kardiovaskularnih bolesti, respiratornih bolesti, zloćudnih bolesti, dijabetesa ili hipotireoze. Kod starijih osoba, vrlo je teško razlikovati simptome depresije od simptoma gotovo uvijek prisutnih komorbiditeta, a simptomi mogu biti i posljedica fiziološkog procesa starenja ili primjene određenih lijekova.[40]

Suicid

U svijetu svake godine više od 800 000 ljudi počini suicid.[42] Dijagnoza depresije povezana je s visokim rizikom od suicida. Suicid je najgori mogući ishod velike depresivne epizode, te je vrlo važno kontinuirano tijekom liječenja procjenjivati rizik od suicida kod pacijenta oboljelog od depresije. Rizik se procjenjuje individualno za svakog bolesnika na osnovu rizičnih i protektivnih čimbenika, a objektivnijoj procjeni mogu pomoći skale procjene suicidalnog rizika (primjerice SSI, Scale for Suicidal Ideation). U slučaju procjene visokog rizika, može biti potrebna i hospitalizacija.[40, 43]

Tijek

Prije nastupa velike depresivne epizode, moguće je prodromalno razdoblje obilježeno anksioznim i blagim depresivnim simptomima koji mogu potrajati od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci. Simptomi same velike depresivne epizode obično se razvijaju brzo,

tijekom nekoliko dana ili tjedana. Trajanje epizode je varijabilno među pojedincima, ali u većini slučajeva dolazi do potpune remisije simptoma.[12]

Depresija je poremećaj koji se može pouzdano dijagnosticirati i liječiti u primarnoj zdravstvenoj skrbi. Psihoterapija i primjena antidepresiva pokazale su se učinkovitima u njezinom liječenju.[35]

1.4. Liječenje depresije

Liječenje depresije je kompleksno jer brojni biološki, psihološki i socijalni čimbenici utječu na tijek i prognozu bolesti, te je potreban individualiziran pristup bolesniku koji obuhvaća farmakološko liječenje, psihoterapijske, psihosocijalne i neurostimulativne metode. U ovom radu naglasak će biti samo na psihofarmakološkoj metodi liječenja depresije, kao i s njome povezanim terapijskim problemima.

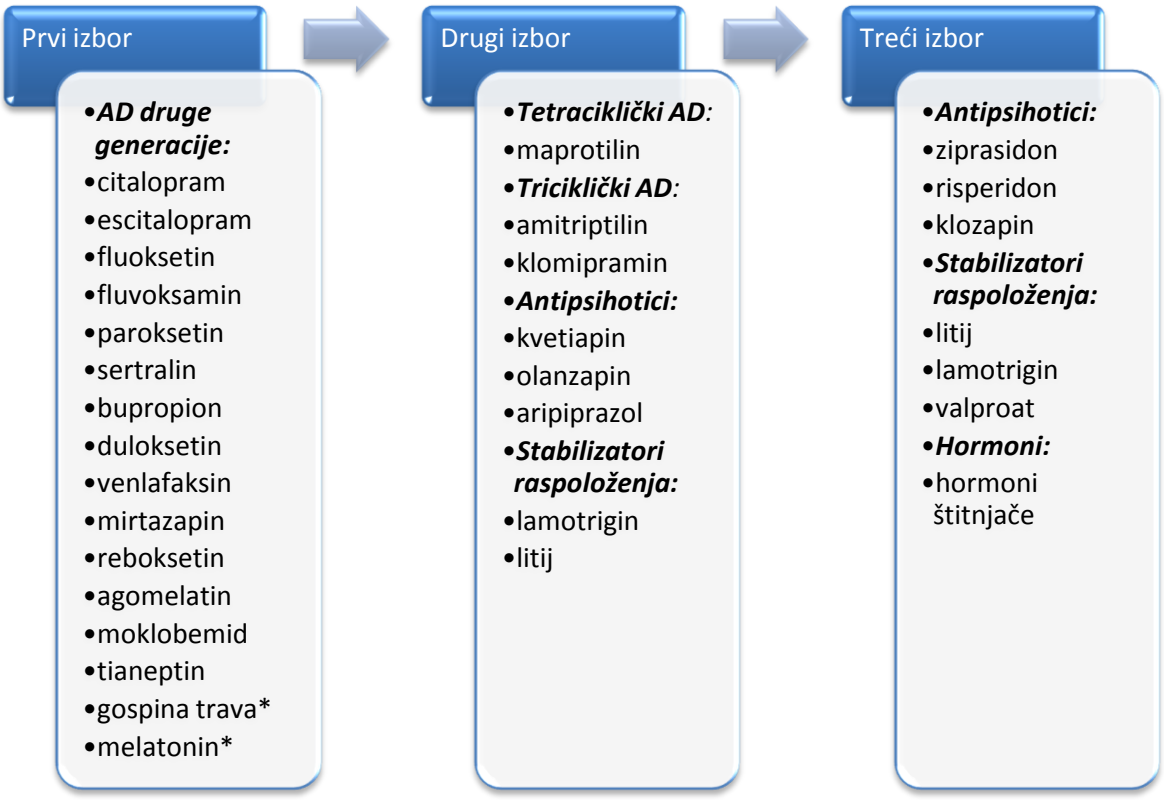
U hrvatskoj kliničkoj psihijatrijskoj praksi, kao i u ordinaciji liječnika obiteljske medicine, za pomoć liječnicima u donošenju odluke oko izbora liječenja koriste se Smjernice za liječenje depresije Hrvatskog društva za kliničku psihijatriju, Hrvatskog psihijatrijskog društva i Hrvatskog društva za psihofarmakoterapiju i biologijsku psihijatriju HLZ-a iz 2013. godine.[40]

Prema terapijskim smjernicama, lijekovi izbora u liječenju umjerene do teške epizode depresije su antidepresivi. U početnom liječenju blage epizode depresije, ne preporučuje se primjena antidepresiva, već psihoterapija. Iako se antidepresivi značajno razlikuju prema profilu nuspojava i interakcija s drugim lijekovima, dosadašnja istraživanja ne daju prednost određenoj skupini antidepresiva nad ostalima. Odabir antidepresiva treba biti individualiziran i ovisi o brojnim čimbenicima kao što su: simptomi koji prevladavaju u kliničkoj slici, komorbiditeti, drugi lijekovi koje bolesnik uzima, nuspojave koje želimo izbjeći, suradljivost, cijena lijeka. Prvi izbor liječenja izuzetno je bitan, jer ako je dobro određen, obično će biti i uspješan.[40]

STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression), veliko prospektivno kliničko ispitivanje liječenja velikog depresivnog poremećaja u „stvarnim“ kliničkim uvjetima, pokazalo je da sam izbor određenog antidepresiva nije toliko bitan koliko je važno primijeniti ga u odgovarajućoj dozi, pratiti simptome bolesnika i nuspojave te sukladno tome prilagođavati dozu, te ako nakon određenog vremena nije došlo do remisije, treba promijeniti lijek ili dodati novi lijek. Ispitivanje je pokazalo da će s ustrajnim i intenzivnim liječenjem većina bolesnika postići remisiju: otprilike 33% nakon prvog koraka, 50% nakon dva koraka, 60% nakon tri koraka, 70% nakon četiri koraka liječenja. Vjerojatnost poboljšanja nakon provedena dva koraka intenzivnog liječenja se smanjuje i vjerojatno će zahtijevati primjenu kompleksne terapije.[44]

Antidepresivi prvog izbora zbog svoje dobre učinkovitosti i podnošljivosti svi mogu biti razmatrani kao prva linija liječenja depresije.[40] Antidepresivi i drugi lijekovi koji se koriste u liječenju depresije, a prisutni su na hrvatskom tržištu prikazani su na Slici 1.

Slika 1 Antidepresivi i drugi lijekovi koji se koriste u liječenju depresije, a prisutni su na hrvatskom tržištu (prilagođeno prema referencama 32, 33 i 40)



*za gospinu travu i melatonin postoje dokazi za liječenje blažih oblika depresije

Na tržištu se nalazi veliki broj antidepresiva koje možemo podijeliti u skupine prema njihovom mehanizmu djelovanja ili kemijskoj strukturi (Tablica 2).

Tablica 2 Skupine antidepresiva prema mehanizmu djelovanja ili kemijskoj strukturi (prilagođeno prema referencama 38, 40, 46, 47)

Skupina antidepresiva	Mehanizam djelovanja	Predstavnici (INN)
Inhibitori monoaminooksidaze (MAOi)	Inhibicija MAO-A dovodi do porasta koncentracije NA, 5-HT i DA	moklobemid
Triciklički antidepresivi (TCA)	Inhibicija ponovne pohrane 5-HT i NA, ali i djelovanje na druge receptore, poput histaminskih, kolinergičkih, α-adrenergičkih	amitriptilin, klomipramin, tetraciklički AD maprotilin, dezipramin, dotiepin
Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)	Blokada SERT-a i posljedični porast koncentracije serotonina u sinapsi	citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin
Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)	Blokada SERT-a i NAT-a, te posljedični porast koncentracije serotonina i noradrenalina u sinapsi	duloksetin venlafaksin
Ostali antidepresivi različitih mehanizama djelovanja		
	Dvostruka inhibicija ponovne pohrane NA i DA (NDRI)	bupropion
	Noradrenergički i specifični serotonergički antidepresiv (NaSSA)	mirtazapin
	Antagonist 5-HT_2 receptora	nefazodon trazodon
	Visoko selektivan inhibitor ponovne pohrane NA	reboksetin
	Indirektan utjecaj na dopaminski i glutamatni sustav	tianeptin
	Agonist melatoninskih MT_1 i MT_2 receptora i antagonist 5-HT_2 receptora	agomelatin

Donedavno se smatralo da djelovanje antidepresiva nastupa s latencijom od 3 do 6 tjedana, na što je bilo potrebno upozoriti bolesnika.[48] Noviji dokazi ipak pokazuju da je

učinak vidljiv u prva 2 tjedna. Meta-analiza 76 dvostruko slijepih, placebom kontroliranih ispitivanja s antidepresivima pokazala je da se otprilike 60% poboljšanja dogodilo unutar prva 2 tjedna liječenja.[49] Meta-analiza placebom kontroliranih ispitivanja sa selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina pokazala je da se poboljšanje u simptomima depresije uočava već u prvom tjednu liječenja.[50]

Prema terapijskim smjernicama, da bi se moglo ocijeniti ostvaruje li primijenjeni antidepresiv željeni učinak potrebno je nekoliko tjedana terapije (najmanje 4 tjedna, a optimalno 6-8 tjedana). U slučaju kada nema odgovarajućeg odgovora bolesnika na antidepresiv prvog izbora, potrebno je povećati dozu unutar terapijskog raspona. Ako i dalje nema odgovora, potrebno je izabrati drugi antidepresiv različitog mehanizma djelovanja iz skupine prvog izbora i primijeniti ga prema pravilima adekvatnog terapijskog pokušaja (terapijska doza u rasponu do maksimalne u razdoblju od najmanje 4 tjedna, a optimalno 6 – 8 tjedana). U daljnjem tijeku može se izabrati antidepresiv drugog izbora, a kada nema odgovora ni na prvi ni na drugi izbor, u liječenje se mogu uvesti atipični antipsihotici, stabilizatori raspoloženja i hormoni štitnjače kao treći izbor.[40]

Prije odluke o promjeni antidepresiva, potrebno je utvrditi suradljivost pacijenta (uzima li pacijent lijek u terapijskoj dozi i dovoljno dugo). Prema ispitivanjima neadherencije bolesnika na terapiju antidepresivima u posljednjih 10 godina, zamijećeno je da otprilike 50% bolesnika prerano prekida liječenje.[51]

Bolesnike koji su započeli s terapijom antidepresivima treba redovito pratiti kako bi se utvrdio terapijski odgovor i pojava nuspojava. Profil nuspojava lijeka može značajno utjecati na suradljivost bolesnika i važan je čimbenik u odabiru antidepresiva.

Triciklički antidepresivi (TCA) jedna su od najstarijih skupina antidepresiva. Njihov mehanizam djelovanja temelji se na neselektivnoj inhibiciji ponovne pohrane monoamina (serotonina i noradrenalina) u presinaptičke završetke. Iako su djelotvorni u liječenju depresije, njihova neselektivnost za receptore uzrokuje i mnoge često

nepodnošljive nuspojave poput sedacije, hipotenzije, antikolinergičkih nuspojava (suha usta, zamagljen vid, konstipacija, smetenost), a kod predoziranja može doći do ozbiljnih poremećaja provodljivosti srca s mogućim smrtonosnim aritmijama. Iz tog je razloga njihova primjena u kliničkoj praksi ograničena na terapiju drugog izbora.

Važan pomak u terapiji depresije uslijedio je nakon pojave selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) zbog njihovog mnogo povoljnijeg profila nuspojava. Nuspojave karakteristične za primjenu SSRI obuhvaćaju gastrointestinalne nuspojave (mučnina, povraćanje, konstipacija, proljev, dispepsija), glavobolju, seksualnu disfunkciju, povećanje tjelesne težine i poremećaj spavanja. Iako neke od njih mogu biti teško podnošljive, osim serotoninskog sindroma, nijedna nije životno ugrožavajuća.[10, 52] Zadnjih godina u praksi su se pojavili i antidepresivi jedinstvenih mehanizama djelovanja, poput bupropiona, mirtazapina, tianeptina, agomelatina, što je dovelo u pitanje monoaminsku hipotezu nastanka depresije.

Zbog komorbiditeta, u kliničkoj praksi česta je kombinacija antidepresiva s drugim lijekovima što stvara potencijal za interakcije, te je na njih potrebno obratiti posebnu pozornost prilikom uvođenja novih lijekova u terapiju. Primjerice, pokazalo se da SSRI povećavaju rizik od krvarenja kada se primjenjuju istodobno s antikoagulansima.

U slučaju simptoma anksioznosti, agitacije ili nesanice, u liječenje se mogu kratkotrajno uvesti benzodiazepini. Međutim, vrlo je važno prekinuti njihovu primjenu nakon što se navedeni simptomi povuku.

Nakon što nastupi remisija, preporučuje se nastaviti liječenje istom dozom najmanje 6 do 9 mjeseci kako bi se održalo postignuto poboljšanje i prevenirao relaps. Kod prestanka uzimanja antidepresiva preporučuje se postupno smanjivanje doze tijekom nekoliko tjedana ili mjeseci kako bi se izbjegla pojava neugodnih simptoma sustezanja. U slučaju ponavljajućih depresivnih epizoda, farmakoterapija se može preporučiti kroz više godina, pa i trajno.[40]

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

U dosadašnjoj praksi odgovarajuća primjena lijekova pokazala se ključnom za učinkovito liječenje shizofrenije i depresije. Primjena farmakoterapije može poboljšati kvalitetu života, povećati produktivnost bolesnika i spriječiti suicid. Da bi terapija bila uspješna, važno je da se svaki propisani lijek daje u odgovarajućoj indikaciji i dozi, da je terapija učinkovita i sigurna, da je bolesnici uzimaju kako je propisano te da nema drugih neliječenih stanja. Terapijski problemi mogu negativno utjecati na željeni ishod liječenja te ih je potrebno prepoznati i pravovremeno zbrinuti ili prevenirati kako bi pacijent mogao postići terapijski cilj. Prepoznavanje terapijskih problema u liječenju pacijenata sa shizofrenijom i depresijom od velike je važnosti za ljekarnike kako bi mogli intervenirati u njihovom zbrinjavanju te omogućiti sigurnu i učinkovitu psihofarmakoterapiju što u konačnici vodi do poboljšanja ishoda liječenja ovih bolesnika. Cilj ovog rada je pregledno prikazati glavne terapijske probleme u liječenju pacijenata sa shizofrenijom i depresijom i osvrnuti se na važnost uloge koju ljekarnici mogu imati u njihovom zbrinjavanju.

3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

Pretraženi su relevantni psihijatrijski dijagnostički priručnici (DSM-IV) i trenutno važeće terapijske smjernice (hrvatske, NICE, APA), znanstvena i stručna literatura, publikacije stručnih udruga i institucija (primjerice WHO, NIMH), baza lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), Europske agencije za lijekove (EMA), te drugi raspoloživi izvori. Ključne riječi za pretraživanje baza podataka (PubMed, ScienceDirect, Cochrane) uključivale su sljedeće pojmove: *schizophrenia, depression, drug-related problems, adverse drug reaction, side effects, adherence, compliance, drug interaction, pharmacists, mental health* i dr. Pregledom literature identificirana su tri glavna terapijska problema u liječenju bolesnika sa shizofrenijom i depresijom, te su prikazani u obliku preglednog rada.

3.1. Nuspojave antipsihotika i antidepresiva

Prema terapijskim smjernicama, lijekovi izbora u liječenju shizofrenije su antipsihotici, a u liječenju umjerene do teške depresije, antidepresivi. Jedan od glavnih problema koji karakterizira primjenu i antipsihotika i antidepresiva su njihove nuspojave. Ovisno o lijeku, njegovoj dozi, ali i čimbenicima kod samog bolesnika, nuspojave se mogu javiti u obliku blagih reakcija do ozbiljnih stanja koja narušavaju kvalitetu života ili su čak opasna po život. Neugodne i nepodnošljive nuspojave vrlo često zahtijevaju sniženje doze, promjenu lijeka ili uvođenje dodatnog lijeka za njihovo ublažavanje. Nuspojave su također i jedan od glavnih čimbenika neadherencije bolesnika na terapiju.

3.1.1. Nuspojave antipsihotika

Kao što je već spomenuto i u uvodnom dijelu, u literaturi je uvriježena podjela antipsihotika u nekoliko generacija s obzirom na mehanizam djelovanja i profil nuspojava: antipsihotici prve generacije (FGA), antipsihotici druge generacije (SGA) i antipsihotici treće generacije (TGA).

Antipsihotici prve generacije (FGA)

Antipsihotici prve generacije (kao što su klorpromazin, haloperidol, flufenazin) zbog svog visokog afiniteta i antagonističkog učinka na dopaminske D_2 receptore, osim terapijskog učinka na pozitivne simptome shizofrenije, imaju i izražene neurološke nuspojave, tzv. ekstrapiramidalne nuspojave. Svi antipsihotici u nekoj mjeri imaju afinitet za dopaminske D_2 receptore. FGA ispoljavaju svoj antipsihotički učinak pri zaokupljenosti D_2 receptora od 60-80%, dok zaokupljenost D_2 receptora od 75-80% dovodi do razvoja akutnih ekstrapiramidalnih nuspojava.[22] Stoga, vrlo je mala razlika u zaokupljenosti receptora kod željenog terapijskog i neželjenog učinka antipsihotika prve generacije, te postoji veliki potencijal za nastanak nuspojava.

Antipsihotici druge generacije (SGA)

U svrhu pronalaska lijekova s boljim sigurnosnim profilom, uslijedio je razvoj antipsihotika druge generacije (SGA) za koje se smatralo da uzrokuju manje EPS nuspojava u odnosu na FGA, zbog čega su nazivani i „atipičnim" antipsihoticima. Njihov mehanizam djelovanja objašnjen je antagonizmom dopaminskih D_2 receptora s brzom disocijacijom i parcijalnim antagonizmom serotoninskih 5-HT_2 receptora.[53] Bolja podnošljivost smatrala se glavnom prednosti ove skupine. Međutim, rezultati novijih kliničkih ispitivanja i meta-analiza (poglavito ispitivanja CATIE i CutLASS) pokazali su da nema prednosti u primjeni SGA s obzirom na podnošljivost i učinkovitost u usporedbi s FGA.[22, 23] Ispitivanje CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention*), randomizirano, dvostruko slijepo, aktivnim lijekom kontrolirano ispitivanje, provedeno je od strane NIMH (*National Institute of Mental Health*) s ciljem usporedbe 5 antipsihotika u njihovoj učinkovitosti i podnošljivosti u liječenju shizofrenije. Lijekovi uključeni u ispitivanje bili su iz prve generacije (perfenazin) i druge generacije antipsihotika (olanzapin, kvetiapin, risperidon, ziprasidon). Rezultati ispitivanja su pokazali da nije bilo značajne razlike u učinkovitosti između skupina SGA i FGA. Također nije bilo razlike u pojavi EPS. Najveća razlika zabilježena je u profilu ostalih nuspojava tih lijekova.[23, 54, 55]

Ispitivanje CutLASS (*Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study*), randomizirano kontrolirano ispitivanje provedeno u Ujedinjenom Kraljevstvu, pokazalo je da se FGA (uglavnom sulpirid) i SGA (olanzapin, risperidon, amisulpirid i kvetiapin) nisu razlikovali u ukupnoj djelotvornosti u liječenju pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije, u ekstrapiramidalnim nuspojavama, kvaliteti života kao i preferenciji pacijenata tijekom 52 tjedna.[23]

Ispitivanja su pokazala da SGA ipak nisu bolji od FGA niske potentnosti s obzirom na razvoj ekstrapiramidalnih nuspojava.

