

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Darka Draženović Govorko

PRIMJENA ANTIPSIHOTIKA U NEODOBRENIM INDIKACIJAMA

Specijalistički rad

ZAGREB, 2022.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Darka Draženović Govorko

PRIMJENA ANTIPSIHOTIKA U NEODOBRENIM INDIKACIJAMA

Specijalistički rad

ZAGREB, 2022.

PSS studij: Klinička farmacija

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

Specijalistički rad obranjen je dana 13. prosinca 2022. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Iva Mucalo
2. doc. dr. sc. Miroslav Herceg
3. prof. dr. sc. Vesna Bačić -Vrca

Rad ima 72 lista.

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

Zahvala:

Najljepša hvala doc. prim. dr. sc. Miroslavu Hercegu na cijenjenom mentorstvu, pristupačnosti i susretljivosti prilikom izrade ovog rada.

Mojoj majci Zdenki Draženović, mag. pharm. u spomen.

SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog rada je pregledno opisati primjenu antipsihotika u neodobrenim indikacijama s aspekta prevalencije, razine dokaza o učinkovitosti u pojedinim indikacijama, rizicima primjene u općoj populaciji te osobitostima primjene u djece i starijih osoba.

Materijali i metode: U tu svrhu napravljen je sustavni i retrospektivni pregled znanstvene i stručne literature. Pretraženi su relevantni terapijski priručnici, trenutno važeće terapijske smjernice, publikacije stručnih udruga i institucija, baze lijekova te drugi raspoloživi izvori.

Rezultati: Utvrđeni su antipsihotici s najvišom prevalencijom *off-label* primjene u općoj i posebnim populacijama. Identificirane su najznačajnije *off-label* indikacije i prikazana razina dokaza o učinkovitosti i sigurnosti za pojedini antipsihotik. Opisane su koristi i rizici *off-label* primjene antipsihotika te osobitosti iste u djece i starijih osoba.

Zaključak: *Off-label* primjena antipsihotika visoko je prevalentna u kliničkoj praksi unatoč činjenici da djelotvornost i sigurnost ovako primijenjenog lijeka nisu odgovarajuće evaluirane. Nedvojbeno postoje kliničke situacije u kojima je racionalno primijeniti antipsihotik u *off-label* indikaciji, ali pri tome uvijek vodeći se medicinskim dokazima. Postoji manji broj indikacija koje posjeduju relativno snažne dokaze no za većinu su isti ograničeni. Ranjive skupine pacijenata, djeca i starije osobe, osobito su izložene neutemeljenoj *off-label* primjeni antipsihotika odnosno pod povećanim su rizikom s upitnom terapijskom koristi. Potrebno je unutar procesa *off-label* primjene rutinski i sustavno prikupljati podatke kako bismo s većom pouzdanošću mogli utvrditi omjer koristi i rizika za buduće pacijente te prikladnost izbora ovakvog terapijskog pristupa.

SUMMARY

Objectives: The aim of this paper is to clearly describe the use of antipsychotics in off-label indications in terms of prevalence, the level of evidence of efficacy in individual indications, risks of use in the general population and the specifics of use in children and the elderly.

Material and Methods: For the purposes of this research, a systematic and retrospective review of scientific and professional literature was made. Relevant therapeutic manuals, currently valid therapeutic guidelines, publications of professional associations and institutions, drug databases and other available sources were searched.

Results: Antipsychotics with the highest prevalence of off-label use in general and special populations have been identified. The most significant off-label indications were identified and the level of evidence of efficacy and safety for each antipsychotic was presented. The benefits and risks of off-label use of antipsychotics and its specifics in children and the elderly are described.

Conclusion: The off-label use of antipsychotics is highly prevalent in clinical practice despite the fact that the efficacy and safety have not been adequately evaluated. Undoubtedly, there are clinical situations in which it is rational to use an antipsychotic in the off-label indication, but always guided by medical evidence. There are small number of indications that have relatively strong evidence but for most they are limited. Vulnerable groups of patients, children and the elderly, are particularly exposed to unjustified off-label use of antipsychotics and are at increased risk with questionable therapeutic benefits. It is necessary to routinely and systematically collect data within the off-label application process in order to be able to determine, with greater reliability, the ratio of benefits and risks for future patients and the appropriateness of choosing such therapeutic approach.