Profil nuspojava antipsihotika

Osim vezanja na dopaminske D_2 receptore, antipsihotici također imaju afinitet za niz drugih receptora, npr. histaminergičke, serotoninergičke, kolinergičke i alfa-adrenergičke, što može dovesti do razvoja brojnih drugih nuspojava, osim ekstrapiramidalnih, kao što su sedacija, porast tjelesne težine, posturalna hipotenzija. Kako različiti antipsihotici imaju različite afinitete za pojedine receptore, tako će se razlikovati i profil nuspojava svakog pojedinog antipsihotika.[26] Stoga je prilikom odabira antipsihotika potrebno primijeniti individualni pristup za svakog bolesnika. U nastavku su opisane nuspojave koje se najčešće povezuju s primjenom antipsihotika, a u Tablici 3 prikazana je usporedba rizika od pojave određenih nuspojava s primjenom pojedinih antipsihotika.

Tablica 3 Usporedba rizika od određenih nuspojava s primjenom pojedinih antipsihotika* (preuzeto s dopuštenjem izdavača iz ref. 56 i prilagođeno prema ref. 57)

Nuspojava	FGA		SGA					
	niske potentnosti	visoke potentnosti	aripiprazol	klozapin	olanzapin	kvetiapin	risperidon	ziprasidon
Ekstrapiramidalni simptomi	+	+++	+	0	+	0	++	+
Sedacija	+++	+	+	+++	++	++	+	+
Posturalna hipotenzija	+++	+	+	+++	+	++	++	+
Antikolinergički učinci	+++	+	0	+++	+	+	0	0
Hiperprolaktinemija	++	+++	0	0	+	0	+++	+
Seksualna disfunkcija	+++	++	+	+	+	+	++	+
Produljeni QT interval	++§	+	+	+	+	+	+	++
Epileptički napadaji	+	+	+	+++	+	+	+	+
Porast tjelesne težine	++	+	0	+++	+++	++	++	0
Dijabetes tipa 2	+	+	+	++	++	+	+	+
Dislipidemija	++	+	0	+++	+++	++	+	0

Nuspojava	FGA		SGA					
	niske potentnosti	visoke potentnosti	aripiprazol	klozapin	olanzapin	kvetiapin	risperidon	ziprasidon
Neuroleptički maligni sindrom	+	++	+	+	+	+	+	+

0 = rijetko; + = niski rizik; ++ = srednji rizik; +++ = visoki rizik

FGA = antipsihotici prve generacije; SGA = antipsihotici druge generacije

*učinci su aproksimativni i relativni u odnosu na druge antipsihotike; tablica ne prikazuje apsolutni rizik od pojave pojedinih nuspojava

FGA niske potentnosti imaju nisku potentnost za blokadu dopaminskih D_2 receptora, kao primjerice klorpromazin i tioridazin.

FGA visoke potentnosti imaju visoku potentnost za blokadu dopaminskih D_2 receptora, kao primjerice flufenazin i haloperidol.

Smatra se da perfenazin uzrokuje umjerenu blokadu dopaminskih D_2 receptora, s profilom nuspojava negdje između prethodne dvije skupine.

§ - tioridazin je povezan s višim rizikom od produljenja QT intervala i smije ga se primjenjivati samo kad nema drugih opcija

Ekstrapiramidalni simptomi (EPS)

Ekstrapiramidalni simptomi obuhvaćaju akutnu distoniju, akatiziju, parkinsonizam i tardivnu diskineziju (TD). Radi se o ozbiljnim nuspojavama koje često dovode do onesposobljenosti, pridonose stigmatizaciji bolesnika, te zahtijevaju dodatno liječenje. Ektrapiramidalne nuspojave dijelimo na akutne i kasne. Akutni EPS (akutna distonija, akatizija, parkinsonizam) nastupaju rano uslijed početka liječenja antipsihoticima ili nakon povećanja doze, te su jedan od glavnih uzroka slabe adherencije na liječenje. EPS kasnog nastupa javljaju se uglavnom nakon duljeg liječenja, u obliku tardivne diskinezije, koja može biti ireverzibilna i značajno utjecati na kvalitetu života bolesnika.

Akutna distonija je neurološki poremećaj pokreta u kojem dolazi do nevoljnog spazma skupina mišića, npr. tortikolis (kontrakcija mišića iskrivljuje normalan položaj vrata) ili okulogirna kriza (zakretanje očnih jabučica prema gore). Reakcije akutne distonije nastupaju vrlo brzo (unutar prvih nekoliko dana) nakon uvođenja liječenja antipsihotikom. Vrlo su neugodne za pacijenta, a ako zahvate dišne mišiće, mogu zahtijevati i hitnu intervenciju. Otprilike 10% bolesnika liječenih tipičnim antipsihoticima razvit će neki oblik distonije. Čimbenici rizika za akutnu distoniju obuhvaćaju mlađu dob, muški spol, anamnezu zlouporabe tvari i obiteljsku anamnezu distonije. Reakcija se može spriječiti ili zbrinuti primjenom antikolinergičkih lijekova kao što je biperiden, uglavnom intramuskularno.

Akatizija se manifestira kao stalna potreba za kretanjem, osoba osjeća nemir, naročito u nogama i ne može sjediti mirno te često radi ponavljajuće pokrete poput stalnog križanja nogu dok sjedi. Nuspojava je vrlo česta, javlja se u otprilike 25% bolesnika liječenih s FGA, i to unutar prva tri mjeseca liječenja, ali također je česta i u liječenju sa SGA. Može se pogrešno protumačiti kao psihotična agitacija i tako dovesti do neprimjerenog povećanja doze antipsihotika. Akatizija ne reagira na antikolinergičke lijekove, ali smanjenje doze antipsihotika, liposolubilni beta-blokatori i benzodiazepini su se pokazali učinkovitima u njezinom zbrinjavanju.

Simptomi parkinsonizma, rigidnost mišića (opiranje mišića pokretu), tremor (ritmični oscilirajući pokreti), akinezija (nedostatak pokreta), bradikinezija (usporeni pokreti), javljaju se u otprilike 20 % bolesnika liječenih s FGA nekoliko dana do nekoliko mjeseci od početka liječenja. Čimbenici rizika za pojavu parkinsonizma obuhvaćaju stariju dob, ženski spol, kognitivni deficit i rani nastup EPS. Parkinsonizam uzrokovan antipsihoticima smatra se reverzibilnim stanjem, ali duljina njegova trajanja može varirati. Smanjenje doze antipsihotika i uvođenje antikolinergičkih lijekova može biti učinkovito u ublažavanju simptoma. Ipak, potreban je oprez s primjenom antikolinergičkih lijekova kod starijih osoba zbog njihovih nuspojava kao što su kognitivni poremećaj, urinarna retencija, suha usta, rizik od egzacerbacije glaukoma.

Tardivna diskinezija (TD) je, za razliku od prethodnih, nuspojava koja se javlja nakon dugotrajne izloženosti antipsihoticima, nakon mjeseci ili godina liječenja. Karakterizirana je nevoljnim i stereotipnim pokretima mišića lica, kao što su neuobičajene facijalne ekspresije, protruzija jezika ili pokreti usana koji podsjećaju na žvakanje. Također se mogu javiti i nevoljni pokreti udova. Čimbenici rizika za razvoj tardivne diskinezije su starija dob, ne-bjelačka rasa, ženski spol, anamneza dijabetesa, organsko oštećenje mozga i prisutnost negativnih simptoma shizofrenije. TD se liječi drugačije od akutnih EPS. Ne preporučuje se primjena antikolinergičkih lijekova jer se pokazalo kako oni mogu dovesti do pogoršanja TD. Prema smjernicama, prvi korak u liječenju je promjena antipsihotika koji je uzrokovao TD u neki antipsihotik druge generacije. Klozapin je pokazao korisne učinke kod tardivne diskinezije s obzirom da značajno smanjuje simptome nevoljnih pokreta. Međutim, indiciran je tek u liječenju rezistentne shizofrenije.[10, 22]

Neke rane nuspojave poput akutne distonije povući će se nakon nekoliko dana ili tjedana liječenja, dok druge poput akatizije i parkinsonizma mogu biti ustrajne.[24] Praćenje bolesnika zbog mogućeg razvoja EPS je vrlo bitno budući da ti simptomi uzrokuju smanjenu kvalitetu života, pridonose stigmi bolesti i smanjuju suradljivost

bolesnika u liječenju.[23] Iz skupine SGA, najveći rizik za razvoj EPS pokazao je risperidon u visokim dozama[23, 58], a najmanji rizik klozapin.

Sedacija

Sedacija je česta nuspojava antipsihotika, ovisna o dozi, a rezultat je njihovog afiniteta za histaminske H_1 receptore. Iako sedativni učinci mogu pomoći u smanjivanju agitacije u akutnoj psihozi i pomoći kod nesanice, dugotrajna sedacija može biti uzrokom slabe suradljivosti i utjecati na socijalno funkcioniranje bolesnika.[59] FGA niske potentnosti vezanja za D_2 receptore (npr. klorpromazin) i klozapin najviše uzrokuju sedaciju.[57]

Hipotenzija

Ortostatska hipotenzija može se javiti kod primjene bilo kojeg antipsihotika, ovisno o njegovom afinitetu za adrenergičke α_1-receptore. Najčešće se javlja uz primjenu FGA niske potentnosti za D_2 receptore i klozapina. Također se može javiti i uz risperidon i kvetiapin, posebice kod brze titracije doze. S pažljivom titracijom doze, bolesnici mogu postati tolerantni na hipotenzivni učinak.[57]

Antikolinergički učinci

Antikolinergički učinci mogu se podijeliti na dvije vrste nuspojava: periferne i centralne. Periferne nuspojave lakše se dijagnosticiraju budući da obuhvaćaju fizičke simptome poput suhih usta, konstipacije, urinarne retencije, opstrukcije crijeva, raširenih zjenica, zamagljenog vida, ubrzanog pulsa i smanjenog znojenja. Iako one nisu ozbiljne, mogu dovesti do drugih komplikacija kao što su ulceracija desni, hipertermija ili infarkt miokarda. Centralne nuspojave uključuju poremećaj koncentracije, smetenost, deficit pažnje i poremećaj pamćenja, te se vrlo teško razlikuju od kognitivnih simptoma osnovne bolesti.[60] FGA niske potentnosti i klozapin imaju visok potencijal za antikolinergičke učinke[57], dok se smatra da risperidon ima najmanji.[60] Prvi korak u zbrinjavanju antikolinergičkih nuspojava je smanjenje doze antipsihotika. Druga je mogućnost zamjena antipsihotika drugim koji ima manji antikolinergički potencijal.[60] Kod primjene antipsihotika s poznatim antikolinergičkim

učincima (npr. klozapin), potreban je poseban oprez kod bolesnika s glaukomom uskog kuta ili hipertrofijom prostate.[61]

Hiperprolaktinemija

Dopamin ima glavnu ulogu u regulaciji sekrecije prolaktina. Vezanjem na D_2 receptore prolaktinskih stanica adenohipofize, dopamin inhibira sekreciju prolaktina. Svi FGA povezani su s razvojem hiperprolaktinemije zbog njihovog visokog afiniteta za D_2 receptore i spore disocijacije s njih, dok je kod SGA najveći potencijal zabilježen za risperidon i amisulpirid.[62] Nuspojava je ovisna o dozi, te je u većim dozama zabilježena i kod primjene olanzapina i ziprasidona. Hiperprolaktinemija može biti asimptomatska, ili može uzrokovati ginekomastiju, galaktoreju, oligomenoreju, amenoreju, seksualnu disfunkciju, akne, hirzutizam, neplodnost i gubitak mineralne gustoće kostiju. Simptomi se mogu razviti unutar nekoliko tjedana od početka antipsihotičke terapije, ali i nakon dugotrajne primjene. Postoje dokazi da kronična hiperprolaktinemija uzrokovana antipsihoticima može dovesti do osteoporoze. U slučaju osteoporoze ili seksualnih nuspojava možda će biti potrebno promijeniti antipsihotik u neki s nižim potencijalom za razvoj hiperprolaktinemije, kao što su aripiprazol ili kvetiapin.[10, 57]

Seksualna disfunkcija

Primjena antipsihotika, i FGA i SGA, povezana je s razvojem seksualne disfunkcije. Poremećaj seksualne funkcije može se razviti na svim razinama uključujući libido, uzbuđenje i orgazam, i u muškaraca i u žena, te ima negativan učinak na suradljivost bolesnika. FGA su posebice povezani s erektilnom disfunkcijom, poremećajima ejakulacije i prijapizmom u muškaraca.[57] Risperidon i FGA povezani su s visokom stopom seksualne disfunkcije u odnosu na olanzapin, klozapin, kvetiapin i aripiprazol. U zbrinjavanju nuspojava kao prvi korak preporučuje se sniženje doze antipsihotika, a ako ne dođe do poboljšanja, promjena antipsihotika u neki s povoljnijim profilom nuspojava.[63]

Srčane aritmije

Antipsihotici mogu uzrokovati produljenje ventrikularne repolarizacije (QT intervala). Produljenje QT intervala može dovesti do *Torsades de Pointes,* ventrikularne aritmije povezane s ventrikularnom fibrilacijom i iznenadnom smrti. QTc od 500 ms ili veći smatra se znatnim čimbenikom rizika za razvoj *Torsades de Pointes*. Učinak je naizraženiji kod tioridazina, sertindola i ziprasidona, te je ovisan o dozi. Incidencija iznenadne srčane smrti otprilike je 2 puta veća u bolesnika koji uzimaju antipsihotike u odnosu na opću populaciju. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu drugih lijekova koji produljuju QT interval s antipsihoticima (primjerice antiaritimike I i III skupine, tricikličke antidepresive, neke antibiotike).[10, 57, 64]

Epileptički napadaji

Gotovo svi antipsihotici mogu sniziti epileptički prag i povećati rizik od pojave epileptičkih napadaja. Što antipsihotik ima više izraženo sedacijsko djelovanje, to će više snižavati epileptički prag. Studije su pokazale najveći rizik od pojave napadaja s klozapinom (od SGA) i klorpromazinom (od FGA). Najmanji rizik povezuje se s risperidonom, flufenazinom, haloperidolom. Podaci o novijim antipsihoticima, aripiprazolu, paliperidonu i ziprasidonu, još su oskudni. Potreban je poseban oprez u bolesnika s anamnezom napadaja ili organskim oštećenjem mozga. U bolesnika s epilepsijom ne smiju se koristiti depot oblici antipsihotika jer se ne mogu brzo povući u slučaju napadaja.[57, 65]

Metabolički sindrom

Bolesnici sa shizofrenijom pod većim su rizikom od razvoja pretilosti, dijabetesa tipa 2, dislipidemije i hipertenzije od opće populacije.[66] Liječenje antipsihoticima druge generacije također se povezuje s pretilosti i drugim komponentama metaboličkog sindroma kao što su poremećaj regulacije glukoze u krvi i poremećaj metabolizma lipida.[67] Istraživanja pokazuju kako je porast tjelesne težine česta nuspojava antipsihotika. Najveći rizik od porasta tjelesne težine pokazao se s primjenom

klozapina i olanzapina (u pojedinaca i do 10 kg u jednoj godini). Puno manji rizik imaju risperidon, aripiprazol i ziprasidon. Preporučuje se praćenje tjelesne težine tijekom liječenja (BMI), te uvođenje odgovarajućih dijetetskih mjera ili fizičke aktivnosti.

Poremećaj regulacije glukoze uzrokovan antipsihoticima može varirati od blage inzulinske rezistencije do dijabetičke ketoacidoze. Često je teško procijeniti rizik od dijabetesa u ovoj populaciji uzrokovan lijekovima, jer bolesnici većinom imaju prisutne i druge čimbenike rizika, poput pretilosti. Najveći rizik zabilježen je uz primjenu klozapina i olanzapina, a relativno mali rizik uz kvetiapin i risperidon. Potrebno je oprezno razmotriti izbor antipsihotika u bolesnika koji već imaju dijabetes.[10, 57, 64]

Dislipidemija uzrokovana antipsihoticima očituje se povišenim razinama triglicerida ili kolesterola, te povećava rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti. Rezultati CATIE studije pokazuju da klozapin, olanzapin i kvetiapin najviše utječu na razine triglicerida i kolesterola.[23] Risperidon, amisulpirid i aripiprazol povezani su s nižim rizikom.[10] Sveukupno gledajući, najveći rizik od razvoja metaboličkih promjena veže se uz primjenu klozapina i olanzapina, srednji uz kvetiapin i FGA niske potentnosti, a mali rizik uz aripiprazol, risperidon, ziprasidon i FGA visoke potentnosti.[57]

Agranulocitoza

Agranulocitoza je rijetka nuspojava klozapina, koja se javlja u nešto manje od 1% bolesnika, gotovo uvijek unutar prva 3 mjeseca od početka liječenja. Agranulocitoza je smanjenje apsolutnog broja granulocita ispod 0,5 x 10^9/L što može dovesti do potencijalno smrtonosnih infekcija. Rizik je veći kod osoba starije dobi, ženskog spola i azijske rase.[57] Klozapin je zbog te potencijalno smrtonosne nuspojave bio povučen s tržišta, ali se ponovno vratio u praksu budući da je pokazao superiornu djelotvornost u odnosu na tradicionalne antipsihotike u liječenju rezistentne shizofrenije.[27] U sažetku opisa svojstava klozapina navedena su posebna upozorenja o potrebi redovite kontrole broja bijelih krvnih stanica i apsolutnog broja neutrofila tijekom liječenja.[61]

Miokarditis

Primjena klozapina povezana je s povećanim rizikom za razvoj miokarditisa. Prijavljeni su i rijetki slučajevi kardiomiopatije sa smrtnim ishodom. Na miokarditis se mora posumnjati u bolesnika s neobjašnjivim umorom, dispnejom, tahipnejom, vrućicom, bolovima u prsima, palpitacijama ili drugim simptomima zatajenja srca. Pri sumnji na miokarditis, liječenje klozapinom se mora odmah prekinuti.[61, 64]

Neuroleptički maligni sindrom

Neuroleptički maligni sindrom je rijetka, ali potencijalno smrtonosna nuspojava antipsihotika. Javlja se u približno 1% bolesnika, obično nakon uvođenja lijeka ili povećanja doze. Simptomi uključuju vrućicu (>38^{0}C), rigidnost mišića, promjenu razine svijesti, disfunkciju autonomnog živčanog sustava. Zbrinjavanje podrazumijeva prekid primjene antipsihotika i potporno liječenje u jedinicama intenzivne skrbi.[10, 68]

Iako česta u praksi, pojednostavljena podjela nuspojava antipsihotika na ekstrapiramidalne nuspojave (uzrokovane s FGA) i metaboličke (uzrokovane SGA) nije poduprta novijim istraživanjima. Razlike u profilu nuspojava pojedinih antipsihotika ne dozvoljavaju da ih se promatra kao homogene skupine lijekova (FGA, SGA i TGA), već kao svaki lijek zasebno.

3.1.2. Nuspojave antidepresiva

Iako su neke nuspojave zajedničke svim antidepresivima, većina njih je specifična za pojedine podskupine i može se predvidjeti na temelju njihovih farmakodinamskih svojstava, odnosno na temelju selektivnosti za pojedine receptore.[46, 52] Učinci tih lijekova na sinapse u mozgu i tijelu, odgovorni su za terapijski učinak, ali i nuspojave lijeka. Dva najvažnija učinka antidepresiva na sinapsama su blokada prijenosa određenih neurotransmitera (noradrenalina, serotonina, dopamina) putem prijenosnika natrag u živčane završetke, te blokada određenih receptora (α_1-adrenergičkih, D_2-dopaminskih, H_1-histaminskih, muskarinskih i moguće 5-HT_{2A}-serotoninskih) za odgovarajuće neurotransmitere.[69] Prvi pristup zbrinjavanju nuspojava nastalih tijekom liječenja uključuje smanjenje doze antidepresiva ili prebacivanje na drugi antidepresiv s drugačijim sigurnosnim profilom.[43]

Ne postoji opće prihvaćena klasifikacija antidepresiva koja bi točno odražavala djelovanje svake skupine lijekova, pa će se u ovom radu spominjati skupine antidepresiva i prema njihovom mehanizmu djelovanja i prema strukturi, kao što se to često koristi u praksi.