SADRŽAJ

SAŽETAK.....	I
SUMMARY.....	II
SADRŽAJ	III
1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
1.1. <i>Off-label</i> primjena lijekova	1
1.1.1. <i>Off-label</i> primjena u psihijatriji	3
1.2. Antipsihotici	4
1.2.1. Podjela antipsihotika	4
1.2.2. Mehanizam djelovanja antipsihotika	5
1.2.3. Pregled odobrenih antipsihotika	7
1.2.4. Pregled odobrenih indikacija antipsihotika	9
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	14
3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI	15
3.1. Prevalencija <i>off-label</i> primjene antipsihotika	15
3.2. <i>Off-label</i> primjena antipsihotika u terapijskim smjernicama	18
3.3. Razina dokaza o učinkovitosti i sigurnosti <i>off-label</i> primjene antipsihotika u pojedinim indikacijama	21
3.3.1. Demencija	22
3.3.2. Velika depresivna epizoda.....	23
3.3.3. Opsesivno-kompulzivni poremećaj	24
3.3.4. Posttraumatski stresni poremećaj	25
3.3.5. Granični poremećaj ličnosti	25
3.3.6. Touretteov sindrom.....	27
3.3.7. Generalizirani anksiozni poremećaj	27
3.3.8. Poremećaj hiperaktivnosti i deficita pažnje	28
3.3.9. Poremećaji hranjenja	29

3.3.10. Nesanica	29
3.3.11. Uporaba sredstava ovisnosti	30
3.3.12. Kronična bol	32
3.4. Rizici <i>off-label</i> primjene antipsihotika	33
3.5. Koristi <i>off-label</i> primjene antipsihotika	33
3.6. <i>Off-label</i> primjena antipsihotika u posebnim populacijama	34
3.6.1. <i>Off-label</i> primjena antipsihotika u djece i adolescenata	34
3.6.2. <i>Off-label</i> primjena antipsihotika u starijih osoba	36
3.7. Budućnost <i>off-label</i> primjene antipsihotika	37
4. RASPRAVA	38
5. ZAKLJUČAK.....	42
6. LITERATURA	43
7. ŽIVOTOPIS.....	63

Popis oznaka kratica i simbola

HZZO – Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

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

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

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

HALMED – Agencija za lijekove i medicinske proizvode

FDA – (engl. Food and drug administration) Američka agencija za hranu i lijekove

EMA – (engl. European Medicines Agency) Europska agencija za lijekova

ATK – anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijekova

INN – (engl. International nonproprietary name) međunarodno nezaštićeno ime

SPC – (engl. Summary of Product Characteristics) Sažetak opisa svojstava

MDD – (engl. major depressive disorder) velika depresivna epizoda

BAP – bipolarni afektivni poremećaj

SR – (engl. sustained release) produljeno oslobađanje

APA – (engl. American Psychiatric Association) Američka psihijatrijska udruga

NICE – (engl. National Institute for Health and Care Excellence) Nacionalni institut za zdravlje i kliničku izvrsnost

PTSP – posttraumatski stresni poremećaj

OKP – opsesivno-kompulzivni poremećaj

AHRQ – (engl. Agency for Healthcare Research and Quality) Agencija za istraživanje i kvalitetu zdravstvene skrbi

GAP – generalizirani anksiozni poremećaj

SSRI – (engl. selective serotonin reuptake inhibitor) selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina

SNRI – (engl. serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor) inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

AERS – (engl. Adverse Events Reporting System) sustav izvještavanja o štetnom događaju

BMI – (engl. Body Mass Index) indeks tjelesne mase

STOPP – (engl. Screening Tool of Older Person's Prescriptions)

START – (engl. Screening Tool to Alert Doctors to the Right Treatment)

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Primjena lijekova u neodobrenim (engl. *off-label*) indikacijama rastuća je i uobičajena praksa liječnika svih medicinskih specijalnosti s visokom općom stopom prevalencije od 21 %^{1,2}.

Prilikom liječenja pojedinih skupina bolesti *off-label* propisivanje pokazuje još višu prevalenciju, što se osobito odnosi na psihijatrijske poremećaje koji imaju ograničen broj odobrenih terapija stoga su psihotropni lijekovi među najviše *off-label* propisivanima.

Zabrinjavajuće su činjenice da ovaj pristup u većini slučajeva (73 %) ima ograničene dokaze o učinkovitosti³, kao i dokazano značajno povećan rizik od nuspojava¹.

Ovim preglednim radom prikazat će se primjena antipsihotika u *off-label* indikacijama s aspekta prevalencije, razine dokaza o učinkovitosti i utvrđenim rizicima primjene u općoj i posebnim populacijama za pojedini lijek iz ove skupine.

1.1. *Off-label* primjena lijekova

Off-label primjena lijeka uključuje svaku namjernu upotrebu odobrenog lijeka koja nije u skladu s uvjetima obuhvaćenima u postupku davanja odobrenja za stavljanje u promet (engl. *marketing authorisation*) tj. razlikuje se u indikaciji, dozi ili intervalu doziranja, trajanju primjene, putu primjene ili skupini bolesnika navedenima u SPC-u.