Inhibitori monoaminooksidaze (MAOi)

Inhibitori monoaminooksidaze i triciklički antidepresivi prve su dvije skupine antidepresiva koje su se pojavile u kliničkoj praksi 1950-tih i 1960-tih godina.[52] MAOi djeluju tako što smanjuju aktivnost enzima monoaminooksidaze i time povećavaju količinu monoaminskih neurotransmitera u mozgu. Postoje dva oblika monoaminooksidaze: MAO-A i MAO-B. Primarni supstrati MAO-A su noradrenalin, adrenalin, serotonin i melatonin, a primarni supstrati MAO-B su feniletilamin i benzilamin. Oba enzima metaboliziraju dopamin, tiramin i triptamin. Lijekovi iz skupine MAOi klasificiraju se prema svojoj specifičnosti za MAO-A ili MAO-B i reverzibilnosti/ireverzibilnosti učinka. Prva generacija tih lijekova (npr. fenelzin i tranilcipromin) bili su ireverzibilni i neselektivni MAO inhibitori te su mogli uzrokovati

ozbiljnu nuspojavu hipertenzivne krize ako su se uzimali zajedno s hranom bogatom tiraminom (primjerice zreli sirevi, pivo, vino).[46] Reakcija je karakterizirana naglim nastupom jake glavobolje, mučninom, ukočenosti vrata, palpitacijama, obilnim znojenjem i smetenosti, a može dovesti i do moždanog udara i smrti.[43] Noviju generaciju reverzibilnih inhibitora, specifičnih za MAO-A predstavlja moklobemid, jedini iz te skupine prisutan na hrvatskom tržištu. Zbog njegovog reverzibilnog učinka na MAO-A nisu zabilježene klinički značajne interakcije s hranom bogatom tiraminom.[46] Od ostalih nuspojava zabilježeni su poremećaji sna, uznemirenost, osjećaj tjeskobe, nemir, omaglica, mučnina, glavobolja, parestezije, suhoća usta, poremećaji vida, poremećaji probavnog sustava i kožne reakcije.[70]

Prva generacija MAOi danas se rijetko primjenjuje u kliničkoj praksi zbog toksičnosti i potencijalno smrtonosnih interakcija s hranom i lijekovima. Neki lijekovi selektivni za MAO-B (selegilin, rasagilin) koriste se u liječenju Parkinsonove bolesti.[46]

Triciklički antidepresivi (TCA)

Primjena tricikličkih antidepresiva povezana je s čestim prekidom terapije zbog pojave nuspojava.[10] Osim njihovog inhibicijskog djelovanja na ponovnu pohranu serotonina i noradrenalina u presinaptičke završetke koje je odgovorno za terapijski učinak, TCA imaju učinke i na druge receptore, što može dovesti do razvoja nuspojava. Kao posljedica učinka na kolinergičke receptore mogu se javiti nuspojave poput suhih usta, omaglice, zamagljenog vida, konstipacije. Blokada H_1-receptora odgovorna je za sedaciju i porast tjelesne težine, a blokada α-adrenergičkih receptora često uzrokuje ortostatsku hipotenziju.[46] Osim toga, TCA imaju uski terapijski indeks,[52] što znači da postoji vrlo mala razlika u dozi između terapijskog djelovanja i toksičnog učinka. TCA imaju učinke na srčani akcijski potencijal tipične za skupinu IA antiaritmika,[69] te u visokim dozama mogu dovesti do poremećaja provodljivosti srca i smrtonosnih aritmija.[10]. Predoziranje je najčešća metoda koja se primjenjuje u pokušajima suicida, a TCA se često rabe u tu svrhu.[46] Aritmije i smrt zbog predoziranja s TCA obično

nastupaju unutar 24 h od ingestije.[71] Liječenje zahtijeva praćenje rada srca, održavanje dišnih putova i ispiranje želuca.[46] No, treba uzeti u obzir da TCA mogu uzrokovati kardiotoksičnost i u terapijskim dozama.[10] Do uvođenja SSRI, TCA su bili dominantna skupina antidepresiva, no danas se zbog relativno lošije podnošljivosti i smrtnog ishoda u slučaju predoziranja primjenjuju ponajprije za liječenje depresije koja ne reagira na novije skupine antidepresiva (SSRI, SNRI).[46]

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)

Spoznaja da bi lijekovi veće selektivnosti za receptore mogli uzrokovati manje nuspojava dovela je do razvoja nove skupine antidepresiva, selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina. Iako je njihova djelotvornost usporediva s djelotvornosti TCA, SSRI imaju znatno bolji profil sigurnosti primjene.[52] Primarni učinak SSRI je inhibicija serotoninskog transportera (SERT) pri čemu se blokira ponovni ulazak serotonina u neurone, zbog čega dolazi do povećanja koncentracije serotonina u sinapsi i posljedično aktivacije postsinaptičkih serotoninskih receptora. Pronađeno je 7 skupina serotoninskih receptora ($5\text{-}HT_1$-$5\text{-}HT_7$) koji se dalje dijele u 14 podskupina.[72] Osim što posreduju u regulaciji raspoloženja, zaduženi su i u brojnim drugim funkcijama poput spavanja, apetita, seksualne funkcije.[52] Osim u mozgu, serotoninski sustav se nalazi i u drugim organima u tijelu. Čak 90% serotonina nalazimo u probavnom sustavu što objašnjava česte gastrointestinalne nuspojave povezane s primjenom SSRI.

Brzi učinci SSRI su uglavnom njihove nuspojave. Nastaju rano u početku liječenja, no zbog kasnije desenzitizacije postsinaptičkih receptora uz kompenzatorno smanjenje broja receptora[72] može doći do razvoja tolerancije na njih. Za razliku od nastupa nuspojava, pokazalo se da je nastup terapijskog djelovanja SSRI odgođen za nekoliko tjedana. To se pokušalo objasniti regulacijom autoreceptora $5\text{-}HT_{1A}$ naniže.[73] Zbog blokade SERT-a, u sinapsi oko tijela aksona i dendrita se nalazi povećana koncentracija serotonina. Neposredni učinak na inhibitorne $5\text{-}HT_{1A}$ somaodentridičke autoreceptore

je njihova aktivacija i smanjenje brzine provođenja impulsa serotoninskih neurona (i otpuštanja serotonina). Međutim, dugotrajna izloženost (od nekoliko tjedana) 5-HT_{1A} receptora serotoninu dovodi do adaptivnih promjena i smanjenja broja tih somatodendritičkih receptora te posljedično do dezinhibicije otpuštanja serotonina na krajevima aksona. Povećano otpuštanje serotonina na aksonima uz blokadu serotoninskog prijenosnika za ponovni unos dovodi do povećane koncentracije serotonina na postsinaptičkim serotoninskim receptorima.[72,74]

Povećana raspoloživost serotonina u sinapsama serotoninskih neurona u tijelu može objasniti većinu nuspojava ove skupine lijekova. Stimulacija 5-HT_3 receptora vjerojatno je odgovorna za razvoj mučnine, probavnih smetnji, proljeva i glavobolje koji se često javljaju na početku liječenja, no nakon kraćeg vremena i prestaju, vjerojatno zbog kompenzatornog smanjenja broja receptora. Agitacija, akatizija, anksioznost, napadaji panike, nesanica i seksualna disfunkcija mogu biti povezani s učinkom na 5-HT_2 receptore.[72,74]

Postoje razlike u profilu nuspojava pojedinih SSRI-ja. Tako su npr. probavne smetnje zabilježene najčešće uz primjenu fluvoksamina, a anksioznost, agitacija i nesanica uz primjenu sertralina i fluoksetina. Čini se da se od cijele skupine SSRI najbolje podnosi citalopram, dok su paroksetin i fluvoksamin povezani s najviše nuspojava i visokim stopama prekida terapije u kliničkim ispitivanjima.[52]

U dugotrajnom liječenju, nuspojave koje bolesnici najmanje podnose su seksualna disfunkcija, porast tjelesne težine i poremećaji spavanja. Smatra se da je seksualna disfunkcija rezultat kompleksnih mehanizama, no čini se da je između ostalog povezana i sa stimulacijom postsinaptičkih 5-HT_2 receptora. Može se očitovati smanjenim libidom, erektilnom disfunkcijom, odgođenom ejakulacijom ili anorgazmijom. To su i česte značajke same depresije, stoga je potrebno dobro procijeniti simptome i njihovu težinu u odnosu na stanje prije početka liječenja. Za procjenu seksualne funkcije preporučuje se koristiti validirane upitnike poput ljestvice

ASEX (*Arizona Sexual Experience Scale*).[52] Za bolesnike kojima seksualna disfunkcija uzrokuje značajne poteškoće, može se razmotriti uvođenje inhibitora PDE-5 (poput sildenafila, tadalafila) u slučaju erektilne disfunkcije, dodavanje bupropiona u slučaju smanjenog libida ili promjena antidepresiva u neki koji nije iz skupine SSRI.[75]

Dugotrajna primjena antidepresiva povezana je s porastom tjelesne težine. U recentnom istraživanju Blumenthal i sur. pregledali su elektroničke zdravstvene kartone više od 22 000 bolesnika kako bi procijenili porast tjelesne težine različitih antidepresiva u 12 mjeseci terapije. Kao kontrolni lijek koristili su citalopram. Rezultati su pokazali da su mirtazapin i paroksetin uzrokovali najveći porast tjelesne težine, dok su bupropion, amitriptilin i nortriptilin pokazali značajno manji porast. Među različitim lijekovima iz skupine SSRI nije pronađena značajna razlika u potencijalu za porast tjelesne težine. Učinak antidepresiva na porast tjelesne težine važan je zbog ustanovljene povezanosti između pretilosti i razvoja kardiovaskularnih bolesti, hipertenzije, moždanog udara i nekih vrsta raka. Iako su razlike u porastu tjelesne težine kod različitih antidepresiva bile male, ti rezultati bi ipak mogli pomoći liječnicima u donošenju odluke oko izbora antidepresiva kod pojedinog bolesnika.[76]

Depresivni poremećaj često je karakteriziran problemima sa spavanjem kao što su nesanica, pretjerana pospanost i umor[77], što se vidi na EEG-u kao produljenje REM faze sna, skraćenje vremena do nastupa REM faze sna i smanjenje trajanja non REM faze sna. Liječenje selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina je često povezano s promjenama u strukturi spavanja koje su suprotne onima u depresivnom stanju, tj. smanjenje ukupne količine REM faze sna i produljenje vremena do nastupa REM faze sna. Također je moguća i fragmentacija sna. Pronađeno je da su ti učinci ovisni o dozi i izraženiji na početku liječenja.[78] Zbog kompleksnosti uključenosti serotonina u regulaciju budnosti i spavanja, lijekovi koji utječu na serotoninski sustav mogu ponekad imati različite učinke na spavanje. U nekim slučajevima, liječenje SSRI-ima može pogoršati probleme sa spavanjem.[79] Fluoksetin, paroksetin i sertralin produljuju

vrijeme do nastupa REM faze sna. Fluoksetin i paroksetin povećavaju noćna buđenja, smanjuju trajanje REM faze sna, dubokog sna, ukupnog sna i učinkovitosti spavanja. Za razliku od njih, sertralin minimalno povećava učinkovitost spavanja i smanjuje noćne periode budnosti.[52]

Visoka razina serotonina u SŽS-u nastala primjenom 2 ili više serotonergičkih lijekova ili predoziranjem jednim serotonergičkim lijekom može dovesti do po život opasnog serotoninskog sindroma. Simptomi nastaju unutar nekoliko sati od dodavanja novog lijeka ili povišenja doze i mogu uključivati hipertenziju, hiperrefleksiju, tremor, klonus, hipertermiju, hiperaktivnost crijeva, proljev, midrijazu, agitaciju, pa i komu.[46] Stoga je potrebno izbjegavati istodobnu primjenu dva ili više serotonergičkih lijekova, a prilikom zamjene lijekova osigurati dovoljan period ispiranja prethodnog lijeka iz organizma.[52] Poseban oprez potreban je kod promjene sa SSRI na MAOi ili s MAOi na SSRI zbog visokog rizika od nastanka serotoninskog sindroma.[43]

Nakon naglog prekida uzimanja SSRI, zabilježeni su simptomi ustezanja, primjerice omaglica, mučnina, letargija, glavobolja, anksioznost i agitacija. Simptomi su uglavnom blagi i prolaze u roku od tri tjedna. Češći su uz lijekove s kraćim poluvijekom (tj. paroksetin, fluvoksamin). Mogu se izbjeći polaganim smanjivanjem doze SSRI prije prekida terapije.[52]

Inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)

SNRI (venlafaksin, duloksetin) djeluju na oba glavna monoamina iz monoaminske hipoteze nastanka depresije, tj. inhibiraju ponovni unos noradrenalina i serotonina u presinaptičke završetke putem blokade prijenosnika SERT i NAT.[46] To im omogućuje učinkovitost u liječenju teške depresije sličnu TCA. Odsutstvo afiniteta za muskarinske, histaminske i α_1-adrenergičke receptore čini ih bolje podnošljivima i po profilu nuspojava sličinima SSRI.[80] Osim nuspojava koje su im zajedničke sa SSRI, SNRI mogu uzrokovati i nuspojave povezane s noradrenergičkom aktivnosti, primjerice ubrzani puls, raširene zjenice, suha usta, prekomjerno znojenje, konstipaciju. Uz njihovu

primjenu povećan je rizik od povišenog krvnog tlaka. Budući da je povišenje krvnog tlaka povezano s dozom, ono bi trebalo reagirati na smanjenje doze lijeka. Ako hipertenzija ustraje, možda će biti potrebno promijeniti antidepresiv. No, ako su simptomi depresije dobro kontrolirani SNRI-om, preporučuje se dodati antihipertenzivni lijek, radije nego dovesti do relapsa depresije. Pri ukidanju SNRI, također je potrebno postepeno snižavanje doze.[43]

Ostali antidepresivi

Bupropion

Bupropion nema učinak na serotonergičku neurotransmisiju te stoga ima jedinstven mehanizam djelovanja. Pretklinički i klinički podaci pokazuju da bupropion djeluje putem dvostruke inhibicije ponovne pohrane noradrenalina i dopamina, tj. kao NDRI (engl. *norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor*). Klinička ispitivanja su pokazala da je njegova djelotvornost u liječenju depresije usporediva s drugim skupinama antidepresiva, no profil nuspojava se razlikuje. Najčešće nuspojave zabilježene tijekom primjene bupropiona su suha usta, mučnina i nesanica, što su česte nuspojave i drugih antidepresiva. Međutim, bupropion ne uzrokuje seksualnu disfunkciju, porast tjelesne težine ni sedaciju. Bupropion se često dodaje u terapiju ako prvotni antidepresiv uzrokuje seksualnu disfunkciju. U ispitivanjima se pokazalo da čak ima blagi učinak na smanjenje tjelesne težine.[38] Neurološke nuspojave bupropiona uključuju glavobolju, tremor i epileptičke napadaje. Rizik od epileptičkih napadaja ovisan je o dozi te se smanjuje izbjegavanjem visokih doza i izbjegavanjem primjene u bolesnika s povećanim rizikom od napadaja, te bolesnika s anoreksijom nervozom ili bulimijom nervozom. Bupropion je povezan s malim rizikom od razvoja psihotičnih simptoma (deluzija i halucinacija) te se stoga treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s psihotičnim poremećajima.[43]

Mirtazapin

Mirtazapin također ima dvostruki mehanizam djelovanja. On je noradrenergički i specifični serotonergički antidepresiv (NaSSA, engl. *noradrenergic and specific serotonergic antidepressant*). Djeluje antagonistički na adrenergičke α_2-autoreceptore i α_2-heteroreceptore čime pospješuje noradrenergičku i serotonergičku neurotransmisiju. Specifično blokira 5-HT_2 i 5-HT_3 receptore zbog čega pospješuje serotonergičku neurotransmisiju preko 5-HT_{1A} receptora. Taj dvostruki mehanizam djelovanja može biti odgovoran za njegov brzi nastup djelovanja. Također ima visoki afinitet za histaminske H1 receptore zbog čega ima sedativne učinke.[47] Iz tog razloga preporučuje se njegova primjena prije odlaska na spavanje, te može biti lijek izbora za bolesnike s nesanicom.[43] Najčešće zabilježene nuspojave s mirtazapinom su jaka sedacija, porast tjelesne težine i suha usta. Za razliku od SSRI ne uzrokuje seksualne nuspojave. Postoje podaci da u nekih bolesnika može čak poboljšati seksualnu funkciju, posebice u žena.[47]

Trazodon

Trazodon je slab, ali selektivan inhibitor SERT-a, a njegov glavni metabolit je snažan antagonist 5-HT_2 receptora čemu se pripisuju njegovi antidepresivni učinci.[46] Najčešća nuspojava trazodona je sedacija, što može biti prednost kod bolesnika s nesanicom.[43] Zbog toga se primjenjuje navečer prije spavanja.[81] Učinci na probavni sustav ovisni su o dozi i manje izraženi od onih koji nastaju pri primjeni SNRI ili SSRI. Zbog slabog inhibicijskog učinka na α-adrenergičke receptore, u nekih bolesnika može uzrokovati ortostatsku hipotenziju.[46] U vrlo rijetkim slučajevima primjena trazodona bila je povezana s prijapizmom, a neki su slučajevi zahtijevali i kirurško liječenje.[81]

Reboksetin

Reboksetin je visoko selektivni inhibitor ponovne pohrane noradrenalina. Ima slab učinak na ponovnu pohranu serotonina i nema učinak na ponovnu pohranu dopamina.[82] Najčešće prijavljene nuspojave u bolesnika liječenih reboksetinom u

kliničkim ispitivanjima bile su suha usta, nesanica, glavobolja, konstipacija, znojenje, mučnina, omaglica, gubitak apetita i astenija. U muškaraca su još često zabilježene tahikardija, urinarna retencija, otežan početak mokrenja, impotencija i poremećaj ejakulacije. Većina tih nuspojava bila je blage do umjerene težine. Iako su nuspojave vrlo slične antikolinergičkima, smatra se da su ipak posredovane noradrenergički.[83] U kliničkim ispitivanjima pokazalo se da reboksetin povećava srčanu frekvenciju za prosječno 6-12 otkucaja u minuti u usporedbi s placebom.[82] Reboksetin nije imao značajan učinak na QT interval.[83]

Tianeptin

Tianeptin je antidepresiv strukturno sličan TCA, ali s drukčijim farmakološkim svojstvima. Njegov mehanizam djelovanja ne podržava monoaminsku teoriju nastanka depresije, budući da novija istraživanja pokazuju kako tianeptin postiže antidepresivni učinak preko glutamatnog sustava. Tianeptin ne pokazuje afinitet ni za jedan receptor za neurotransmitere, niti ne inhibira ponovni unos serotonina i noradrenalina. Čini se da pokreće kaskadu reakcija kojima ponovno uspostavlja normalnu neuroplastičnost limbičkog sustava i obnavlja oštećenja u sinaptičkoj transmisiji glutamata uzrokovana stresom.[84] Tianeptin je relativno dobre podnošljivosti. Najčešće zabilježene nuspojave su suha usta, konstipacija, gorak okus, promjene u spavanju, pospanost, porast tjelesne težine, agitacija i mučnina. Zbog male incidencije antikolinergičkih nuspojava, sedacije i kardiotoksičnosti pogodan je za primjenu u starijih bolesnika.[85]

Agomelatin

Agomelatin je antidepresiv novog mehanizma djelovanja. Njegovi antidepresivni učinci rezultat su sinergističkog djelovanja na melatoninske MT_1 i MT_2 receptora (agonist) te 5-HT_{2c} receptore (antagonist).[86] Najčešće prijavljene nuspojave u kliničkim ispitivanjima bile su glavobolja, omaglica, somnolencija, proljev, mučnina, sedacija, umor i nesanica. Budući da njegovo djelovanje nije povezano s porastom razine serotonina, profil nuspojava se razlikuje od SSRI i SNRI, posebice s obzirom na

seksualnu disfunkciju i porast tjelesne težine.[87] Tijekom primjene agomelatina zabilježene su teške reakcije hepatotoksičnosti. One su većinom nepredvidive i uglavnom se pojavljuju kao asimptomatska povišenja razine jetrenih enima, nastaju tijekom prvih mjeseci liječenja i uglavnom se povlače nakon prekida liječenja. Oštećenje jetre povezano s primjenom agomelatina je uglavnom hepatocelularne prirode.[88] U skladu s tim, u sažetak opisa svojstava lijeka za agomelatin (Valdoxan, Thymanax) uvedene su mjere opreza s praćenjem funkcije jetre tijekom liječenja bolesnika.[89]

Zajednička upozorenja za sve antidepresive vezana su uz primjenu u pedijatrijskoj populaciji i rizik od suicida. Europska agencija za lijekove (EMA) 2005. zaključila je za antidepresive iz skupine SSRI i SNRI da je potrebno uvesti posebno upozorenje da se ne preporučuju za liječenje depresije u bolesnika mlađih od 18 godina. U kliničkim ispitivanjima u tih je bolesnika češće primijećeno suicidalno ponašanje u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo.[90] Također, u svakom se sažetku opisa svojstava antidepresiva navodi upozorenje od povećanog rizika pojave suicida u depresiji, te potrebi pomnog praćenja bolesnika dok ne dođe do kliničkog poboljšanja.