Legislativa Europske unije regulira postupak odobravanja lijeka, ali ne regulira njegovu primjenu u stvarnoj kliničkoj praksi tj. propisivanje smatra procesom koji se odvija između pacijenta i njegovog izabranog liječnika. *Off-label* primjena dakle nije zabranjena niti regulirana na razini EU. Države članice autonomne su u uređivanju vlastitih zdravstvenih politika i rada liječnika⁴. U Republici Hrvatskoj Zakon o lijekovima (NN 76/13) i Pravilnik o mjerilima za razvrstavanje lijekova te o propisivanju i izdavanju lijekova na recept (NN 86/13) ne reguliraju *off-label* primjenu, ali HZZO kod propisivanja lijekova s Osnovne i

Dopunske liste zahtijeva pridržavanje navedenim indikacijama i smjericama te načelima racionalne farmakoterapije⁵.

U Sjedinjenim Američkim Državama *off-label* primjena je legalna i uobičajena praksa.

Postupak odobravanja lijeka, kojim se specificira odobrena indikacija, nadzire regulatorna agencija (FDA) međutim nakon što lijek dođe na tržište njezina uloga po pitanju *off-label* primjene odnosi se uglavnom na pravila o oglašavanju². Liječnik može autonomno propisati lijek koji će prema njegovoj kliničkoj procjeni koristiti pacijentu¹, vodeći se čvrstim medicinskim dokazima i uz evidenciju o svakom primijenjenom lijeku i njegovom učinku⁶.

Off-label primjena lijekova može potjecati od pretpostavke o učinku skupine lijekova i potrebe za proširenjem indikacijskog područja na blaže oblike odobrene indikacije, na sličnu indikaciju, na različite indikacije koje imaju određenu fiziološku povezanost s odobrenom te na one čiji se simptomi preklapaju sa simptomima odobrene indikacije.

Ova praksa ponekad je prisutna i u smjericama za liječenje pojedine bolesti te kao posljednja ali i prva linija terapije. Iako *off-label* primjena može dovesti do odobrenja nove indikacije takvih slučajeva nema mnogo iz razloga što se u generički lijek više ne isplati ulagati, a za originator je riskantno provesti kliničke studije za novu indikaciju, koje moguće neće pružiti dokaze o učinkovitosti, a lijek se svejedno za istu već koristi *off-label*².

Off-label primjena lijekova daje mogućnost za inovacije u kliničkoj praksi u smislu bržeg pristupa terapiji za koju postoje novonastali dokazi i koja bi mogla koristiti pacijentu, a osobito u slučajevima kada postojeća terapija ne djeluje ili ne postoji odobrena terapija za predmetnu bolest. Unatoč mogućoj koristi za pacijenta, činjenica je da sigurnost i učinkovitost *off-label* primijenjenog lijeka nisu odgovarajuće evaluirane⁶.

1.1.1. *Off-label* primjena u psihijatriji

Off-label primjena antipsihotika postaje značajna s dolaskom atipičnih antipsihotika u široku primjenu budući da se isti smatraju sigurnijima od tipičnih antipsihotika zbog mnogo manjeg rizika od ekstrapiramidnih nuspojava. Suvremena neurobiološka istraživanja sve više doprinose razumijevanju srži psihijatrijskih poremećaja: složenih neuroanatomskih struktura i specifičnog neurotransmitskog signaliziranja¹. Psihijatrijski poremećaji se danas smatraju više kliničkim spektrima nego strogo ograničenim entitetima⁷. Pojedini bolesnici s istom dijagnozom mogu imati širok spektar različitih prezentacija te bolesti, kao što i jedan bolesnik može imati više dijagnoza s preklapajućim simptomima. Zbog djelovanja psihotropnih lijekova na različite receptorske sustave u mozgu⁸, *off-label* propisivanje postaje dijelom rutine u složenom psihijatrijskom liječenju⁷. Osim toga, klinička ispitivanja u psihijatriji se gotovo uvijek provode na ispitanicima srednje životne dobi s dijagnozom jednog poremećaja koja se strogo uklapa u dijagnostičke kriterije, nemaju komorbiditete i mogu dati informirani pristanak. Odobrenje koje lijek dobije na osnovi ovako dizajnirane studije se odnosi samo na pacijente koji zadovoljavaju ključne kriterije dok se kod tipične kliničke populacije, odraslih osoba s brojnim tjelesnim i mentalnim komorbiditetima, u pravilu primjenjuje *off-label*. Isto vrijedi i za posebne populacije starijih osoba, djece i trudnica. Prilikom *off-label* propisivanja u okviru psihijatrijskih poremećaja, liječnici često precjenjuju snagu i kvalitetu dokaza koji podupiru ovu praksu, oslanjajući se na vlastito iskustvo. Na primjeru dviju velikih psihijatrijskih ustanova u UK-u vidljiva je sljedeća raspodjela razina dokaza o *off-label* primjeni: oko 30 % metaanaliza ili dobro dizajnirana randomizirana placebo kontrolirana istraživanja, 30 % dokazi manje kliničke kvalitete, a 5 % *off-label* primjena nije posjedovalo bilo kakav dokaz⁹.

1.2. Antipsihotici

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

Antipsihotici kao skupina lijekova djeluju na simptome kao što su agitacija, agresivnost, sumahnitosti, halucinacije, psihomotorno uzbuđenje kao i aplanirani afekt, apatija, abulija i socijalno povlačenje različite etiologije. Oni dakle liječe znakove i simptome bolesti, a ne bolest odnosno pojedinu dijagnostičku kategoriju poremećaja¹¹. Terapijski učinak ostvaruju u prvom redu putem D₂ dopaminskih receptora, ali djeluju i na druge tipove receptora od kojih su najznačajniji serotoninski, muskarinski i histaminski¹². Vrlo su heterogena skupina lijekova različitih mehanizama djelovanja temeljem kojih se, ovisno o psihopatologiji, odlučujemo za određeni lijek¹⁰.

1.2.1. Podjela antipsihotika

Predstavnike ove skupine lijekova možemo podijeliti na tipične (prva generacija, FGA) i atipične (druga i treća generacija, SGA i TGA). Prvi tipični antipsihotik je klorpromazin, a sve novije antipsihotike počevši od klozapina svrstavamo u skupinu atipičnih¹³. Hrvatske smjernice za liječenje shizofrenije i ostalih psihotičnih poremećaja navode aktualne lijekove podijeljene u navedene skupine što je prikazano Tablicom 1.

Tablica 1: Klasifikacija antipsihotika¹⁰.

FGA	SGA	TGA
<ul style="list-style-type: none"> • haloperidol • flufenazin • promazin • levomepromazin 	<ul style="list-style-type: none"> • klozapin • olanzapin • risperidon • paliperidon • amisulprid • sulpirid • kvetiapin • sertindol • asenapin • ziprasidon • lurasidon • iloperidon 	<ul style="list-style-type: none"> • aripiprazol • brekspiprazol • kariprazin

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

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

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

1.2.2. Mehanizam djelovanja antipsihotika

Mehanizam djelovanja svih antipsihotika zasnovan je na pretpostavci po kojoj do shizofrenije dovodi disregulacija neurotransmisije u moždanom dopaminergičkom sustavu: povećana transmisija u mezolimbičkom, a snižena u mezokortikalnom putu¹³.

FGA i SGA su pravi antagonisti postsinaptičkih dopaminskih receptore dok su TGA parcijalni postsinaptički dopaminski agonisti/antagonisti¹⁰. Dakle svi antipsihotici djeluju na pozitivne simptome shizofrenije¹⁴. Preko dopaminskog D₂ receptora, osim terapijskog učinka, dolazi do

nastanka ekstrapiramidnih nuspojava (akatzija, distonija, parkinsonizam, tardivna diskinezija)¹¹ i povišenja koncentracije prolaktina¹³. Ove nuspojave ispoljavaju FGA budući da su oni pravi antagonisti D₂ receptora, a osobito oni s visokim afinitetom vezivanja tzv. snažni antipsihotici (flufenazin, haloperidol)¹¹. Kod dugotrajne blokade D₂ receptora u nigrostrijatalnom putu može se razviti tardivna diskinezija – nuspojava koja se manifestira kroz konstantno žvakanje, protruziju jezika, facijalne grimase i nevoljne pokrete ekstremiteta. Ako se D₂ blokada ukine dovoljno rano, receptori se mogu “oporaviti” u smislu brojnosti i osjetljivosti međutim često ostaje ireverzibilna što je neprihvatljivo i znatno narušava kvalitetu života osobito mlađim pacijentima¹⁵. Osim na dopaminske, FGA djeluju pretežito i na histaminske i muskarinske receptore¹⁰, zbog čega izazivaju sedaciju i periferne antikolinergičke nuspojave¹⁴.

SGA u odnosu na FGA imaju niski afinitet za vezivanje na D₂ receptor i brže s njega disociraju. Također, oni su antagonisti serotoninskih 5-HT_{2A} receptora s visokim afinitetom vezivanja što dovodi do povećanja dopaminergičke transmisije u nigrostrijatalnom putu¹³. Zbog navedenog u terapijskim dozama izazivaju manje ekstrapiramidnih nuspojava od FGA. Osim toga, modulacija serotoninskog sustava bitna je za negativne, kognitivne i afektivne simptome¹⁴. Međutim, većina SGA dovodi do prekomjernog porasta tjelesne težine te poremećaja u metabolizmu lipida i glukoze zbog blokade H₁ histaminskih i 5HT_{2C} serotoninskih receptora¹⁵.