3.2. Neadherencija

Uspjeh terapije ne ovisi samo o pravilnom odabiru lijeka, već i o tome hoće li ga bolesnik primjenjivati na način kako je upućen. Postoje brojni pojmovi koji opisuju suradnju bolesnika i liječnika u procesu liječenja, npr. *compliance*, *concordance*, *adherence*. Suradljivost (engl. *compliance*) označava pridržavanje bolesnika uputama propisivača. Budući da suradljivost ne uključuje aktivnu ulogu bolesnika u odlučivanju o terapiji, uveden je pojam suglasnosti (engl. *concordance*). Suglasnost podrazumijeva dogovor između propisivača i bolesnika o planiranom liječenju na temelju prethodnog savjetovanja bolesnika uzimajući u obzir bolesnikova očekivanja i vjerovanja. Adherencija (engl. *adherence*) je pojam blizak suradljivosti, no uključuje i aktivniju ulogu bolesnika u kojoj se on složio s time da će slijediti preporuke propisivača. S obzirom da pojam suradljivosti ima negativnu konotaciju u smislu odnosa propisivača i bolesnika, u kojem bolesnik samo pasivno slijedi upute propisivača, a nesuradljivost bi prema tome označavala nesposobnost bolesnika da slijedi upute, ili njegovo devijantno ponašanje, u literaturi je opće prihvaćen pojam adherencije.[91] Pojam adherencije naglašava da je bolesnik slobodan sam odlučiti hoće li slijediti preporuke propisivača, te će se navedeni pojam koristiti i u ovom radu.

Neadherencija se definira kao stupanj pridržavanja propisanoj terapiji ispod kojeg je željeni terapijski učinak malo vjerojatan. Taj stupanj se razlikuje s obzirom na različite lijekove, npr. otkriveno je da je stopa adherencije od 80% u uzimanju antihipertenziva bila dovoljna za kontrolu krvnog tlaka, dok su za učinkovitost antiretrovirusne terapije protiv HIV-a potrebne vrlo visoke stope adherencije od 95%. Samo mjerenje adherencije je otežano jer bolesnik zna da se ona prati, bilo elektroničkim metodama, bilo putem upitnika, te može pokazivati više poželjno ponašanje ili ne prijaviti stvarnu situaciju.[91]

Pregledom literature Cramer i Rosenheck su pokazali kako suradljivost bolesnika s psihijatrijskim poremećajem može biti niža od one u bolesnika sa somatskom bolesti. U tom istraživanju srednja vrijednost stope suradljivosti za bolesnike koji su uzimali

antipsihotike iznosila je 58%, dok je za antidepresive iznosila 65%. Međutim rasponi su za obje skupine bili vrlo široki na što su mogle utjecati različite definicije suradljivosti, kao i različite metode njezine procjene.[92]

Neadherencija je važan terapijski problem kod psihijatrijskih bolesnika budući se pokazala vrlo visokom te može imati ozbiljne posljedice za bolesnika, društvo i zdravstveni sustav. Stoga je potrebno ustanoviti njezine uzroke i mogućnosti intervencija koje bi pridonijele povećanju adherencije na terapiju.

3.2.1. Neadherencija u liječenju shizofrenije

Liječenje antipsihoticima ključno je za kontrolu simptoma shizofrenije te je adherencija bolesnika na terapiju važan čimbenik u sprječavanju relapsa bolesti. Međutim, mnogi bolesnici koji osjete poboljšanje, ili im antipsihotik uzrokuje neke neugodne nuspojave mogu prestati uzimati lijek bez prethodnog savjetovanja s liječnikom. Kod tih bolesnika postoji rizik od relapsa bolesti.

Jedno ispitivanje provedeno u Finskoj pokazalo je da manje od 50% bolesnika s psihozom nastavlja uzimati propisani antipsihotik u prva 2 mjeseca nakon otpusta iz bolnice nakon prve hospitalizacije.[93] U velikom randomiziranom ispitivanju CATIE, pokazalo se da je stopa prekida liječenja shizofrenije vrlo visoka (74% u 18 mjeseci terapije).[55] Neadherencija na terapiju jedan je od najvažnijih prediktora relapsa bolesti. U ispitivanju praćenja bolesnika s prvom epizodom shizofrenije stopa prvog relapsa unutar 5 godina iznosila je 81,9%. To je ispitivanje također pokazalo kako prekid terapije antipsihoticima povećava rizik od relapsa bolesti za gotovo 5 puta u odnosu na kontinuirano liječenje.[94] Čak ni dulji period liječenja prije prekida terapije ne smanjuje rizik od relapsa.[95]

Za samog bolesnika, tri su vrste posljedica neadherencije na terapiju antipsihoticima: veće stope rehospitalizacije, veće stope suicida i lošija prognoza bolesti. Mnoga ispitivanja su

pokazala da postoji povezanost između nižih stopa adherencije i većeg rizika od hospitalizacije. Neadherencija na terapiju antipsihoticima jedan je od čimbenika rizika za suicidalno ponašanje u bolesnika sa shizofrenijom. Pregledom literature ustanovljeno je da je neadherencija povezana sa značajnim povećanjem rizika od suicida, čak četiri do sedam puta većim od onog u adherentnih bolesnika. Neadherencija može dovesti do relapsa bolesti, a ponovljene psihotične epizode, osobito u ranijem stadiju bolesti, mogu pogoršati tijek i prognozu bolesti, te rezultirati rezistencijom na antipsihotike.

Posljedice neadherencije koje utječu na društvo primijećene su u obliku većih stopa nasilja kod neadherentnih bolesnika s relapsom bolesti, dok su posljedice za zdravstveni sustav veći troškovi s obzirom na potrebe rehospitalizacije i intervencije liječnika.[96]

Pokazalo se da sociodemografski faktori poput spola i obiteljskog/ženidbenog statusa ne utječu na adherenciju, dok rezultati za etničko podrijetlo, stupanj obrazovanja i dob nisu bili jasni. Gubitak uvida u bolest važna je značajka shizofrenije, te budući da bolesnik često nije svjestan svoje bolesti, nema ni potrebu za uzimanjem terapije.[13] Gubitak uvida u bolest, ali i zlouporaba tvari, negativna vjerovanja o lijeku i slaba adherencija na prethodnu terapiju značajno su povezani s neadherencijom.

Za povezanost nuspojava lijekova s neadherencijom nisu pronađeni jednoznačni rezultati. Smatralo se da su ekstrapiramidalni simptomi koje uzrokuju antipsihotici prve generacije razlog neadherencije na terapiju, te se od druge generacije antipsihotika očekivala mnogo bolja adherencija. Međutim, rezultati istraživanja Cooper i sur. su pokazali da bez obzira na propisanu skupinu antipsihotika, ostaju visoke stope prekida terapije u kliničkim ispitivanjima (oko jedne trećine bolesnika) te slaba adherencija mjerena prema preuzetim lijekovima po receptu (otprilike polovica). Jedini lijek koji je pokazao znatno više stope adherencije bio je klozapin. To bi se moglo objasniti većom djelotvornošću klozapina ili povećanim praćenjem bolesnika tijekom liječenja zbog ozbiljnih nuspojava koje klozapin može izazvati. [97]

Iako je problem neadherencije dobro poznat, znanje o metodama pomoću kojih bi se ona mogla smanjiti još uvijek je ograničeno. Čimbenici koji mogu pozitivno utjecati na adherenciju su dobar terapijski odnos s liječnikom, obiteljska i društvena potpora, dok stigma povezana s uzimanjem antipsihotika i nedostatak društvene potpore mogu imati negativan utjecaj.[96] U nekoliko ispitivanja pokazalo se kako intervencije samo u obliku edukacija bolesnika o terapiji bez dodatnih bihevioralnih komponenti i potpornih programa nisu učinkovite u poboljšanju adherencije.[98, 99] Značajke uspješnih programa uključivale su konkretno rješavanje problema (poput podsjetnika i alata za praćenje uzimanja terapije) i motivacijske tehnike.[99]

3.2.2. Neadherencija u liječenju depresije

Antidepresivi imaju važnu ulogu u liječenju depresije, a dobra adherencija preduvjet je za iskazivanje terapijskog benefita. Unatoč tome, rezultati mnogih ispitivanja pokazuju niske stope adherencije na liječenje antidepresivima u bolesnika s velikim depresivnim poremećajem.

Ispitivanje Sawade i sur. pokazalo je kako ustrajnost bolesnika u uzimanju antidepresiva pada s vremenom. Mjesec dana nakon prvog posjeta liječniku dvije trećine bolesnika nastavile su uzimati prvi propisani antidepresiv, a 6 mjeseci nakon prvog posjeta (što je prema smjernicama preporučeno trajanje terapije) taj broj se smanjio na samo jednu trećinu. Suradljivost u uzimanju propisane terapije u tom je ispitivanju procijenjena na 56%. U tom je ispitivanju pronađen još jedan zanimljiv nalaz, a to je pozitivan učinak primjene benzodiazepina na ustrajnost u uzimanju antidepresiva u prvom mjesecu primjene. Iako benzodiazepini nemaju antidepresivni učinak, njihovo anksiolitičko i hipnotičko djelovanje može ublažiti simptome poput tjeskobe i nesanice prije nego počne djelovanje antidepresiva, što može rezultirati boljom ustrajnosti u liječenju. Međutim,

pozitivni učinci benzodiazepina nestaju nakon prvog mjeseca primjene, te je potrebno uzeti u obzir ozbiljne nuspojave benzodiazepina, uključujući i razvoj ovisnosti.[100]

Razlozi za neadherenciju su brojni, od onih vezanih uz bolesnika (npr. zaboravljanje, pogrešna vjerovanja o lijeku, cijena lijeka), preko onih vezanih uz lijek (npr. nuspojave, odgođeni nastup djelovanja) do onih vezanih uz liječnika (npr. nedovoljne upute o primjeni lijeka ili neodgovarajuće praćenje bolesnika).[51] Suprotno tome, povjerenje u liječnika, zajedničko donošenje odluke s liječnikom oko izbora antidepresiva i vjerovanje u učinkovitost lijeka čimbenici su koji se povezuju s boljom adherencijom. Budući da smjernice preporučuju nastaviti liječenje najmanje 6 mjeseci nakon što nastupi remisija, važno je održavati primjerenu adherenciju bolesnika i redovito je provjeravati na kontrolnim pregledima.[101]

Što se tiče programa za povećanje adherencije, obećavajućima su se pokazali oni koji se temelje na poboljšanju terapijskog odnosa između zdravstvenog djelatnika i bolesnika uz praćenje adherencije tijekom liječenja.[102] Intervencije koje su uključivale samo edukaciju bolesnika nisu se pokazale učinkovite u poboljšanju adherencije. Povećanje adherencije na terapiju antidepresivima zahtijeva složene promjene u ponašanju te postoje dokazi za poboljšanje adherencije i ishoda u liječenju kod primjene složenih višestrukih intervencija uz proaktivnu skrb i praćenje bolesnika u procesu liječenja.[103]

3.3. Interakcije antipsihotika i antidepresiva

Za liječenje shizofrenije i depresije u praksi se rijetko primjenjuje monoterapija, te se često propisuju dodatni lijekovi, kao npr. lijekovi za akutno ublažavanje simptoma dok lijek s odgođenim djelovanjem ne počne djelovati, lijekovi za liječenje nuspojava prethodno propisanih psihotropnih lijekova ili dodatni lijekovi u slučaju rezistencije bolesti na liječenje. Zbog čestih komorbiditeta psihičkih i somatskih bolesti, bolesnici podliježu polifarmaciji. Primjena velikog broja lijekova stvara potencijal za interakcije koje mogu rezultirati smanjenjem djelotvornosti ili pojačanim učinkom istodobno primijenjenih lijekova, uz veći rizik od pojave nuspojava.

Interakcija je promjena učinka jednog lijeka (pojačanje ili smanjenje učinka) uslijed istodobne primjene drugog lijeka. Moguća je i interakcija lijekova s hranom, biljnim proizvodima i određenim zdravstvenim stanjem.[104] Većina se interakcija može svrstati u 2 veće skupine: farmakokinetičke i farmakodinamičke interakcije. Farmakokinetičke interakcije nastaju tijekom apsorpcije, distribucije, metabolizma ili izlučivanja lijeka iz organizma. Farmakodinamičke interakcije javljaju se kod lijekova koji imaju sličan ili suprotan farmakološki učinak zbog kompeticije za ista receptorska mjesta ili zbog djelovanja na isti fiziološki sustav.[46, 48] U nekim slučajevima interakcije lijekova mogu rezultirati i korisnim učincima poput povećane učinkovitosti ili smanjenog rizika od nastanka nuspojava. No, u većini slučajeva interakcije lijekova dovest će do smanjene učinkovitosti ili povećane toksičnosti jednog ili više lijekova u politerapiji.[105]

Prepoznavanje mehanizma interakcija izuzetno je važno kako bi se one mogle predvidjeti i spriječiti. U tu svrhu najčešće se provodi prilagodba doziranja. No, ovisno o posljedicama interakcije, može biti potrebno izbjegavati istodobnu primjenu nekih lijekova, ili ona može biti kontraindicirana. U sažetku opisa svojstava lijeka namijenjenom za zdravstvene djelatnike i u uputi o lijeku namijenjenoj bolesnicima obavezno se navode svi važni podaci o mogućim interakcijama lijekova i preporukama za njihovu istodobnu primjenu. Zbog mnoštva novih lijekova koji dolaze na tržište svake godine, povećava se broj mogućih interakcija te rastu nove

spoznaje o interakcijama. U svakodnevnoj praksi liječnici i ljekarnici služe se raznim priručnicima, kao i on-line aplikacijama (poput Medscape, Epocrates, MicroMedex, Up-to-Date i dr.) koji omogućavaju vrlo brzu provjeru interakcija. U ovom radu naglasak će biti na klinički značajnim interakcijama antipsihotika i antidepresiva, te na čimbenicima koje bi zdravstveni djelatnici trebali uzeti u obzir prilikom propisivanja i izdavanja lijekova.

3.3.1. Farmakokinetičke interakcije

Većina lijekova koji se uzimaju peroralno prolazi različite procese u tijelu prije nego što se izluče. To uključuje apsorpciju lijeka iz probavnog sustava u krvotok, distribuciju lijeka iz krvotoka u različita tkiva, metabolizam lijeka (prvenstveno u jetri) i naposlijetku eliminaciju lijeka iz tijela. Istodobna primjena nekog drugog lijeka može utjecati na farmakokinetiku prvog lijeka, odnosno proces ADME (apsorpcija, distribucija, metabolizam, eliminacija) u bilo kojem od tih dijelova pri čemu dolazi do promjene koncentracije lijeka na mjestu djelovanja, a time i do promjene njegova učinka.

Psihotropni lijekovi su većinom lipofilni spojevi koji se metaboliziraju u jetri reakcijama oksidacije faze I, nakon koje slijedi konjugacijska faza II.[105] Većina značajnih interakcija antipsihotika i antidepresiva uzrokovana je lijekovima koji utječu na njihov metabolizam. Metabolizam antipsihotika i antidepresiva odvija se prvenstveno putem izoenzima citokroma P450 (CYP) koji djeluju kao monooksigenaze, i to izoenzima CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4. Istodobna primjena nekih lijekova može inhibirati ili inducirati aktivnost tih enzima i na taj način promijeniti koncentraciju lijekova supstrata za pojedini enzim. Inhibicija enzima se odvija brzo, te se nuspojave ili toksičnost lijeka mogu pojaviti u nekoliko dana. Za indukciju enzima potrebno je više vremena jer dolazi do sinteze novih enzima i posljedično bržeg metabolizma zbog čega se smanjuje koncentracija lijeka u organizmu i njegova djelotvornost.[106, 107] U Tablici 4. prikazani su primjeri lijekova supstrata, inhibitora ili induktora CYP izoenzima najznačajnijih za metabolizam antipsihotika i antidepresiva. Važno je napomenuti da neće svi lijekovi imati jednako snažnu indukciju ili inhibiciju enzima, niti će svi

lijekovi supstrati biti jednako osjetljivi na promjene aktivnosti enzima. Jaki inhibitori su lijekovi koji dovode do povećanja izloženosti lijeku supstratu mjerenoj prema AUC više od 5 puta ili smanjuju njegov klirens za više od 80%. Umjerenim inhibitorima se smatraju lijekovi koji uzrokuju povećanje AUC ≥ 2 puta, ali < 5 puta, ili smanjenje klirensa između 50-80%, a slabim inhibitorima lijekovi koji uzrokuju povećanje AUC ≥ 1,25 puta, ali < 2 puta ili smanjenje klirensa između 20-50%. Slično tome, vrši se i podjela induktora. Jakim induktorima smatraju se lijekovi koji uzrokuju smanjenje AUC lijeka supstrata ≥ 80%, umjerenim induktorima oni koji dovode do smanjenja AUC između 50-80%, a slabim induktorima oni koji uzrokuju smanjenje AUC od 20-50%. Osjetljivim supstratima CYP enzima smatramo lijekove čija AUC vrijednost poraste 5 ili više puta kad se primjenjuje istodobno s poznatim CYP inhibitorom. Prilikom provjere interakcija lijekova poseban oprez je potreban za lijekove supstrate CYP enzima koji imaju uski terapijski indeks. Kod primjene tih lijekova postoji mala razlika između toksične i nedjelotvorne koncentracije lijeka u krvi, te vrlo male promjene u izloženosti tim lijekovima mogu dovesti do ozbiljnih posljedica.[108] To je primjer interakcije velike kliničke značajnosti. Potrebno je imati na umu da nisu sve interakcije od jednakog značaja za kliničku praksu, te je kod nekih lijekova moguća i velika promjena koncentracije u plazmi bez promjene učinka ili pojave toksičnosti lijeka. U dijelu 4.5 sažetka opisa svojstava svakog lijeka nalaze se opisane klinički značajne interakcije tog lijeka.

Tablica 4 Primjeri lijekova supstrata, inhibitora i induktora CYP izoenzima (prilagođeno prema ref. 108 i 109; napomena: popis lijekova nije sveobuhvatan)

	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Supstrati						
	amitriptilin **duloksetin** [g] **fluvoksamin** **haloperidol** **imipramin** **klomipramin** **klozapin** kofein [g] melatonin [g] **olanzapin** teofilin [h] (R)-varfarin	**bupropion** [g] efavirenz [g]	**amitriptilin** celekoksib [g] fenitoin [h] **fluoksetin** (S)-varfarin [h]	**amitriptilin** **citalopram** diazepam **imipramin** **klomipramin** lanzoprazol [g] (S)-mefenitoin [g, h] omeprazol [g]	**amitriptilin** **aripiprazol** atomoksetin [g] dekstrometorfan [g] **dezipramin** [g] **duloksetin** **fluoksetin** **fluvoksamin** **haloperidol** **imipramin** **klomipramin** **klorpromazin** kodein nebivolol [g] **nortriptilin** oksikodon **paliperidon** **perfenazin** [g] **risperidon** tamoksifen tramadol **venlafaksin** [g]	alprazolam **aripiprazol** atorvastatin **buspiron** [g] ciklosporin [h] darunavir [g] dasatinib [g] diazepam dronedaron [g] etinilestradiol everolimus [g] fentanil [h] **haloperidol** indinavir [g] **kvetiapin** [g] lovastatin [g] **lurasidon** [g] midazolam [g] **paliperidon** **risperidon** sildenafil [g] simvastatin [g] sirolimus [g, h] takrolimus [h] triazolam [g] **ziprasidon**

	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Inhibitori						
	amiodaron cimetidin [c] ciprofloksacin [a] **fluvoksamin [a]** verapamil [c]	klopidogrel [c] prasugrel [c] tiklopidin [c]	amiodaron [b] flukonazol [b] **fluvoksamin [c]** fluvastatin kapecitabin [c] kotrimoksazol [c] metronidazol [c] vorikonazol [c]	esomeprazol [b] flukonazol [a] **fluvoksamin [a]** Tiklopidin [a] **fluoksetin [b]** karbamazepin [c] **moklobemid [b]** omeprazol [b] oralni kontraceptivi [c] tiklopidin [a] vorikonazol [b]	amiodaron [c] **bupropion [a]** cimetidin [c] cinakalcet [b] **dezvenlafaksin [c]** **duloksetin [b]** **escitalopram [c]** **fluoksetin [a]** kinidin [a] **paroksetin [a]** ranitidin [c] **sertralin [c]** terbinafin [b]	ciprofloksacin [b] diltiazem [b] eritromicin [b] flukonazol [b] **fluoksetin [c]** **fluvoksamin [c]** indinavir [a] itrakonazol [a] ketokonazol [a] klaritromicin [a] nelfinavir [a] ritonavir [a] sakvinavir [a] sok od grejpa [a] telitromicin [a] verapamil [b]
Induktori						
	fenitoin [e] fenobarbital [f] montelukast [e] omeprazol [f] pušenje [e]	efavirenz [e] nevirapin [f] rifampicin [e]	aprepitant [f] bosentan [f] fenobarbital [f] gospina trava [f] karbamazepin [e] rifampicin [e]	rifampicin [e]	nisu poznati	bosentan [e] efavirenz [e] fenitoin [d] gospina trava [d] karbamazepin [d] rifampicin [d]

*antidepresivi i antipsihotici označeni su podebljanim slovima
Klasificirano prema FDA:

a) jaki CYP inhibitor
b) umjereni CYP inhibitor
c) slabi CYP inhibitor
d) jaki CYP induktor
e) umjereni CYP induktor
f) slabi CYP induktor
g) osjetljivi CYP supstrat
h) supstrat s uskim terapijskim indeksom

Interindividualna varijabilnost u djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka veliki je izazov u kliničkoj praksi. Faktori odgovorni za interindividualnu varijabilnost u odgovoru na terapiju obuhvaćaju dob bolesnika, oštećenje funkcije jetre ili bubrega, druge popratne bolesti ili lijekove, navike poput pušenja, genetski polimorfizam. Svi oni otežavaju predvidivost farmakokinetičkih interakcija te ih je potrebno uzeti u obzir pri donošenju odluke o terapiji. Genetički utemeljene razlike u aktivnosti enzima koji sudjeluju u metabolizmu lijekova prepoznate su kao glavni uzrok farmakokinetičke varijabilnosti među bolesnicima. S obzirom na razinu aktivnosti određenog CYP enzima, razlikujemo četiri metabolička fenotipa: spori, intermedijarni, brzi i vrlo brzi metabolizatori. Brzi metabolizatori su homozigoti za divlji tip alela, imaju normalnu aktivnost enzima i čine većinu populacije. Kod sporih metabolizatora postoji smanjena aktivnost enzima zbog čega može doći do nakupljanja lijeka u organizmu i njegove toksičnosti. Vrlo brzi metabolizatori imaju visoku aktivnost enzima zbog čega se lijek i brzo izlučuje iz organizma te će njima možda biti potrebne više doze lijeka za postizanje istog učinka.[105] Farmakogenetička testiranja koja su se razvila posljednjih godina omogućuju uspješniju identifikaciju pojedinaca kod kojih će možda biti potrebna individualizirana prilagodba doze lijeka prema genotipu.

U nastavku je navedeno nekoliko primjera interakcija s psihotropnim lijekovima na razini metabolizma putem određenih CYP izoenzima.

CYP1A2

Učestalost pušenja kod psihijatrijskih bolesnika veća je nego u općoj populaciji, te je najveća kod bolesnika sa shizofrenijom (do 75%).[109] Tako visoka učestalost pušenja pokušala se objasniti teorijom da nikotin pomaže u regulaciji disfunkcionalnog mezolimbičkog dopaminskog sustava. Može povećati oslobađanje dopamina u prefrontalnom korteksu što ima stimulativni učinak na raspoloženje i ponašanje. Postoje dokazi da pušenje ublažava učinak deficita dopamina uzrokovanog primjenom antipsihotika.[110, 111] Pušenje je potentan induktor enzima CYP1A2, glavnog metaboličkog puta klozapina. Razine klozapina u plazmi kod pušača mogu se smanjiti za do 50%. Pušenje 7-12 cigareta dnevno može biti dovoljno za maksimalnu

indukciju enzima. Suprotno tome, prestanak pušenja može dovesti do porasta razina klozapina u plazmi za 50-72%, što može dovesti do ozbiljnih nuspojava poput epileptičkih napadaja ili posturalne hipotenzije.[106] Lijekovi koji su poznati induktori CYP1A2, poput omeprazola i karbamazepina, mogu dovesti do smanjenja koncentracije klozapina i olanzapina koji se primarno metaboliziraju putem CYP1A2, i njihove smanjene djelotvornosti. Potreban je oprez kod istodobne primjene klozapina i olanzapina s lijekovima koji inhibiraju CYP1A2 (poput fluvoksamina) jer se može povisiti njihova koncentracija u plazmi i pojaviti nuspojave.[112, 113] Pokazalo se da fluvoksamin može povećati koncentracije klozapina u plazmi do 10 puta, a olanzapina do 2,3 puta.[106] Kod bolesnika koji već koriste inhibitore CYP1A2 prilikom uvođenja terapije olanzapinom, preporučuje se niža početna doza olanzapina. A ako se inhibitori CYP1A2 uvode u terapiju kod bolesnika koji već uzimaju olanzapin, možda će biti potrebno smanjiti dozu olanzapina.[113]

Za razliku od olanzapina, istodobna primjena duloksetina ili agomelatina sa snažnim inhibitorima CYP1A2 kao što su fluvoksamin i ciprofloksacin je apsolutno kontraindicirana jer može doći do značajnog porasta njegovih koncentracija u plazmi (primjena fluvoksamina povećava izloženost agomelatinu 60 puta).[114, 115]

CYP2D6

Iako CYP2D6 čini samo 1-2% citokroma P450 u jetri, uključen je brojne klinički značajne interakcije lijekova. Metabolizam mnogih antipsihotika (primjerice haloperidola), tricikličkih antidepresiva, β-blokatora i antiaritmika odvija se primarno putem CYP2D6. Neki SSRI (fluoksetin, paroksetin) i kinidin inhibitori su tog enzima, dok induktori nisu poznati.[116] Polimorfizam enzima CYP2D6 jedan je od najbolje opisanih među CYP enzimima.[105] 14% pripadnika bijele rase spori su metabolizatori putem CYP2D6, a 1-3% su vrlo brzi metabolizatori.[116] U jednom istraživanju[105] pokazalo se da polimorfizam CYP2D6 enzima može utjecati na učinkovitost terapije antidepresivima. Populacija vrlo brzih metabolizatora zbog visoke aktivnosti enzima i ubrzane biotransformacije lijeka bila je izložena većem riziku od suboptimalnog doziranja i neučinkovite terapije, tj. rezistencije na terapiju. Spori

metabolizatori već i pri standardnim dozama lijeka mogu postići toksične koncentracije lijeka u plazmi uz razvoj nuspojava, a rizik se dodatno povećava kod istodobne primjene više lijekova.[105]

Paroksetin i fluoksetin snažni su inhibitori CYP2D6, te je potreban oprez kod istodobne primjene lijekova koji su supstrati enzima CYP2D6, uz potrebu za sniženjem doze ili čak kontraindikacijom istodobne primjene, pogotovo za lijekove koji imaju uski terapijski indeks. Na primjer, kontraindicirana je istodobna primjena paroksetina i tioridazina, budući da paroksetin može povisiti razinu tioridazina u plazmi i posljedično dovesti do produljenja QT intervala s pojavom ozbiljnih ventrikularnih aritmija, kao i iznenadnom smrti.[117, 118]

Nadalje, prilikom procjene interakcija lijekova potrebno je uzeti u obzir i vrijeme zadržavanja lijeka u organizmu, odnosno njegov poluvijek eliminacije. Potencijal za interakcije nekih lijekova može postojati i nekoliko tjedana ili čak mjeseci nakon što je prekinuta primjena lijeka. Na primjer, poluvijek eliminacije fluoksetina iznosi 4-6 dana, a njegovog aktivnog metabolita, norfluoksetina, 4-16 dana. Ovako dugi poluvijek eliminacije odgovoran je za prisutnost lijeka u plazmi tijekom 5-6 tjedana nakon prekida terapije. Stoga, mora proći najmanje 5 tjedana nakon završetka liječenja fluoksetinom prije nego što se može započeti liječenje MAO inhibitorima kako ne bi došlo do razvoja serotoninskog sindroma.[109, 118]

CYP3A4

Kombinirana primjena benzodiazepina i SSRI u praksi je vrlo česta. Koristi se u stanjima anksiozno-depresivnog poremećaja, ali i tijekom uvođenja SSRI u terapiju kako bi benzodiazepini ublažili nuspojave antidepresiva. Benzodiazepini (diazepam, alprazolam, midazolam) se prvenstveno metaboliziraju putem CYP3A4, te lijekovi koji utječu na aktivnost enzima CYP3A4 mogu promijeniti njihovu koncentraciju u plazmi, i posljedično njihov učinak.[107] Na primjer, fluvoksamin je inhibitor CYP3A4 te udvostručuje razinu alprazolama u plazmi i može dovesti do pojačane i produljene sedacije. Pri istodobnoj primjeni, preporučuje se smanjenje doze alprazolama na polovicu.[119]

Tijekom provjere interakcija ne smiju se zaboraviti bezreceptni lijekovi, dodaci prehrani i biljni pripravci koje bi pacijent mogao koristiti. Primjerice, ekstrakt gospine trave (*Hypericum perforatum*) koristi se za liječenje blagih depresivnih epizoda. Budući da inducira aktivnost CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 i P-glikoproteina, kod istodobne primjene s lijekovima supstratima tih izoenzima može dovesti do njihove smanjene koncentracije u plazmi i izostanka terapijskog učinka. To je izuzetno bitno za lijekove uske terapijske širine (primjerice varfarin, takrolimus, ciklosporin) i određene antivirotike (primjerice amprenavir, indinavir) čija je istodobna primjena s gospinom travom kontraindicirana. Također je potreban oprez kod istodobne primjene gospine trave s drugim lijekovima koji se metaboliziraju putem tih enzima (primjerice oralnim kontraceptivima) jer može doći do smanjenja njihovog učinka.[120]

CYP2C9

Jedni od važnijih supstrata enzima CYP2C9 su varfarin i fenitoin, lijekovi uske terapijske širine. Fluoksetin i fluvoksamin blagi su do umjereni inhibitori CYP2C9.[121] Bolesnike koji uz njih uzimaju lijekove uske terapijske širine, poput varfarina i fenitoina, treba pažljivo nadzirati i po potrebi prilagoditi dozu tih lijekova.[118, 122]

U ovom radu pregled farmakokinetičkih interakcija ograničen je samo na one posredovane CYP enzimima zbog njihove najveće kliničke značajnosti. Međutim, ne smiju se zaboraviti ni druge potencijalne interakcije, npr. interakcije na razini proteina prijenosnika (poput P-glikoproteina) ili interakcije tijekom apsorpcije (primjerice, preporučuje se uzimanje ziprasidona i lurasidona uz obrok jer hrana povećava njihovu bioraspoloživost[123]). Interakcije na razini distribucije koje uključuju vezanje na proteine plazme rijetko su klinički značajne. Smatra se da se povećana količina slobodnog lijeka u plazmi nastala istiskivanjem s proteina plazme vrlo brzo dalje metabolizira čime se ponovno uspostavlja razina slobodnog lijeka u plazmi slična početnoj.[109]

3.3.2. Farmakodinamičke interakcije

Farmakodinamičke interakcije vezane su uz mehanizam djelovanja lijekova. Posljedica su kompeticije lijekova za ista vezna mjesta na receporima ili djelovanja na isti fiziološki sustav što može rezultirati aditivnim, sinergističkim ili antagonističkim učinkom. Promjena učinka lijeka odvija se bez promjene njegove koncentracije na mjestu djelovanja. Poznavanjem mehanizama djelovanja lijekova, ove interakcije se mogu često predvidjeti.[46, 48, 106, 124] Antipsihotici više ulaze u farmakodinamičke nego u farmakokinetičke interakcije. Aditivni učinci javljaju se ako se ovi lijekovi primjenjuju u kombinaciji s drugima koji imaju sedativne, antikolinergičke, hipotenzivne ili aritmogene učinke. Najozbiljnije farmakodinamičke interakcije antidepresiva su one koje uzrokuju serotoninski sindrom.[46] U nastavku su navedeni primjeri važnih farmakodinamičkih interakcija među psihotropnim lijekovima uz posljedice do kojih mogu dovesti.

Antikolinergičke nuspojave

Istodobna primjena različitih lijekova s antikolinergičkim učinkom, primjerice tricikličkih antidepresiva i antipsihotika (klozapin ima najviše izražene antikolinergičke nuspojave) može pojačati nuspojave poput konstipacije, zamagljenog vida, urinarne retencije, smetenosti.[124]

Serotoninski sindrom

Serotoninski sindrom je potencijalno fatalna nuspojava povećanja razine serotonina u SŽS-u koja može nastati tijekom istodobne primjene lijekova koji djeluju na serotoninergički sustav kao što su SSRI, SNRI, TCA, MAOi, gospina trava, triptani. Opisani su slučajevi teških reakcija, ponekad sa smrtnim ishodom, u bolesnika koji su uzimali SSRI u kombinaciji s MAOi i u bolesnika koji su nedavno prekinuli primjenu SSRI te započeli terapiju s MAOi.[118] Stoga je istodobna primjena SSRI s ireverzibilnim MAO inhibitorima kontraindicirana.[117, 118, 122] Kombinacija SSRI s reverzibilnim MAOi (moklobemid) se ne preporučuje. Istodobna primjena većine antidepresiva (TCA amitriptilina, SNRI, bupropiona, mirtazapina, tianeptina) s inhibitorima MAOi također je kontraindicirana. Ukoliko je potrebna zamjena jednog antidepresiva drugim, potrebno je osigurati dovoljan period ispiranja prethodnog lijeka iz

organizma uzimajući u obzir njegov poluvijek eliminacije[52], prije nego se započne primjena novog lijeka. U sažetku opisa svojstava lijeka za svaki lijek iz skupine SSRI ili TCA opisane su mjere opreza i individualno vrijeme koje mora proći prije primjene MAO inhibitora s obzirom na opisanu farmakokinetiku lijeka.

Ne smiju se zaboraviti niti biljni lijekovi poput ekstrakta gospine trave koji također može izazvati serotoninski sindrom ako se primjenjuje istodobno s inhibitorima ponovne pohrane serotonina, buspironom ili triptanima.[120]

Produljenje QT intervala

Kombiniranje dva ili više lijekova s ustanovljenim rizikom za produljenje QT intervala, poput haloperidola i tricikličkih antidepresiva, treba izbjegavati zbog većeg rizika od razvoja po život opasnih aritmija.[106] Primjerice, kod bolesnika koji uzimaju ziprasidon, kontraindicirana je istodobna primjena lijekova koji produljuju QT interval, kao što su antiaritmici skupine IA, tioridazin, pimozid ili moksifloksacin.[125]

Povećan rizik od neutropenije/agranulocitoze

Primjena klozapina povezana je s povećanim rizikom od razvoja ozbiljne nuspojave, agranulocitoze. Lijekovi za koje je poznato da imaju potencijal za depresiju funkcije koštane srži (poput karbamazepina) ne smiju se koristiti istodobno s klozapinom. Također se ne smiju koristiti niti depo antipsihotici dugog djelovanja jer se ne mogu brzo ukloniti iz tijela ako će to biti potrebno zbog razvoja neutropenije.[106, 112]

Ostali učinci

Istodobna primjena lijekova sa sličnim učincima povećava rizik od nuspojava, npr. kombiniranje lijekova sa sedativnim učinkom povećava rizik od sedacije (npr. klozapin i benzodiazepini), primjena antihipertenziva s risperidonom povećava rizik od ortostatske hipotenzije, dok istodobna primjena prokonvulzivnih lijekova povećava rizik od epileptičkih napadaja.[106]

Primjena SSRI povezana je s povećanim rizikom od gastrointestinalnog krvarenja. Smatra se da je serotonin u trombocitima potreban za njihovu agregaciju kod stvaranja ugrušaka. Budući da

SSRI inhibiraju serotoninski prijenosnik koji je odgovoran za unos serotonina u trombocite, to dovodi do njihove smanjene sposobnosti za agregaciju i povećanog rizika od krvarenja. Kod starijih osoba česta je istodobna primjena SSRI s nesteroidnim protuupalnim lijekovima ili aspirinom koji se također povezuju s povećanim rizikom od gastrointestinalnog krvarenja.[126] Nedavnom meta-analizom pokazalo se da je rizik od krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava kod primjene SSRI niži nego što je ranije bilo procijenjeno, ali se on značajno povećava u kombinaciji s NSAID. Prilikom istodobne primjene SSRI i NSAID potreban je oprez.[127]

Prilikom provjere interakcija, ne smiju se zaboraviti niti bezreceptni pripravci. Na primjer, dekstrometorfan, koji je čest sastojak u bezreceptnim lijekovima za liječenje prehlade, ne smije se primjenjivati istodobno s moklobemidom jer može doći do teških nuspojava u središnjem živčanom sustavu.[128] Stoga je potrebno razmotriti primjenu drugih pripravaka koji ne sadrže dekstrometorfan.

U sljedećoj tablici nalaze se primjeri značajnih farmakokinetičkih i farmakodinamičkih interakcija s antidepresivima i antipsihoticima.

Tablica 5 Primjeri značajnih PK i PD interakcija s antidepresivima i antipsihoticima (prilagođeno prema ref. 121)

Lijekovi u interakciji	Mehanizam interakcije	Rezultat interakcije	Klinička posljedica
Bupropion			
Karbamazepin/fenitoin	Karbamazepin/fenitoin induciraju CYP2B6	Smanjena razina bupropiona	Mogući gubitak terapijske djelotvornosti
Duloksetin	Bupropion inhibira CYP2D6	Povećana razina duloksetina	Suha usta, konstipacija, umor, sedacija, pojačano znojenje
Fluoksetin/fluvoksamin/ paroksetin/sertralin	Navedeni SSRI inhibiraju CYP2B6	Povećana razina bupropiona	Povećan rizik od epileptičkih napadaja
Nefazodon	Bupropion inhibira CYP2D6	Povećana razina meta-klorofenilpiperazina (mCPP)	Akutna disforična anksioznost
MAO inhibitori	Smanjena razgradnja noradrenalina putem MAO uz inhibiciju ponovnog unosa od strane bupropiona	Povećana razina noradrenalina	Povećan rizik od hipertenzivne krize, moguć smrtni ishod
Fenotiazinski antipsihotici	Bupropion inhibira CYP2D6	Povećana razina fenotiazinskih antipsihotika	Jače izražene EPS i ostale nuspojave, uz tioridazon mogući aritmogeni učinci
TCA	Bupropion inhibira CYP2D6	Povećana razina TCA	Povećan rizik od aritmije i antikolinergičkih nuspojava
Citalopram/escitalopram			
Karbamazepin/fenitoin	Karbamazepin/fenitoin induciraju CYP3A4	Smanjena razina citaloprama/escitaloprama	Mogući gubitak terapijske djelotvornosti
MAO inhibitori	Smanjena razgradnja serotonina putem MAO uz inhibiciju ponovnog unosa od strane citaloprama/escitaloprama	Povećana razina serotonina	Serotoninski sindrom, moguć smrtni ishod

Lijekovi u interakciji	Mehanizam interakcije	Rezultat interakcije	Klinička posljedica
Fenotiazinski antipsihotici	Citalopram/escitalopram inhibiraju CYP2D6	Povećana razina fenotiazinskih antipsihotika	Jače izražene EPS i ostale nuspojave, uz tioridazon mogući aritmogeni učinci
Pimozid	Nejasan farmakodinamički učinak	NP	Produljenje QT intervala bez povećanja razine pimozida
TCA sekundarni amini	Citalopram/escitalopram inhibiraju CYP2D6	Povećana razina TCA sekundarnih amina	Povećan rizik od aritmije i antikolinergičkih simptoma
Duloksetin			
Bupropion/fluoksetin/ paroksetin	Bupropion/fluoksetin i norfluoksetin/paroksetin inhibiraju CYP2D6	Povećana razina duloksetina	Suha usta, konstipacija, umor, sedacija, pojačano znojenje
Karbamazepin	Karbamazepin inducira CYP1A2	Smanjena razina duloksetina	Moguć gubitak terapijske djelotvornosti
Fluvoksamin	Fluvoksamin inhibira CYP1A2 >> CYP2D6	Povećana razina duloksetina	Suha usta, konstipacija, umor, sedacija, pojačano znojenje
MAO inhibitori	Smanjena razgradnja serotonina i noradrenalina putem MAO uz inhibiciju ponovnog unosa od strane duloksetina	Povećana razina serotonina i noradrenalina	Serotoninski sindrom i/ili hipertenzivna kriza, moguć smrtni ishod
Fenotiazinski antipsihotici	Duloksetin inhibira CYP2D6	Povećana razina fenotiazinskih antipsihotika	Jače izražene EPS i ostale nuspojave
TCA	Duloksetin inhibira CYP2D6	Povećana razina TCA	Povećan rizik od aritmije i antikolinergičkih nuspojava
Fluoksetin			
Bupropion	Fluoksetin i norfluoksetin inhibiraju CYP2B6	Povećana razina bupropiona	Povećan rizik od epileptičkih napadaja
Karbamazepin	Fluoksetin i norfluoksetin inhibiraju više CYP enzima (3A4,	Povećana razina karbamazepina	Ataksija, mučnina, sedacija, dizartrija, diplopija, tremor i dr.