TGA kao parcijalni agonisti D₂ receptora mogu normalizirati dopaminski disbalans, a bez izazivanja nuspojava opaženih kod pravih agonista. Oni u stvari djeluju ili kao funkcionalni agonisti ili kao antagonisti ovisno o sinaptičkoj koncentraciji dopamina. Primjerice aripiprazol može inhibirati učinak endogenog dopamina na mjestima visoke koncentracije, kao i aktivirati dopaminske receptore u područjima niske koncentracije¹³.

1.2.3. Pregled odobrenih antipsihotika

Za potrebe ovog rada važno je prikazati koji su antipsihotici danas odobreni i u prometu na relevantnim tržištima Republike Hrvatske, Europske Unije i Sjedinjenih Američkih Država.

Republika Hrvatska

U prometu može biti lijek koji ima odobrenje za stavljanje u promet od HALMEDA-a ili lijek odobren centraliziranim postupkom od Europske Komisije, gdje stručno-znanstvenu ocjenu dokumentacije provodi EMA.

Prema Regstru lijekova u Hrvatskoj 2022. trenutno dostupni antipsihotici prikazani su Tablicom 2.

Tablica 2. ATK klasifikacija antipsihotika¹⁶.

N PRIPRAVCI KOJI DJELUJU NA ŽIVČANI SUSTAV
N 05 Psiholeptici
N 05 A Antipsihotici
N 05 AA Fenotiazini s dimetilaminopropilnom skupinom
<i>levomepromazin, promazin</i>
N 05 AB Fenotiazini piperazinske strukture
<i>flufenazin</i>
N 05 AD Derivati butirofenona
<i>haloperidol</i>
N 05 AE Derivati indola
<i>ziprasidon, sertindol, lurasidon</i>
N 05 AH Diazepini, oksazepini, tiazepini i oksepini
<i>klozapin, olanzapin, kvetiapin, asenapin</i>
N 05 AL Benzamidi
<i>sulpirid, amisulprid</i>

N 05 AN Litij
<i>litijev karbonat</i>
N 05 AX Ostali antipsihotici
<i>risperidon, paliperidon, aripiprazol</i>

Europska unija

Antipsihotici odobreni centraliziranim postupkom za područje Europske Unije koji nisu stavljeni u promet u Republici Hrvatskoj uključuju tri lijeka: *kariprazin*¹⁷, *brekspiprazol*¹⁸ i *loksapin*¹⁹.

Sjedinjene Američke Države

Postoje određene razlike u dostupnosti registriranih tipičnih antipsihotika između hrvatskog i američkog tržišta dok su svi noviji atipični antipsihotici registrirani u Europskoj Uniji dostupni i u SAD-u, s dodatkom lumateperona, iloperidona i pimavanserina, a izuzetkom sertindola, sulpirida i amisulprida.

Tablica 3. FDA odobreni antipsihotici – INN^{20, 21}

TIPIČNI ANTIPSIHOTICI	ATIPičNI ANTIPSIHOTICI
• <i>pimozid</i> *	• <i>lumateperon</i> *
• <i>molindon</i> *	• <i>iloperidon</i> *
• <i>klorpromazin</i> *	• <i>pimavanserin</i> *
• <i>perfenazin</i> *	• <i>aripiprazol</i>
• <i>tioridazin</i> *	• <i>lurasidon</i>
• <i>tiotiksen</i> *	• <i>kvetiapin</i>
• <i>haloperidol</i>	• <i>kariprazin</i>
• <i>loksapin</i>	• <i>brekspiprazol</i>
• <i>flufenazin</i>	• <i>olanzapin</i>
	• <i>ziprasidon</i>

	<ul style="list-style-type: none"> • <i>asenapin</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>risperidon</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>paliperidon</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>klozapin</i>

*antipsihotici koji imaju FDA odobrenje, a nisu odobreni ni u Republici Hrvatskoj niti centraliziranim postupkom u Europskoj Uniji.

1.2.4. Pregled odobrenih indikacija antipsihotika

Generalno govoreći, antipsihotici su indicirani za liječenje shizofrenije i barem jedne faze BAP-a. Posljednjih godina neki antipsihotici dobili su odobrenje u indikacijama u kojima su prethodno primjenjivani *off-label*. Primjerice, FDA je odobrila primjenu risperidona i aripirazola za bihevioralne poteškoće povezane s poremećajima iz spektra autizma. Kombinacija olanzapina s fluoksetinom odobrena je za liječenje terapijski rezistentne depresije, a aripirazol i kvetiapin SR odobreni su kao dodatna terapija za MDD. Također, aripirazol je odobren za liječenje Touretteovog sindroma⁸.

Postoje određene sličnosti i razlike u odobrenim indikacijama antipsihotika na različitim tržištima. Kako bismo govorili o neodobrenima, uputno je najprije prikazati do sada odobrene indikacije dostupnih antipsihotika referirajući se na SPC i PI za pojedinih lijek (Tablica 4).

Tablica 4. Odobrene indikacije antipsihotika u Republici Hrvatskoj i Sjedinjenim Američkim Državama

Lijek	Indikacije (RH)	Indikacije (SAD)
<i>levomepromazin</i>	<ul style="list-style-type: none"> • akutni i kronični psihotični poremećaji (shizofrenija, kronične neshizofrenijske deluzije) • MDD (kombinacija s antidepresivima kratkotrajno 4-6 tjedana)²² 	/
<i>promazin</i>	<ul style="list-style-type: none"> • psihomotorni nemir (kratkotrajno) • agitacija i anksioznost u starijih osoba²³ 	/
<i>flufenazin</i>	<ul style="list-style-type: none"> • anksioznost, psihomotorni nemir, uzbuđenost, nasilno ili opasno 	<ul style="list-style-type: none"> • simptomi psihotičnih poremećaja²⁵

	<p>impulzivno ponašanje (kratkotrajno kao dodatna terapija)</p> <ul style="list-style-type: none"> • shizofrenija • druge psihoze (osobito paranoidne) • manija i hipomanija²⁴ 	
haloperidol	<p><u>odrasli</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • shizofrenija i shizoafektivni poremećaj • delirij (akutno) • BAP (manična epizoda) • akutna psihomotorna agitacija (kod psihotičnih poremećaja ili manične epizode BAP-a) • dugotrajna agresija i psihotični simptomi u Alzheimerovoj i vaskularnoj demenciji (kod neuspjeha nefarmakoloških mjera i s rizikom od ozljeđivanja) • poremećaj s tikovima npr. Touretteov sindrom (kod neuspjeha druge terapije) • Huntingtonova bolest (kod neuspjeha druge terapije) <p><u>djeca</u> (samo kod neuspjeha ili nepodnošenja druge terapije)</p> <ul style="list-style-type: none"> • shizofrenija (dob 13-17 godina) • dugotrajna agresija u oboljelih od autizma ili pervazivnih razvojnih poremećaja (dob 6-17 godina) • poremećaj s tikovima npr. Touretteov sindrom u pacijenata s teškim oštećenjem (dob 10-17 godina)²⁶ 	<p><u>odrasli</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • simptomi psihotičnih poremećaja • Touretteov sindrom <p><u>djeca</u> (starija od 3 godine)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Touretteov sindrom • poremećaj u ponašanju – agresivna i eksplozivna hiperekscitabilnost (kod neuspjeha psihoterapije i druge terapije osim antipsihotika) • kratkoročno kod hiperaktivne djece s prekomjernom motoričkom aktivnošću udružene s nekim ili svim simptomima poremećaja ponašanja: impulzivnost, neodržana pažnja, agresivnost, nestabilno raspoloženje, niska razina tolerancije na frustraciju (kod neuspjeha psihoterapije i druge terapije osim antipsihotika)²⁷
loksapin	<ul style="list-style-type: none"> • brza kontrola agitacije u shizofreniji ili BAP-u¹⁹ 	<ul style="list-style-type: none"> • akutna agitacija u shizofreniji ili BAP-u²⁸
pimozid	/	<ul style="list-style-type: none"> • Touretteov sindrom (odrasli i djeca starija od 12 godina) – motorički i zvučni tikovi (kad su ograničavajući za pacijenta i ako nema odgovora na standardnu terapiju)²⁹
molindon	/	<ul style="list-style-type: none"> • shizofrenija³⁰
klorpromazin	/	<ul style="list-style-type: none"> • simptomi psihotičnih poremećaja • shizofrenija • mučnina i povraćanje • opuštanje prije operacijskog zahvata • akutna intermitentna porfirija • manija u BAP-u • dugotrajna šćucavica