Lijekovi u interakciji	Mehanizam interakcije	Rezultat interakcije	Klinička posljedica
	1A2, 2B6, 2C9) i P-gp		
Klozapin	Fluoksetin i norfluoksetin inhibiraju više CYP enzima (1A2, 2C9/19, 2D6, 3A4) i P-gp (slab doprinos)	Povećana razina klozapina	Pojačana sedacija, antikolinergički simptomi, rizik od epileptičkih napadaja i dr.; razine klozapina porastu otprilike 50% u ovoj kombinaciji
Duloksetin	Fluoksetin i norfluoksetin inhibiraju CYP2D6	Povećana razina duloksetina	Suha usta, konstipacija, umor, sedacija, pojačano znojenje
MAO inhibitori	Smanjena razgradnja serotonina putem MAO uz inhibiciju ponovnog unosa od strane fluoksetina i norfluoksetina	Povećana razina serotonina	Serotoninski sindrom, moguć smrtni ishod
Nefazodon	Fluoksetin i norfluoksetin inhibiraju CYP2D6	Povećana razina mCPP	Akutna disforična anksioznost
Fenitoin	Fluoksetin i norfluoksetin inhibiraju CYP 2C9/19 i P-gp	Povećana razina fenitoina	Nistagmus, ataksija, mučnina, sedacija, dizartrija, tremor
Pimozid	Fluoksetin i norfluoksetin inhibiraju CYP 1A2/3A4 (vjerojatno)	Povećana razina pimozida (vjerojatno)	Jače izražene EPS i aritmogeni potencijal
Risperidon	Fluoksetin i norfluoksetin inhibiraju CYP 2D6/3A4 i P-gp	Povećana razina risperidona	EPS, povećana razina prolaktina
TCA	Fluoksetin i norfluoksetin inhibiraju više CYP enzima i P-gp	Povećana razina TCA	Povećan rizik od aritmije i antikolinergičkih nuspojava
Tipični antipsihotici	Fluoksetin i norfluoksetin inhibiraju više CYP enzima (1A2, 2D6, 3A4)i P-gp	Povećana razina većine tipičnih antipsihotika	Jače izražene EPS i ostale nuspojave (kombinacija fluoksetina s tioridazinom ili pimozidom može povećati aritmogeni potencijal)

Lijekovi u interakciji	Mehanizam interakcije	Rezultat interakcije	Klinička posljedica
Fluvoksamin			
Bupropion	Fluvoksamin inhibira CYP2B6	Povećana razina bupropiona	Povećan rizik od epileptičkih napadaja
Karbamazepin	1) Fluvoksamin inhibira više CYP enzima (3A4, 1A2, 2B6, 2C9) i P-gp 2) Karbamazepin inducira CYP 1A2	1) Povećana razina karbamazepina 2) Smanjena razina fluvoksamina (teoretski)	Ataksija, mučnina, sedacija, dizartrija, diplopija, tremor i dr.
Klozapin	Fluvoksamin inhibira više CYP enzima (1A2, 2C9/19, 2D6, 3A4) i P-gp (slab doprinos)	Povećana razina klozapina	Pojačana sedacija, antikolinergički simptomi, rizik od epileptičkih napadaja i dr.; razine klozapina u ovoj kombinaciji mogu porasti 3-4 puta
Duloksetin	Fluvoksamin inhibira CYP1A2 >>2D6	Povećana razina duloksetina	Suha usta, konstipacija, umor, sedacija, pojačano znojenje
MAO inhibitori	Smanjena razgradnja serotonina putem MAO uz inhibiciju ponovnog unosa od strane fluvoksamina	Povećana razina serotonina	Serotoninski sindrom, moguć smrtni ishod
Mirtazapin	Fluvoksamin inhibira CYP1A2, 2D6 i 3A4	Povećana razina mirtazapina (i do 4 puta)	Somnolencija, povećan rizik od serotoninskog sindroma
Olanzapin	Fluvoksamin inhibira CYP1A2 (jako), 2D6 (slabo) i P-gp	Povećana razina olanzapina	Povećana sedacija i rizik od EPS
Pimozid	Fluvoksamin inhibira CYP 1A2 i 3A4	Povećana razina pimozida (vjerojatno)	Jače izražene EPS i aritmogeni potencijal
Fenitoin	Fluvoksamin inhibira CYP 2C9/19 i P-gp	Povećana razina fenitoina	Nistagmus, ataksija, mučnina, sedacija, dizartrija, tremor
TCA tercijarni amini	Fluvoksamin inhibira više CYP enzima i P-gp	Povećana razina TCA tercijarnih amina	Povećan rizik od aritmije i antikolinergičkih nuspojava

Lijekovi u interakciji	Mehanizam interakcije	Rezultat interakcije	Klinička posljedica
Tipični antipsihotici	Fluvoksamin inhibira više CYP enzima (1A2, 2D6, 3A4)i P-gp	Povećana razina većine tipičnih antipsihotika	Jače izražene EPS i ostale nuspojave (kombinacija fluvoksamina s tioridazinom ili pimozidom može povećati aritmogeni potencijal)
MAO inhibitori			
Svi drugi antidepresivi osim niskih doza trazodona	Smanjena razgradnja serotonina i noradrenalina (i ponekad dopamina) putem MAO …uz inhibiciju ponovnog unosa od strane drugih antidepresiva	Povećana razina serotonina i/ili noradrenalina	Serotoninski sindrom i/ili hipertenzivna kriza, moguć smrtni ishod
Klozapin	…uz blokadu α_2 – receptora od strane klozapina		Hipertenzija
Stimulansi	… uz inhibiciju ponovnog unosa noradrenalina i dopamina od strane stimulansa		Hipertenzivna kriza, moguć smrtni ishod
Ziprasidon	… uz inhibiciju ponovnog unosa serotonina i noradrenalina od strane ziprasidona		Serotoninski sindrom i/ili hipertenzivna kriza, moguć smrtni ishod (teoretski)
Mirtazapin			
Karbamazepin/fenitoin	Karbamazepin inducira CYP1A2 i 3A4. Fenitoin inducira CYP 3A4.	Smanjena razina mirtazapina	Mogući gubitak terapijske djelotvornosti
Fluvoksamin	Fluvoksamin inhibira CYP 1A2, 2D6 i 3A4	Povećana razina mirtazapina (i do 4 puta)	Somnolencija, povećan rizik od serotoninskog sindroma
MAO inhibitori	Smanjena razgradnja serotonina i noradrenalina putem MAO uz inhibiciju ponovnog unosa od strane mirtazapina	Povećana razina serotonina i/ili noradrenalina	Serotoninski sindrom i/ili hipertenzivna kriza, moguć smrtni ishod
Nefazodon			

Lijekovi u interakciji	Mehanizam interakcije	Rezultat interakcije	Klinička posljedica
Bupropion/ fluoksetin/ paroksetin	Bupropion/ fluoksetin i norfluoksetin/ paroksetin inhibiraju CYP 2D6	Povećana razina mCPP	Akutna disforična anksioznost
Karbamazepin	1) Nefazodon inhibira CYP3A4 2) Karbamazepin inducira CYP3A4	1) Povećana razina karbamazepina 2) Smanjena razina nefazodona	1) Ataksija, mučnina, sedacija, dizartrija, tremor i dr. 2) Vjerojatan gubitak terapijske djelotvornosti
MAO inhibitori	Smanjena razgradnja serotonina i noradrenalina putem MAO uz inhibiciju ponovnog unosa od strane nefazodona	Povećana razina serotonina i/ili noradrenalina	Serotoninski sindrom i/ili hipertenzivna kriza, moguć smrtni ishod
Fenitoin	Fenitoin inducira CYP3A4	Smanjena razina nefazodona	Vjerojatan gubitak terapijske djelotvornosti
Pimozid	1) Nefazodon inhibira CYP3A4 2) Pimozid inhibira CYP2D6	Povećana razina 1) pimozida i 2) mCPP	1) Povećan rizik od produljenja QT intervala što dovodi do aritmija koje mogu imati i smrtni ishod 2) Akutna disforična anksioznost
Paroksetin			
Bupropion	Paroksetin inhibira CYP2B6	Povećana razina bupropiona	Povećan rizik od epileptičkih napadaja
Duloksetin	Paroksetin inhibira CYP2D6	Povećana razina duloksetina	Suha usta, konstipacija, umor, sedacija, pojačano znojenje
MAO inhibitori	Smanjena razgradnja serotonina putem MAO uz inhibiciju ponovnog unosa od strane paroksetina	Povećana razina serotonina	Serotoninski sindrom, moguć smrtni ishod
Nefazodon	Paroksetin inhibira CYP2D6	Povećana razina mCPP	Akutna disforična anksioznost
Fenotiazinski antipsihotici	Paroksetin inhibira CYP2D6 i P-gp	Povećana razina fenotiazinskih antipsihotika	Jače izražene EPS i ostale nuspojave (kombinacija

Lijekovi u interakciji	Mehanizam interakcije	Rezultat interakcije	Klinička posljedica
			paroksetina s tioridazinom može povećati aritmogeni potencijal)
Risperidon	Paroksetin inhibira CYP2D6 >3A4 i P-gp	Povećana razina risperidona	EPS, povećana razina prolaktina
TCA	Paroksetin inhibira CYP2D6 i P-gp	Povećana razina TCA	Povećan rizik od aritmije i antikolinergičkih nuspojava
Sertralin			
Bupropion	Sertralin inhibira CYP2B6	Povećana razina bupropiona	Povećan rizik od epileptičkih napadaja
Karbamazepin/fenitoin	Karbamazepin/fenitoin induciraju CYP2B6, 2C9 i 3A4 (2C19 fenitoin)	Smanjena razina sertralina	Mogući gubitak terapijske djelotvornosti
Lamotrigin	Sertralin inhibira UGT1A4	Povećana razina lamotrigina (do dva puta)	Somnolencija, konfuzija; povećan rizik pojave osipa i rizik progresije u Stevens-Johnsonov sindrom ili TEN
MAO inhibitori	Smanjena razgradnja serotonina putem MAO uz inhibiciju ponovnog unosa od strane sertralina	Povećana razina serotonina	Serotoninski sindrom, moguć smrtni ishod
Pimozid	Nejasan mehanizam; vjerojatno sertralin inhibira CYP1A2 i 3A4	Vjerojatno povećana razina pimozida	Jače izražene EPS i aritmogeni potencijal
TCA	Sertralin inhibira više CYP enzima (uglavnom 2D6 i 2C19) i P-gp	Povećana razina TCA	Povećan rizik od aritmije i antikolinergičkih nuspojava
TCA			
Karbamazepin/fenitoin	Karbamazepin inducira CYP1A2, 2C9 i 3A4 i UGT1A4 Fenitoin inducira CYP2C19 i 3A4 i UGT1A4	Smanjena razina TCA (iznimka: razina klomipramina povećana u kombinaciji s karbamazepinom koji inhibira CYP2C19)	Mogući gubitak terapijske djelotvornosti

Lijekovi u interakciji	Mehanizam interakcije	Rezultat interakcije	Klinička posljedica
Bupropion/ citalopram/ escitalopram/ duloksetin/ fluoksetin/ fluvoksamin/ haloperidol/ paroksetin/ fenotiazinski antipsihotici/ pimozid/ sertralin	Uglavnom inhibicija CYP2D6 i u nekim slučajevima inhibicija P-gp od strane ovih lijekova	Povećana razina TCA	Povećan rizik od aritmije i antikolinergičkih nuspojava
MAO inhibitori	Smanjena razgradnja serotonina i noradrenalina putem MAO uz inhibiciju ponovnog unosa od strane TCA	Povećana razina serotonina i/ili noradrenalina	Serotoninski sindrom i/ili hipertenzivna kriza, moguć smrtni ishod
Ziprasidon	Sinergističko produljenje QT intervala		Povećan aritmogeni potencijal
Venlafaksin			
MAO inhibitori	Smanjena razgradnja serotonina, noradrenalina i ponekad dopamina putem MAO uz inhibiciju ponovnog unosa od strane venlafaksina	Povećana razina serotonina i/ili noradrenalina	Serotoninski sindrom i/ili hipertenzivna kriza, moguć smrtni ishod
Aripiprazol			
Svi drugi antipsihotici	Aripiprazol se veže na D_2 receptore snažnije od ostalih antipsihotika	Aripiprazol značajno istiskuje druge antipsihotike s D_2 receptora tijekom postupnog prelaska s jednog antipsihotika na drugi	Moguće kliničko pogoršanje tijekom postupnog prelaska s jednog antipsihotika na drugi
Karbamazepin/ fenitoin	Karbamazepin/fenitoin induciraju CYP3A4	Smanjena razina aripiprazola	Mogući gubitak terapijske djelotvornosti
Klozapin			
Aripiprazol	Aripiprazol se veže na D_2 receptore snažnije od ostalih antipsihotika	Aripiprazol značajno istiskuje druge antipsihotike s D_2 receptora tijekom postupnog prelaska s jednog antipsihotika	Moguće kliničko pogoršanje tijekom postupnog prelaska s jednog antipsihotika na drugi

Lijekovi u interakciji	Mehanizam interakcije	Rezultat interakcije	Klinička posljedica
		na drugi	
Karbamazepin/fenitoin	Karbamazepin inducira CYP1A2, 2C9, 3A4 i UGT 1A4. Fenitoin inducira CYP2C9/19, 3A4 i UGT1A4.	Smanjena razina klozapina	Mogući gubitak terapijske djelotvornosti. U kombinaciji s karbamazepinom povećan rizik od krvne diskrazije (agranulocitoza uz klozapin, aplastična anemija uz karbamazepin)
Fluoksetin/fluvoksamin	Fluoksetin, norfluoksetin i fluvoksamin inhibiraju CYP1A2, 2C9/19, 2D6 i 3A4 i Pgp	Povećana razina klozapina (u kombinaciji s fluoksetinom povećanje oko 50%, s fluvoksaminom tri do četiri puta)	Pojačana sedacija, antikolinergičke nuspojave, rizik od epileptičkih napadaja i dr.
MAO inhibitori	Smanjena razgradnja noradrenalina putem MAO uz povećanu razinu noradrenalina u serumu zbog blokade α_2-receptora od strane klozapina	Povećana razina noradrenalina	Hipertenzija
Haloperidol			
Aripiprazol	Aripiprazol se veže na D_2 receptore snažnije od ostalih antipsihotika	Aripiprazol značajno istiskuje druge antipsihotike s D_2 receptora tijekom postupnog prelaska s jednog antipsihotika na drugi	Moguće kliničko pogoršanje tijekom postupnog prelaska s jednog antipsihotika na drugi
Karbamazepin/fenitoin	Karbamazepin inducira CYP1A2 i 3A4 (i vjerojatno značajne enzime faze II). Fenitoin inducira CYP3A4 (i vjerojatno značajne enzime faze II).	Smanjena razina haloperidola	Mogući gubitak terapijske djelotvornosti
Fluvoksamin	Fluvoksamin inhibira CYP1A2, 3A4 i Pgp	Povećana razina haloperidola	Jače izražene EPS i ostale nuspojave

Lijekovi u interakciji	Mehanizam interakcije	Rezultat interakcije	Klinička posljedica
TCA	Haloperidol i reducirani metaboliti inhibiraju CYP2D6 i P-gp	Povećana razina TCA	Povećan rizik od aritmije i antikolinergičkih nuspojava
Olanzapin			
Aripiprazol	Aripiprazol se veže na D_2 receptore snažnije od ostalih antipsihotika	Aripiprazol značajno istiskuje druge antipsihotike s D_2 receptora tijekom postupnog prelaska s jednog antipsihotika na drugi	Moguće kliničko pogoršanje tijekom postupnog prelaska s jednog antipsihotika na drugi
Karbamazepin/fenitoin	Karbamazepin inducira CYP1A2 i UGT1A4. Fenitoin inducira UGT1A4.	Smanjena razina olanzapina	Mogući gubitak terapijske djelotvornosti
Fluvoksamin	Fluvoksamin inhibira CYP1A2 (snažno), 2D6 (slabo) i Pgp	Povećana razina olanzapina	Pojačana sedacija i rizik od EPS
Pimozid			
Aripiprazol	Aripiprazol se veže na D_2 receptore snažnije od ostalih antipsihotika	Aripiprazol značajno istiskuje druge antipsihotike s D_2 receptora tijekom postupnog prelaska s jednog antipsihotika na drugi	Moguće kliničko pogoršanje tijekom postupnog prelaska s jednog antipsihotika na drugi
Karbamazepin/fenitoin	Karbamazepin inducira CYP1A2 i 3A4. Fenitoin inducira CYP3A4.	Smanjena razina pimozida	Mogući gubitak terapijske djelotvornosti
Citalopram/escitalopram	Nejasan farmakodinamički učinak	NP	Produljenje QT intervala bez povećanja razine pimozida
Fluoksetin/fluvoksamin	Fluoksetin, norfluoksetin i fluvoksamin inhibiraju CYP1A2 i 3A4	Povećana razina pimozida (vjerojatno)	Jače izražene EPS i aritmogeni potencijal
Nefazodon	1) Nefazodon inhibira CYP3A4 2) Pimozid inhibira CYP2D6	Povećana razina 1) pimozida, 2)mCPP	1) Povećan rizik od produljenja QT intervala što dovodi do aritmija koje mogu imati i

Lijekovi u interakciji	Mehanizam interakcije	Rezultat interakcije	Klinička posljedica
			smrtni ishod 2) Akutna disforična anksioznost
Sertralin	Nejasan mehanizam, vjerojatno sertralin inhibira CYP3A4 i 1A2	Nejasno, moguće povećana razina pimozida	Jače izražene EPS i aritmogeni potencijal
TCA	Pimozid inhibira CYP2D6, 3A4 i P-gp, uz sinergističko produljenje QT intervala	Povećana razina TCA	Povećan aritmogeni potencijal
Ziprasidon	Sinergističko produljenje QT intervala	NP	Povećan aritmogeni potencijal
Kvetiapin			
Aripiprazol	Aripiprazol se veže na D_2 receptore snažnije od ostalih antipsihotika	Aripiprazol značajno istiskuje druge antipsihotike s D_2 receptora tijekom postupnog prelaska s jednog antipsihotika na drugi	Moguće kliničko pogoršanje tijekom postupnog prelaska s jednog antipsihotika na drugi
Karbamazepin/fenitoin	1) Karbamazepin i fenitoin induciraju CYP3A4. 2) Nepoznat mehanizam, vjerojatno inhibicija epoksid hidrolaze	1) Smanjena razina kvetiapina (povećanje klirensa pet puta u kombinaciji s fenitoinom) 2) Povećana razina karbamazepin-10,11-epoksida	1) Mogući gubitak terapijske djelotvornosti 2) Moguća ataksija, mučnina, sedacija, konfuzija, dizartrija, diplopija, tremor i dr.
Risperidon			
Aripiprazol	Aripiprazol se veže na D_2 receptore snažnije od ostalih antipsihotika	Aripiprazol značajno istiskuje druge antipsihotike s D_2 receptora tijekom postupnog prelaska s jednog antipsihotika na drugi	Moguće kliničko pogoršanje tijekom postupnog prelaska s jednog antipsihotika na drugi

Lijekovi u interakciji	Mehanizam interakcije	Rezultat interakcije	Klinička posljedica
Karbamazepin/fenitoin	Karbamazepin i fenitoin induciraju CYP3A4	Smanjena razina risperidona	Mogući gubitak terapijske djelotvornosti
Fluoksetin/paroksetin	Fluoksetin, norfluoksetin i paroksetin inhibiraju CYP2D6>3A4 i P-gp	Povećana razina risperidona	EPS, povišena razina prolaktina
Tipični antipsihotici			
Aripiprazol	Aripiprazol se veže na D_2 receptore snažnije od ostalih antipsihotika	Aripiprazol značajno istiskuje druge antipsihotike s D_2 receptora tijekom postupnog prelaska s jednog antipsihotika na drugi	Moguće kliničko pogoršanje tijekom postupnog prelaska s jednog antipsihotika na drugi
Bupropion/ citalopram/ duloksetin/ escitalopram/ paroksetin	Bupropion, paroksetin> citalopram, duloksetin, escitalopram inhibiraju CYP2D6, i paroksetin inhibira P-gp	Povećana razina fenotiazinskih antipsihotika	Jače izražene EPS i ostale nuspojave; kombinacija tioridazina s citalopramom, duloksetinom ili escitalopramom može povećati aritmogeni potencijal
Karbamazepin/fenitoin	Karbamazepin inducira CYP1A2, 3A4 i UGT1A4. Fenitoin inducira CYP3A4 i UGT1A4.	Smanjena razina tipičnih antipsihotika	Mogući gubitak terapijske djelotvornosti
Fluoksetin/fluvoksamin	Fluoksetin, norfluoksetin i fluvoksamin inhibiraju više CYP enzima (1A2, 2D6 i 3A4) i P-gp	Povećana razina većine tipičnih antipsihotika	Jače izražene EPS i ostale nuspojave; kombinacija tioridazina s fluoksetinom/fluvoksaminom i pimozida s fluvoksaminom može povećati aritmogeni potencijal
TCA	Fenotiazinski antipsihotici inhibiraju CYP2D6 i P-gp; (farmakodinamički sinergizam s tioridazinom dovodi do povećanog aritmogenog potencijala)	Povećana razina TCA	Povećan rizik od aritmija i antikolinergičkih nuspojava