		<p><u>djeca</u> (dob 1-12 godina)</p> <ul style="list-style-type: none"> • poremećaj u ponašanju – agresivna i eksplozivna hiperekscitabilnost • kratkoročno kod hiperaktivne djece s pretjeranom motoričkom aktivnošću udruženom s nekim ili svim simptomima poremećaja ponašanja: impulzivnost, neodržana pažnja, agresivnost, nestabilno raspoloženje, niska razina tolerancije na frustraciju³¹
tioridazin	/	<ul style="list-style-type: none"> • shizofrenija (samo kod terapijskog neuspjeha s najmanje 2 druga antipsihotika)³²
trifluoperazin	/	<ul style="list-style-type: none"> • shizofrenija • GAP³³
tiotiksen	/	<ul style="list-style-type: none"> • shizofrenija (odrasli i djeca starija od 12 godina)³⁴
ziprasidon	<ul style="list-style-type: none"> • shizofrenija • BAP – manične ili depresivne epizode u odraslih i djece (dob 10-17 godina)³⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> • shizofrenija • BAP – akutna manična ili mješovita epizode • BAP – dodatna terapija održavanja uz litij ili valproat³⁶
sertindol	<ul style="list-style-type: none"> • shizofrenija (kod terapijskog neuspjeha s najmanje jednim antipsihotikom)³⁷ 	/
sulpirid	<ul style="list-style-type: none"> • shizofrenija (odrasli i adolescenti stariji od 14 godina)³⁸ 	/
amisulprid	<ul style="list-style-type: none"> • shizofrenija (pozitivni i negativni simptomi uključujući prevladavajuće negativne simptome)³⁹ 	/
lurasidon	<ul style="list-style-type: none"> • shizofrenija (odrasli i adolescenti stariji od 13 godina)⁴⁰ 	<ul style="list-style-type: none"> • shizofrenija (odrasli i adolescenti stariji od 13 godina) • BAP – depresija (monoterapija kod odraslih i djece u dobi 10-17 godina) • BAP – depresija (dodatna terapija uz litij ili valproat kod odraslih)⁴¹
klozapin	<ul style="list-style-type: none"> • shizofrenija rezistentna na terapiju ili kod razvoja teških neuroloških nuspojava na druge antipsihotike 	<ul style="list-style-type: none"> • shizofrenija rezistentna na terapiju • visoki rizik za ponovljeno suicidalno ponašanje u

	<ul style="list-style-type: none"> psihoza kod Parkinsonove bolesti (kod neuspjeha standardne terapije)⁴² 	<p>shizofreniji i shizoafektivnom poremećaju⁴³</p>
<i>olanzapin</i>	<ul style="list-style-type: none"> shizofrenija BAP – manična epizoda (liječenje i prevencija relapsa)⁴⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> Shizofrenija (odrasli i djeca starija od 13 godina) BAP – manična epizoda (odrasli i djeca starija od 10 godina) ili mješovita epizoda (monoterapija ili dodatna terapija uz litij ili valproat) MDD (kombinacija olanzapin + fluoksetin)⁴⁵
<i>kvetiapin</i>	<ul style="list-style-type: none"> shizofrenija BAP – manična epizoda, velika depresivna epizoda, prevencija relapsa⁴⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> Shizofrenija (odrasli i djeca starija od 13 godina) BAP (odrasli i djeca starija od 10 godina)⁴⁷
<i>kvetiapin SR</i>	<ul style="list-style-type: none"> MDD (dodatna terapija uz antidepresiv)⁴⁸ 	<ul style="list-style-type: none"> shizofrenija BAP – manična ili mješovita epizoda (monoterapija ili dodatna terapija uz litij ili valproat) MDD (dodatna terapija uz antidepresiv)⁴⁹
<i>asenapin</i>	<ul style="list-style-type: none"> BAP – umjerena do teška manična epizoda u odraslih⁵⁰ 	<ul style="list-style-type: none"> shizofrenija BAP – manična ili mješovita epizoda u odraslih i djece u dobi 10-17 godina (monoterapija) BAP – manična ili mješovita epizoda u odraslih (dodatna terapija uz litij ili valproat) BAP – monoterapija održavanja u odraslih⁵¹
<i>risperidon</i>	<ul style="list-style-type: none"> shizofrenija BAP – manična epizoda perzistentna agresija kod Alzheimerove demencije (kratkotrajno do 6 tjedana, kada nema odgovora na nefarmakološke metode i postoji rizik od ozljeđivanja) perzistentna agresija kod djece starije od 5 godina i adolescenata s poremećajem ponašanja i ispodprosječnom intelektualnom funkcijom ili mentalnom retardacijom (kratkotrajno)⁵² 	<ul style="list-style-type: none"> shizofrenija (odrasli i adolescenti u dobi 13-17 godina) BAP – manična ili mješovita epizoda (monoterapija kod odraslih i djece u dobi 10-17 godina) BAP – manična ili mješovita epizoda (dodatna terapija kod odraslih uz litij ili valproat) razdražljivost povezana s poremećajem iz spektra autizma kod djece starije od 5 godina⁵³
<i>paliperidon</i>	<ul style="list-style-type: none"> shizofrenija (odrasli i adolescenti u dobi od 15 i više godina) shizoafektivni poremećaj (odrasli)⁵⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> shizofrenija (odrasli i djeca starija od 12 godina) shizoafektivni poremećaj (monoterapija kod odraslih i adolescenata, dodatna terapija uz stabilizator raspoloženja ili antidepresiv kod odraslih)⁵⁵
<i>aripiprazol</i>	<ul style="list-style-type: none"> shizofrenija (odrasli i adolescenti u dobi od 15 i više godina) BAP – manična epizoda i prevencija relapsa (odrasli) 	<ul style="list-style-type: none"> shizofrenija (odrasli i djeca starija od 13 godina)