Lijekovi u interakciji	Mehanizam interakcije	Rezultat interakcije	Klinička posljedica
Ziprasidon	Sinergističko produljenje QT intervala u kombinaciji s klorpromazinom, pimozidom ili tioridazinom	NP	Povećan aritmogeni potencijal
Ziprasidon			
Aripiprazol	Aripiprazol se veže na D_2 receptore snažnije od ostalih antipsihotika	Aripiprazol značajno istiskuje druge antipsihotike s D_2 receptora tijekom postupnog prelaska s jednog antipsihotika na drugi	Moguće kliničko pogoršanje tijekom postupnog prelaska s jednog antipsihotika na drugi
Karbamazepin/fenitoin	Karbamazepin i fenitoin induciraju CYP3A4.	Smanjena razina ziprasidona	Mogući gubitak terapijske djelotvornosti.
MAO inhibitori	Smanjena razgradnja serotonina i noradrenalina putem MAO uz inhibiciju ponovnog unosa serotonina i noradrenalina od strane ziprasidona	Povećana razina serotonina i/ili noradrenalina	Serotoninski sindrom i/ili hipertenzivna kriza, moguć smrtni ishod
Pimozid/ TCA/ tipični antipsihotici (klorpromazin, tioridazin)	Sinergističko produljenje QT intervala	NP	Povećan aritmogeni potencijal

mCPP = meta-klorofenilpiperazin, aktivni metabolit nefazodona

NP = nije primjenjivo

Preskorn i Flockhart[109] zagovaraju primjenu najjednostavnijeg režima liječenja kad god je to moguće, uz čestu provjeru cjelokupne terapije kako bi se prekinula primjena lijekova koji nisu ostvarili svoj cilj. Uporaba programa i on-line aplikacija za provjeru interakcija može pripomoći zdravstvenim djelatnicima u snalaženju među mnoštvom interakcija. Međutim, može ih i dodatno zbuniti. Neki programi mogu izlistati sve moguće interakcije temeljeno na teorijskim pretpostavkama i dati velik broj lažno pozitivnih uzbuna. Drugi programi mogu uključivati samo interakcije dokazane u formalnim studijama i ne moraju povezati pronađenu interakciju s drugim lijekovima koji imaju isti mehanizam djelovanja i za koje je ona također vrlo vjerojatna, te tako mogu dati lažno negativne rezultate. Još jedan je nedostatak takvih programa da većinom promatraju interakciju između svaka 2 lijeka pojedinačno, no kod istodobne primjene više lijekova može doći do vrlo kompleksnih mehanizama interakcija. U vodiču kroz interakcije psihotropnih lijekova Preskorn i Flockhart pobrojali su najvažnije podatke o lijeku koje je potrebno znati kako bi se mogle predvidjeti interakcije, a to su:

- Farmakokinetički podaci: enzimi ili transporteri odgovorni za eliminaciju lijeka, poluvijek i utjecaj bolesti bubrega i jetre na poluvijek, farmakokinetička varijabilnost među etničkim skupinama
- Farmakodinamički podaci: afinitet i specifičnost lijeka za receptore u odnosu na druge lijekove, klinički važne nuspojave
- Podaci iz kliničkih ispitivanja koja su u tijeku

Te važne informacije mogu se pronaći u sažetku opisa svojstava pojedinog lijeka te se redovito ažuriraju u skladu s novim spoznajama dobivenim nakon provedenih ispitivanja ili praćenjem nakon stavljanja lijeka u promet. Zadnji važeći sažeci opisa svojstava lijeka za lijekove odobrene u Hrvatskoj dostupni su za zdravstvene djelatnike na internetskim stranicama regulatornih tijela HALMED-a i EMA-e.

4. RASPRAVA

4.1. Uloga ljekarnika u skrbi za pacijente sa shizofrenijom i depresijom

Odgovarajuća primjena lijekova ključna je za učinkovito liječenje shizofrenije i depresije. Da bi terapija bila uspješna, važno je da se svaki propisani lijek daje u odgovarajućoj indikaciji i dozi, da je terapija učinkovita i sigurna, da je bolesnici uzimaju kako je propisano te da nema drugih neliječenih stanja. Terapijski problemi mogu negativno utjecati na željeni ishod liječenja te ih je potrebno prepoznati i pravovremeno zbrinuti ili prevenirati kako bi pacijent mogao postići terapijski cilj. Ljekarnici su posljednji zdravstveni djelatnici u nizu s kojima bolesnik dolazi u kontakt prije nego počne primjenjivati lijek. Stoga je prepoznavanje terapijskih problema u liječenju pacijenata sa shizofrenijom i depresijom od velike važnosti za ljekarnike kako bi mogli intervenirati u njihovom zbrinjavanju, pružiti pacijentu odgovarajući savjet te omogućiti sigurnu i učinkovitu psihofarmakoterapiju što u konačnici vodi do poboljšanja ishoda liječenja ovih bolesnika.

Zadnjih 40-tak godina ljekarnička praksa okrenula se od modela usmjerenog prema lijekovima ka modelu usmjerenom prema pojedinom bolesniku. U skladu s tim, uloga ljekarnika unaprijedila se od pripreme i izdavanja lijekova prema pružanju skrbi bolesniku.[129] 1990. Hepler i Strand definirali su ljekarničku skrb kao odgovorno pružanje terapije lijekovima s ciljem postizanja ishoda koji će popraviti bolesnikovu kvalitetu života[130], a u narednim godinama većina se europskih zemalja oslanja na tu definiciju u svom pristupu ljekarničkoj skrbi[131]. Strategija europskog javnog ljekarništva za poboljšanje ishoda liječenja svakog pojedinog pacijenta obuhvaća pružanje informacija, nadziranje terapije, skrb o kroničnim bolestima te pomaganje na pacijentovom putu terapije lijekovima u suradnji s drugim zdravstvenim djelatnicima.[132]

Uzevši u obzir posebnosti psihijatrijskih poremećaja kao što su fluktuirajući tijek bolesti, smanjena adherencija bolesnika u procesu liječenja, često propisivanje lijekova koje odstupa od

smjernica kako bi se postigao terapijski odgovor, nuspojave koje su često slične simptomima osnovnog poremećaja, visoka učestalost komorbiditeta mentalnih i tjelesnih poremećaja, prisutnost mnogih interakcija lijekova[133], uloge ljekarnika u sprečavanju medikacijskih pogrešaka[134] i osiguravanju sigurne i djelotvorne farmakoterapije bolesnicima s psihičkim bolestima rastu. U kontekstu skrbi za bolesnike sa shizofrenijom i depresijom uloge ljekarnika trebale bi obuhvaćati pružanje informacija bolesnicima o njihovoj bolesti i psihotropnim lijekovima koji su im propisani kako bi se povećala njihova adherencija na liječenje, zatim praćenje bolesnika s obzirom na njihovu adherenciju, učinkovitost liječenja i pojavu nuspojava[135]. Stoga je važno pravovremeno prepoznati terapijske probleme i pružiti odgovarajuću intervenciju ako je potrebno. U ovom radu prepoznata su tri glavna terapijska problema u liječenju shizofrenije i depresije: nuspojave lijekova, neadherencija bolesnika na terapiju te interakcije lijekova. S obzirom na svoju stručnost i široku dostupnost, ljekarnici mogu imati važnu ulogu u njihovom zbrinjavanju.

Neadherencija bolesnika predstavlja veliki problem u liječenju psihotropnim lijekovima: ima negativan utjecaj na tijek bolesti budući da dovodi do relapsa, ponovne hospitalizacije, duljeg vremena do remisije ili pokušaja suicida. Osim negativnog utjecaja na zdravlje bolesnika, neadherencija je također uzrok viših troškova liječenja u zdravstvenom sustavu[96]. U liječenju psihotropnim lijekovima zabilježene su visoke stope neadherencije[136]. Pokazalo se da savjetovanje o lijekovima i praćenje terapije koje provode ljekarnici mogu poboljšati adherenciju bolesnika koji započinju liječenje antidepresivima[137]. Provođenje edukacije psihijatrijskih bolesnika o njihovim lijekovima ima pozitivan učinak na adherenciju i znanje[138].

Psihijatrijski bolesnici su za razliku od drugih bolesnika podudarne dobi podložniji propisivanju većeg broja lijekova i kompleksnih režima liječenja zbog čega su pod izrazitim rizikom od interakcija lijekova[109]. Osim čestih komorbiditeta psihijatrijskih poremećaja i kroničnih somatskih bolesti poput kardiovaskularnih poremećaja, dijabetesa ili astme[139], primjeni složene farmakoterapije, odnosno polifarmacije, pridonose i sljedeće posebnosti psihofarmakoterapije: dodavanje novih lijekova ako se jednim lijekom ne uspijevaju suzbiti simptomi bolesti, primjena

lijekova za liječenje određenih nuspojava prethodno propisanih psihotropnih lijekova, dodavanje novih lijekova u slučaju rezistencije bolesti na liječenje, kratkotrajno dodavanje lijeka za akutno poboljšanje simptoma dok lijek s odgođenim djelovanjem ne počne djelovati[140]. Uz lijekove propisane od strane liječnika, bolesnici često koriste OTC lijekove koje nabavljaju bez recepta za liječenje blažih stanja ili simptoma bolesti te biljne lijekove poput gospine trave (*Hypericum perforatum*), jakog CYP3A4 i P-gp induktora[141], koji može uzrokovati značajno smanjenje koncentracija lijekova u plazmi koji se metaboliziraju putem CYP enzima ili eliminiraju putem prijenosnika P-gp. Primjena velikog broja lijekova stvara potencijal za farmakokinetičke i farmakodinamičke interakcije koje mogu rezultirati smanjenjem djelotvornosti ili pojačanim učinkom istodobno primijenjenih lijekova, uz rizik od pojave nuspojava. Ljekarnici su važna karika između liječnika i bolesnika te s obzirom na svoje znanje i obuku mogu provesti još jednu provjeru ukupne terapije prije nego ju bolesnik počne primjenjivati. To je posebice važno za OTC lijekove i druge pripravke koje bolesnik može početi uzimati bez savjeta stručnjaka, a koji nisu zabilježeni u medikacijskoj povijesti, kao i prilikom propisivanja lijekova od strane nekoliko liječnika, kako bi se osigurala racionalna i optimalna primjena politerapije s boljim ishodom liječenja.

Werder i Preskorn preporučuju korištenje mnemotehničkih metoda SAIL i TIDE za lakše izbjegavanje negativnih učinaka polifarmacije u psihijatriji[142]:

S (*simple*) – neka režim liječenja bude što je moguće jednostavniji (npr. doziranje jedanput ili dvaput dnevno)

A (*adverse effects*) – potrebno je razumjeti nuspojave svakog propisanog lijeka i njegov potencijal za interakcije

I (*indication*) – svaki propisani lijek mora imati jasnu indikaciju i dobro definiran terapijski cilj

L (*list*) – potrebno je napraviti popis imena i doziranja svakog lijeka propisanog bolesniku te mu uručiti te informacije

T (*time*) – potrebno je posvetiti dovoljno vremena bolesniku kako bi se uočili mogući terapijski problemi

I (*individual*) – potrebno je uzeti u obzir interindividualnu varijabilnost, farmakokinetiku i farmakodinamiku lijeka, te razmotriti sve ostale receptne i bezreceptne lijekove kao i dodatke prehrani

D (*drug-drug interactions*) – potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lijekova koji mogu uzrokovati opasne interakcije povezane s ozbiljnim nuspojavama

E (*educate*) – potrebno je educirati bolesnika i njegovu obitelj o liječenju, objasniti potencijalne nuspojave i moguće interakcije lijekova.

Ti su algoritmi primjenjivi i u ljekarničkoj praksi.

Primjena psihotropnih lijekova povezana je s mnogobrojnim nuspojavama poput neuroloških i metaboličkih koje narušavaju kvalitetu života bolesnika, a ponekad mogu biti ozbiljne ili završiti smrtnim ishodom. Među njima su antidepresivi i antipsihotici najčešće povezani s pojavom nuspojava[143]. Određeni broj nuspojava moguće je predvidjeti i spriječiti, a takve su nuspojave uglavnom povezane s interakcijama lijekova[144]. Odgovarajuće i pravovremene intervencije ljekarnika u terapiji mogu značajno smanjiti stopu pojave takvih nuspojava te pridonijeti sigurnoj primjeni lijekova i smanjenju troškova liječenja[145, 146].

Jedna od uloga ljekarnika uključuje i suradnju s drugim zdravstvenim djelatnicima, uz upućivanje bolesnika liječniku u slučaju izostanka odgovora na liječenje ili pojave teških nuspojava, te prepoznavanja simptoma neliječene psihičke bolesti[147].

Ipak, unatoč navedenim opsežnim ulogama i jasnoj potrebi za pružanjem skrbi psihičkim bolesnicima, javni ljekarnici još uvijek ne koriste u potpunosti svoj potencijal[135]. Samo u nekolicini zemalja (Australija, Velika Britanija, SAD, Novi Zeland)[148, 149, 150, 151] ljekarnici su već uključeni u multidisciplinarne timove koji skrbe za osobe s psihičkim bolestima[152]. U tim zemljama postoje i posebni programi edukacije te specijalizacije iz psihijatrijske farmacije. Iako je literatura o utjecaju uključivanja ljekarnika u skrb za mentalno zdravlje ograničena uz nedostatak velikih dobro kontroliranih istraživanja[153], dosad dostupni dokazi pokazuju pozitivne učinke tog uključenja, pogotovo u smislu povećanja adherencije bolesnika[138].

5. ZAKLJUČAK

Shizofrenija i depresija psihički su poremećaji koji znatno narušavaju kvalitetu života bolesnika, značajan su uzrok onesposobljenosti i veliki javnozdravstveni izazov. Farmakološko liječenje dokazano poboljšava kvalitetu života, povećava produktivnost bolesnika i sprječava suicid. Međutim, ono je vrlo često povezano s određenim terapijskim problemima koji, ako se pravovremeno ne preveniraju ili zbrinu, mogu negativno utjecati na ishod liječenja bolesnika. Nuspojave lijekova prepoznate su kao jedan od najznačajnijih problema psihofarmakoterapije budući da zbog svoje prirode često dovode do prekida uzimanja lijeka. Također se pokazalo da je neadherencija terapiji u liječenju visoka, čemu pridonose i same značajke bolesti, a slaba adherencija bolesnika na terapiju povezana je s većim stopama rehospitalizacije, većim stopama suicida i lošijom prognozom bolesti. Zbog uobičajenih komorbiditeta, a i samih posebnosti bolesti, u liječenju shizofrenije i depresije vrlo je česta primjena politerapije, uz velik potencijal za interakcije lijekova. Rezultat interakcija može biti smanjenje djelotvornosti ili pojačani učinak istodobno primijenjenih lijekova, uz veći rizik od pojave nuspojava. Navedene terapijske probleme potrebno je prepoznati i pravovremeno zbrinuti ili prevenirati kako bi pacijent mogao postići terapijski cilj. Ljekarnici se, kao karika između liječnika i bolesnika, nalaze u idealnom položaju za intervenciju u prepoznatim terapijskim problemima s potencijalom za doprinos u boljem ishodu liječenja za bolesnika. Stoga, postoji potreba za većim uključenjem ljekarnika u skrb za mentalno zdravlje kao i za praćenjem učinaka tog uključenja.

6. LITERATURA

1. Ministarstvo zdravlja: Nacionalna strategija zaštite mentalnog zdravlja za razdoblje od 2011-2016. godine. *Available at: http://www.zdravlje.hr/programi_i_projekti/nacionalne_strategije Accessed January 18, 2015.*

2. World Health Organisation (WHO): The European Mental Health Action Plan. Çeşme Izmir, Turkey, 16–19 September 2013. *Available at: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/194107/63wd11e_MentalHealth-3.pdf Accessed January 10, 2015.*

3. World Health Organisation (WHO): Mental Health Action Plan 2013-2020. *Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/89966/1/9789241506021_eng.pdf Accessed April 29, 2015.*

4. McGrath J., Saha S., Welham J., El Saadi O., MacCauley C., Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: The distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. BMC Med 2004; 2: 13.

5. European Brain Council (EBC): Schizophrenia Fact Sheet. *Available at: http://www.europeanbraincouncil.org/pdfs/Documents/Schizophrenia%20fact%20sheet%20July%202011.pdf Accessed May 23, 2015.*

6. Eranti S.V., MacCabe J.H., Bundy H., Murray R.M. Gender difference in age at onset of schizophrenia: a meta-analysis. Psychol Med. 2013; 43(1):155-67.

7. Saha S., Chant D., Welham J., McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. PLoS Med 2005; 2(5): e141

8. National Institute of Mental Health (NIMH): Schizophrenia *Available at: http://www.nimh.nih.gov/health/topics/schizophrenia/index.shtml Accessed May 23, 2015.*

9. World Health Organisation (WHO): Fact sheets: schizophrenia *Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/en/ Accessed May 23, 2015.*

10. NHS Education for Scotland: Introduction to pharmaceutical care in mental health, 2012. *Available at: http://www.nes.scot.nhs.uk/media/1655433/mental_health_final_2012.pdf Accessed January 26, 2015.*

11. Picchioni M.M., Murray R.M. Schizophrenia. BMJ 2007; 335: 91-5

12. Folnegović-Šmalc V. ur. Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, četvrto izdanje, DSM-IV, Međunarodna verzija s MKB-10 šiframa. Američka psihijatrijska udruga; Naklada Slap, Jastrebarsko, 1996.

13. Herceg M. Uloga vrste antipsihotika i drugih čimbenika na rehospitalizaciju bolesnika nakon prve epizode shizofrenije (disertacija). Zagreb, Republika Hrvatska: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2010.

14. Tandon R., Gaebel W., Barch D.M. i sur. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. Schizophr Res. 2013;150(1):3-10

15. Larson M.K., Walker E.F., Compton M.T. Early signs, diagnosis and therapeutics of the prodromal phase of schizophrenia and related psychotic disorders. Expert Rev Neurother. 2010; 10(8): 1347-1359

16. Zielasek J., Gaebel W. Schizophrenia. International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences (Second Edition) 2015; 9-15

17. Carbon M., Correll C.U. Clinical predictors of therapeutic response to antipsychotics in schizophrenia. Dialogues in Clinical Neuroscience 2014; 16(4): 505-524

18. Hor K., Taylor M. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. Journal of Psychopharmacology 2010; 24(11): 81–90

19. Volkow N.D. Substance Use Disorders in Schizophrenia-Clinical Implications of Comorbidity. Schizophr Bull. 2009; 35(3): 469-472

20. Dinos S., Stevens S., Serfaty M., Weich S. Stigma: the feelings and experiences of 46 people with mental illness. British Journal of Psychiatry 2004; 184: 176-181

21. Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju (grupa autora). Priručnik za praćenje seminara "Terapijski algoritam shizofrenije". Zagreb, 1999.

22. Divac N., Prostran M., Jakovcevski I., Cerovac N. Second-Generation Antipsychotics and Extrapyramidal Adverse Effects. BioMed Research International 2014; Article ID 656370, 6 pages; http://dx.doi.org/10.1155/2014/656370

23. de Araujo A.N., de Sena E.P., de Oliveira I.R., Juruena M.F. Antipsychotic agents: efficacy and safety in schizophrenia. Drug, Healthcare and Patient Safety 2012; 4: 173-180

24. American Psychiatric Association (APA): Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia, Second Edition, 2004. *Available at: http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/schizophrenia.pdf Accessed April 24, 2015.*24.

25. Meltzer H.J. Clozapine: Balancing Safety with Superior Antipsychotic Efficacy. Clin Schizophr Relat Psychoses. 2012; 6(3): 134-44.

26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management, 2014. *Available at: https://www.nice.org.uk/guidance/cg178 Accessed April 24, 2015.*

27. Mailman R.B., Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? Curr Pharm Des. 2010; 16(5): 488-501

28. Štrkalj Ivezić S., Folnegović Šmalc V., Mimica N. i sur. Dijagnostičke i terapijske smjernice za liječenje shizofrenije. *Available at: http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/66/Dijagnosticke-i-terapijske-smjernice-za-lijecenje-shizofrenije.html Accessed May 30, 2015.*

29. Kane J.M., Correll C.U. Pharmacologic treatment of schizophrenia. Dialogues in Clinical Neuroscience 2010; 12(3): 345-357

30. Fischer-Barnicol D., Lanquillon S., Haen E. i sur. Typical and atypical antipsychotics-the misleading dichotomy. Results from the Working Group 'Drugs in Psychiatry' (AGATE). Neuropsychobiology 2008; 57 (1–2): 80-7

31. Leucht S., Corves C., Arbter D., Engel R.R., Li C., Davis J.M. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: A meta-analysis. The Lancet 2009; 373 (9657): 31–41.

32. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj 2015., 1.izdanje, Zagreb: Udruga poslodavaca u zdravstvu, 2015.

33. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Baza lijekova. *Available at: http://www.halmed.hr/?ln=hr&w=lijekovi Accessed June 13, 2015*

34. Leucht S., Heres S. Epidemiology, clinical consequences and psychosocial treatment of nonadherence in schizophrenia. J Clin Psychiatry 2006; 67(5): 3–8.

35. World Health Organisation (WHO): Depression: a global crisis. World Mental Health Day, 2012. *Available at: http://www.who.int/mental_health/management/depression/wfmh_paper_depression_wmhd_2012.pdf?ua=1 Accessed June 15, 2015.*

36. Ferrari A.J., Charlson F.J., Norman R.E. i sur. Burden of Depressive Disorders by Country, Sex, Age, and Year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. PLOS Medicine 2013; 10(11): e1001547

37. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Moore P.K. Farmakologija, prvo hrvatsko izdanje. Golden marketing-Tehnička knjiga, Zagreb 2006., str. 525-549

38. Stahl S.M., Pradko J.F., Haight B.R., Modell J.G., Rockett C.B., Learned-Coughlin S. A Review of the Neuropharmacology of Bupropion, a Dual Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2004; 6(4):159-166

39. Lee B.H., Kim Y.K. The Roles of BDNF in the Pathophysiology of Major Depression and in Antidepressant Treatment. Psychiatry Investig. 2010; 7(4): 231–235.

40. Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju HLZ-a, Hrvatsko psihijatrijsko društvo, Hrvatsko društvo za psihofarmakoterapiju i biologijsku psihijatriju HLZ-a (grupa autora): Kliničke smjernice za liječenje depresivnog poremećaja. Medix 2013; 19(106), suplement 1

41. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Depression in adults: The treatment and management of depression in adults, 2009. *Available at: https://www.nice.org.uk/guidance/cg90 Accessed April 24, 2015.*

42. World Health Organisation (WHO): Suicide fact sheet. August, 2015. *Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs398/en/ Accessed August 12, 2015.*

43. American Psychiatric Association (APA): Practice Guideline for theTreatment of Patients With Major Depressive Disorder, Third Edition, 2010. *Available at: http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf Accessed April 24, 2015.*

44. Gaynes B.N., Rush A.J., Trivedi M.H., Wishniewski S.R., Spencer D., Fava M. The STAR*D study: treating depression in the real world. Cleve Clin J Med. 2008;75(1):57-66.

46. Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J. Temeljna i klinička farmakologija, 11. izdanje. Medicinska Naklada, Zagreb, 2011; str. 487-528

47. Anttila S.A.K., Leinonen E.V.J. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. CNS Drug Rev. 2001;7(3): 249-64

48. Francetić I. i sur. Farmakoterapijski priručnik, šesto izdanje. Medicinska Naklada, Zagreb, 2010; str. 571-585, 596-608

49. Posternak M.A., Zimmerman M. Is there a delay in the antidepressant effect? A meta-analysis. J.Clin.Psychiatry 2005; 66(2):148-58

50. Taylor M.J. Early Onset of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressant Action: Systematic Review and Meta-analysis. Arch Gen Psychiatry 2006; 63(11): 1217-1223

51. Sansone R.A., Sansone L.A. Antidepressant adherence: Are patients taking their medications? Innov.Clin.Neurosci. 2012; 9(4-5): 41-46

52. Ferguson J.M. SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2001; 3(1):22-27

53. Stahl S.M. Describing an Atypical Antipsychotic: Receptor Binding and Its Role in Pathophysiology. Primary Care Companion J Clin Psychiatry 2003;5(3):9–13

54. Lieberman J.A., Stroup T.S. The NIMH-CATIE Schizophrenia Study: What Did We Learn? Am J Psychiatry 2001; 168(8): 770-775

55. Lieberman J.A. i sur. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. N Engl J Med 2005; 353: 1209-23

56. Gardner D.M., Baldessarini R.J., Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. CMAJ. 2005 Jun 21; 172(13): 1703–1711

57. Muench J., Hamer A.M. Adverse Effects of Antipsychotic Medications. American Family Physician 2010; 81(5): 617-622

58. Haddad P.M., Sharma S.G. Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications. CNS Drugs 2007; 21(11): 911-36

59. Miller D.D. Sedation with antipsychotics: Manage, don't accept adverse 'calming' effect. Current Psychiatry 2007; 6(8):39-51

60. Lieberman J.A. Managing Anticholinergic Side Effects. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2004; 6(2):20-23

61. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Leponex 25 mg tablete, sažetak opisa svojstava lijeka 21.10.2013; *Available at: http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-09-02-553.pdf Accessed 25 July 2015.*

62. Fitzgerald P., Dinan T.G. Prolactin and dopamine: what is the connection? A review article. J Psychopharmacol. 2008; 22(2): 12-9

63. Park Y.W., Kim Y., Lee J.H. Antipsychotic-Induced Sexual Dysfunction and Its Management. World J Mens Health 2012; 30(3): 153-159

64. Üçok A., Gaebel W. Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview. World Psychiatry 2008; 7:58-62

65. Lertxundi U., Hernandez R., Medrano J., Domingo-Echaburu S., Garcia M., Aguirre C. Antipsychotics and seizures: Higher risk with atypicals? Seizure 2013; 22(2): 141-3

66. Barnett A.H. i sur. Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia: diabetes, obesity and dyslipidaemia. J Psychopharmacol. 2007; 21(4): 357-73

67. Pramyothin P., Khaodhiar L. Metabolic syndrome with the atypical antipsychotics. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2010; 17(5): 460-6

68. Medscape: Neuroleptic Malignant Syndrome. *Available at: http://emedicine.medscape.com/article/816018-overview Accessed 26 July 2015.*

69. Richelson E. Pharmacology of Antidepressants. Mayo Clin Proc. 2001; 76:511-527

70. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Aurorix 150 mg filmom obložene tablete, sažetak opisa svojstava lijeka 16.03.2012; *Available at: http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-11-02-18.pdf Accessed 26 July 2015.*

71. Thanacoody H.K., Thomas S.H. Tricyclic antidepressant poisoning: cardiovascular toxicity. Toxicol Rev. 2005; 24(3): 2015-14

72. Mihaljević-Peleš A., Šagud M. Antidepresivi u kliničkoj praksi. Medicinska naklada, Zagreb, 2009.

73. Stahl S.M. Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors. Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. J Affect Disord. 1998; 51(3): 215-35

74. Norman T.R. The new antidepressants – mechanisms of action. Aust Prescr 1999; 22: 106-8

75. Balon R. SSRI-Associated Sexual Dysfunction. Am J Psychiatry 2006; 163: 9

76. Blumenthal S.R., Castro V.M., Clements C.C. i sur. An electronic health records study of long-term weight gain following antidepressant use. JAMA Psychiatry 2014; 71(8): 889-96

77. Doghrjami K. Treatment Strategies for Sleep Disturbance in Patients With Depression. J Clin Psychiatry 2003; 64(14): 24-29

78. Drago A. SSRIs impact on sleep architecture: Guidelines for clinicians use. Clinical Neuropsychiatry 2008; 5(3): 115-131

79. Winokur A., Demartinis N. The Effects of Antidepressants on Sleep. June 13, 2012. *Available at: http://www.psychiatrictimes.com/sleep-disorders/effects-antidepressants-sleep Accessed 2 August, 2015*

80. Lambert O., Bourin M. SNRIs: mechanism of action and clinical features. Expert Rev Neurother. 2002; 2(6): 849-58

81. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Trittico 75 mg tablete s produljenim oslobađanjem, sažetak opisa svojstava lijeka 02.04.2015; *Available at: http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-12-01-498_.pdf Accessed 04 August 2015.*

82. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Edronax 4 mg tablete, sažetak opisa svojstava lijeka 30.09.2014; *Available at: http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-09-02-438.pdf Accessed 04 August 2015.*

83. Hajós M., Fleishaker J.C., Filipiak-Reisner J.K., Brown M.T., Wong E.H.F. The selective norepinephrine reuptake inhibitor antidepressant reboxetine: pharmacological and clinical profile. CNS Drug Rev. 2004; 10(1): 23-44.

84. McEwen B.S., Chattarji S., Diamond D.M. The neurobiological properties of Tianeptine (Stablon): from monoamine hypothesis to glutamatergic modulation. Mol Psychiatry. 2010; 15(3): 237–249

85. Wilde M.I. Benfield P. Tianeptine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depression and coexisting anxiety and depression. Drugs. 1995; 49(3): 411-39

86. Guardiola-Lemaitre B., De Bodinat C., Delagrange P., Millan M.J., Munoz C., Mocaër E. Agomelatine: mechanism of action and pharmacological profile in relation to antidepressant properties. British Journal of Pharmacology 2014; 171(15): 3604-3619

87. Plesničar B.K. Efficacy and tolerability of agomelatine in the treatment of depression. Patient Prefer Adherence. 2014; 8: 603-12

88. Gahr M., Kratzer W., Fuchs M., Connemann B.J. Safety and tolerability of agomelatine: focus on hepatotoxicity. Curr Drug Metab. 2014; 15(7): 694-702

89. Europska agencija za lijekove (EMA): Valdoxan 25 mg filmom obložene tablete, sažetak opisa svojstava lijeka 18.06.2015; *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000915/WC500046227.pdf Accessed 06 August 2015*

90. Europska agencija za lijekove (EMA): Serotonin-specific reuptake inhibitors and serotonin-noradrenalin reuptake inhibitors, Article 31 referral, 21.04.2005. *Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/SSRI_and_SNRI/human_referral_000134.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f Accessed 06 August 2015*

91. Horne R., Weinman J., Barber N. i sur. Concordance, adherence and compliance in medicine taking. December 2005. *Available at: http://www.researchgate.net/profile/Ian_Kellar/publication/271443859_Concordance_Adherence_and_Compliance_in_Medicine_Taking/links/54cfdb790cf298d65665b4d4.pdf Accessed 09 August, 2015*

92. Cramer J.A., Rosenheck R. Compliance With Medication Regimens for Mental and Physical Disorders. Psychiatric Services 1998; 49(2): 196-201

93. Tiihonen J., Haukka J., Taylor M., Haddad P.M., Patel M.X., Korhonen P. A Nationwide Cohort Study of Oral and Depot Antipsychotics After First Hospitalization for Schizophrenia. Am J Psychiatry 2011; 168: 603-609

94. Robinson D., Woerner M.G., Alvir J.M. i sur. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. Arch Gen Psychiatry 1999; 56(3): 241-7

95. Emsley R., Chiliza B., Asmal L., Harvey B.H. The nature of relapse in schizophrenia. BMC Psychiatry 2013; 13:50

96. Higashi K., Medic G., Littlewood K.J., Diez T., Granström O., De Hert M. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. Ther.Adv.Psychopharmacol. 2013; 3(4): 200-218

97. Cooper A.E., Hanrahan P., Luchins D.J. Compliance With Typical Versus Atypical Antipsychotic Medications. *Available at: http://psychrights.org/research/Digest/NLPs/atypicalcompliance.pdf Accessed 09 August, 2015*

98. Vergouwen A.C., Bakker A., Katon W.J., Verheij T.J., Koerselman F. Improving adherence to antidepressants: a systematic review of interventions. J Clin Psychiatry 2003; 64(12): 1415-20

99. Zygmunt A., Olfson M., Boyer C.A., Mechanic D. Interventions to improve medication adherence in schizophrenia. Am J Psychiatry 2002; 159(10): 1653-64

100. Sawada N., Uchida H., Suzuki T. i sur. Persistence and compliance to antidepressant treatment in patients with depression: A chart review. BMC Psychiatry 2009; 9:38

101. Tamburrino M.B., Nagel R.W., Chahal M.K., Lynch D.J. Antidepressant Medication Adherence: A Study of Primary Care Patients. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2009; 11(5): 205-211

102. van Servellen G., Heise B.A., Ellis R. Factors associated with antidepressant medication adherence and adherence-enhancement programmes: a systematic literature review. Mental Health in Family Medicine 2011; 8: 255-71

103. Chong W.W., Aslani P., Chen T.F. Effectiveness of interventions to improve antidepressant medicaton adherence: a systematic review. Int J Clin Pract 2011; 65(9): 954-75

104. Francetić I., Vitezić D. Osnove kliničke farmakologije. Medicinska Naklada, Zagreb, 2007; str. 152-164.

105. Božina N. Uloga farmakogenetičkih varijacija u terapiji depresije (disertacija). Zagreb, Republika Hrvatska: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2005.

106. Bleakley S. Identifying and reducing the risk of antipsychotic drug interactions. Progress in Neurology and Psychiatry 2012; 16(2): 20-24

107. Tanaka E., Hisawa S. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with psychoactive drugs: antidepressants and antipsychotics and the cytochrome P450 system. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 1999; 24: 7-16

108. U.S. Food and Drug Administration (FDA): Drug Development and Drug Interactions. *Available at: http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/druginteractionslabeling/ucm080499.htm Accessed 14 August, 2015*

109. Preskorn S.H., Flockhart D. 2010 Guide to Psychiatric Drug Interactions. Primary Psychiatry 2009; 16(12): 45-74

110. Šagud M., Mihaljević-Peleš A., Mück-Šeler D. i sur. Smoking and schizophrenia. Psychiatr Danub. 2009;21(3):371-5

111. Kelly C., McCreadie R. Cigarette smoking and schizophrenia. Advances in Psychiatric Treatment 2000; 6(5): 327-331

112. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Leponex 25 mg tablete, sažetak opisa svojstava lijeka 21.10.2013; *Available at: http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-09-02-553.pdf Accessed 14 August 2015.*

113. Europska agencija za lijekove (EMA): ZYPREXA 2,5 mg obložene tablete, sažetak opisa svojstava lijeka 24.04.2015; *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000115/WC500055207.pdf Accessed 14 August, 2015*

114. Europska agencija za lijekove (EMA): Cymbalta 30 mg tvrde želučanootporne kapsule, sažetak opisa svojstava lijeka 09.07.2015; *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000572/WC500036781.pdf Accessed 14 August, 2015*

115. Europska agencija za lijekove (EMA): Valdoxan 25 mg filmom obložene tablete, sažetak opisa svojstava lijeka 18.06.2015; *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000915/WC500046227.pdf Accessed 14 August, 2015*

116. Sandson N.B. Drug Interactions Casebook, The Cytochrome P450 System and Beyond. American Psychiatric Publishing, Inc. 2003., str. 1-11

117. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): SEROXAT 20 mg filmom obložene tablete, sažetak opisa svojstava lijeka 23.06.2015; *Available at: http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-14-02-101_.pdf Accessed 16 August 2015.*

118. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Prozac 20 mg tablete za oralnu suspenziju, sažetak opisa svojstava lijeka 22.11.2012; *Available at: http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-10-02-419.pdf Accessed 16 August 2015.*

119. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Xanax 0,25 mg tablete, sažetak opisa svojstava lijeka 09.07.2015; *Available at: http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-11-02-100.pdf Accessed 16 August 2015.*

120. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): AKTIVIN-H kapsule, sažetak opisa svojstava lijeka 31.10.2014; *Available at: http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-13-02-495_.pdf Accessed 16 August 2015.*

121. Sandson N.B., Armstrong S.C., Cozza K.L. An overview of psychotropic drug-drug interactions. Psychosomatics 2005; 46(5): 464-94

122. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Fevarin 100 mg filmom obložene tablete, sažetak opisa svojstava lijeka 21.11.2013; *Available at: http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-11-02-23.pdf Accessed 16 August 2015.*

123. Kennedy W.K., Jann M.W., Kutscher E.C. Clinically significant drug interactions with atypical antipsychotics. CNS Drugs 2013; 27(12): 1021-48

124. Demler T.L. Psychiatric Drug-Drug Interactions. US Pharmacist 2012; 37(11):16-19

125. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): ZELDOX 20 mg kapsule, sažetak opisa svojstava lijeka 03.09.2010; *Available at: http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-07-02-234.pdf Accessed 18 August 2015.*

126. Paton C., Ferrier N. SSRIs and gastrointestinal bleeding. BMJ 2005; 331:529-30

127. Anglin R., Yuan Y., Moayyedi P., Tse F., Armstrong D., Leontiadis G.I. Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent nonsteroidal anti-inflammatory use: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2014; 109(6): 811-9

128. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Core Safety Profiles: Moclobemide, 10.12.2013.; *Available at: http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/EN/Drugs/vigilance/PSURs/csp/m-p/moclobemide.pdf?__blob=publicationFile&v=2 Accessed 19 August, 2015.*

129. World Health Organisation (WHO): Developing pharmacy practice – A focus on patient care. Handbook 2006. *Available at: http://www.who.int/medicines/publications/WHO_PSM_PAR_2006.5.pdf Accessed January 25, 2015.*

130. Hepler C.D., Strand L.M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. Am J Hosp Pharm. 1990; 47: 533-43

131. Van Mil J.W.F., Schulz M. A review of Pharmaceutical Care in Community Pharmacy in Europe. Harvard Health Policy Review 2006; 7(1): 155-168

132. Hrvatska ljekarnička komora (HLJK): Europsko javno ljekarništvo: STRATEGIJA, 2012 *Available at: http://www.hljk.hr/Portals/0/BLUEPRINT-HR-final-10-07-2013.pdf Accessed January 12, 2015.*

133. Mann K, Rothschild JM, Keohane CA, Chu JA, Bates DW. Adverse drug events and medication errors in psychiatry: methodological issues regarding identification and classification. World J Biol Psychiatry 2008;9:24–33.

134. Maidment I.D., Lelliott P., Paton C. Medication errors in mental healthcare: a systematic review. Qual Saf Health Care 2006; 15: 409-413

135. Scheerder G., De Coster I., Van Audenhove C. Pharmacists' Role in Depression Care: A Survey of Attitudes, Current Practices, and Barriers. Psychiatric services 2008; 59(10): 1155-60

136. Bulloch A.G., Patten S.B. Non-adherence with psychotropic medications in the general population. Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. 2010; 45(1): 47-56.

137. Bell S., McLachlan A.J., Aslani P., Whitehead P., Chen T.F. Community pharmacy services to optimise the use of medications for mental illness: a systematic review. Aust New Zealand Health Policy. 2005; 2: 29.

138. Desplenter F.A., Simoens S., Laekeman G. The impact of informing psychiatric patients about their medication: a systematic review. Pharm World Sci. 2006;28(6):329-41

139. Gautam S. Fourth revolution in psychiatry – Addressing comorbidity with chronic physical disorders. Indian J Psychiatry 2010; 52(3): 213-219

140. Kukreja S., Kalra G., Shah N., Shrivastava A. Polypharmacy in Psychiatry: A Review. Mens Sana Monogr. 2013; 11(1): 82-99

141. Liu CX, Yi XL, Si DY, Xiao XF, HE X, Li YZ. Herb-drug interactions involving drug metabolizing enzymes and transporters. Curr Drug Metab. 2011; 12(9): 835-49

142. Werder S.F., Preskorn S.H. Managing polypharmacy, Walking the fine line. Current Psychiatry 2003; 2(2): 24-36

143. Szabo C.P. Common adverse drug reactions with psychiatric medications and an approach to their management. CME 2011; 29(6): 230-232

144. Thomas M., Boggs A.A., DiPaula B., Siddiqi S. Adverse drug reactions in hospitalized psychiatric patients. Ann Pharmacother. 2010; 44(5): 819-25

145. Leape L.L., Cullen D.J., Clapp M.D. i sur. Pharmacist Participation on Physician Rounds and Adverse Drug Events in the Intensive Care Unit. JAMA 1999; 282(3): 267-70

146. Kucukarslan S.N., Peters M., Mlynarek M., Nafziger D.A. Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units. Arch Intern Med. 2003; 163(17): 2014-8

147. Wells B.G. Underrecognition and undertreatment of depression: what is the pharmacist's culpability? Pharmacotherapy 1999; 19(11): 1237-1239

148. Pharmaceutical Society of Australia (PSA): The Mental Health Framework. *Available at: http://www.psa.org.au/policies/mental-health-care-framework Accessed August 30, 2015.*

149. College of Mental Health Pharmacy (CMHP). *Available at: http://www.cmhp.org.uk/ Accessed August 30, 2015.*

150. Royal Pharmaceutical Society: Mental Health. *Available at: http://www.rpharms.com/public-health-resources/mental-health.asp Accessed August 30, 2015.*

151. College of Psychiatric and Neurologic Pharmacists (CPNP). *Available at: https://cpnp.org/ Accessed August 30, 2015.*

152. Rubio-Valera M., Chen T.F., O'Reilly C.L. New Roles for Pharmacists in Community Mental Health Care: A Narrative Review. Int. J. Environ. Res. Public Health 2014; 11: 10967-10990

153. Finley P.R., Crismon M.L., Rush A.J. Evaluating the Impact of Pharmacists in Mental Health: A Systematic review. Pharmacotherapy 2003; 23(12): 1634-44