	<ul style="list-style-type: none"> • BAP – manična epizoda (adolescenti u dobi od 13 i više godina, najdulje tijekom 12 tjedana)⁵⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> • BAP – manična epizoda (odrasli i djeca starija od 10 godina) • BAP mješovita epizoda (akutno) • MDD (dodatna terapija) • iritabilnost povezana s autističnim poremećajem (odrasli i djeca starija od 6 godina) • Touretteov sindrom (djeca 6-18 godina)⁵⁷
<i>brekspiprazol</i>	<ul style="list-style-type: none"> • shizofrenija¹⁸ 	<ul style="list-style-type: none"> • MDD (dodatna terapija) • shizofrenija (odrasli i djeca starija od 13 godina)⁵⁸
<i>kariprazin</i>	<ul style="list-style-type: none"> • shizofrenija¹⁷ 	<ul style="list-style-type: none"> • shizofrenija • BAP – manična ili mješovita epizoda (akutno) • BAP – depresivna epizoda⁵⁹
<i>lumateperon</i>	/	<ul style="list-style-type: none"> • shizofrenija • BAP – depresivna epizoda (monoterapija ili dodatna terapija uz litij ili valproat)⁶⁰
<i>iloperidon</i>	/	<ul style="list-style-type: none"> • shizofrenija⁶¹
<i>pimavanserin</i>	/	<ul style="list-style-type: none"> • halucinacije i deluzije povezane s psihozom u Parkinsonovoj bolesti⁶²

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Off-label primjena antipsihotika uobičajena je u kliničkoj praksi. Unatoč postojanju mogućeg opravdanog razloga za izbor ovog terapijskog smjera, zabrinjava oskudan broj i kvaliteta dokaza o učinkovitosti te utvrđeni rizici *off-label* primjene. Cilj ovog rada je pregledno opisati primjenu antipsihotika u neodobrenim indikacijama s aspekta prevalencije, razine dokaza o učinkovitosti u pojedinim indikacijama, rizicima primjene u općoj populaciji te osobitostima primjene u djece i starijih osoba.

3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

Pri izradi ovog rada napravljen je sustavni i retrospektivni pregled znanstvene i stručne literature. Korišteni su relevantni terapijski priručnici, suvremene i važeće terapijske smjernice Američkog psihijatrijskog udruženja (engl. *American Psychiatric Association*, APA) i Nacionalnog instituta za zdravlje i kliničku izvrsnost (engl. *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE), baze lijekova (HALMED, EMA, DailyMed), publikacije stručnih udruga i institucija te drugi raspoloživi izvori. Ključne riječi za pretraživanje baze podataka PubMed uključivale su sljedeće pojmove: antipsihotici, djeca, neodobrena primjena, odrasli, starije osobe (antipsychotics, children, off-label use, adults, elderly). Dodatni kriteriji za odabir literature bili su period od posljednjih 10 godina, sustavni pregled, metaanaliza, randomizirana placebo kontrolirana studija.

3.1. Prevalencija *off-label* primjene antipsihotika

U usporedbi s drugim psihotropnim lijekovima, antipsihotici kao skupina bilježe najvišu stopu prevalencije *off-label* primjene koja je relativno konzistentna među različitim autorima te iznosi 60,7 %⁶³, 63,2 %⁸ i 69 %⁶⁴. Prema sustavnom preglednom radu Carton i sur. stope prevalencije *off-label* primjene antipsihotika variraju među populacijama odraslih (40-75 %), djece (36-93,2 %) i starijih osoba (22-86 %). Isti autori navode da se kod odraslih osoba SGA češće primjenjuju *off-label* (19,5-61 %) nego FGA (15 %) s tim da je najčešće *off-label* primijenjen kvetiapin, a najmanje klozapin. Najčešće *off-label* indikacije uključuju depresiju, anksioznost i nesanicu. Ostale identificirane *off-label* indikacije u odraslih osoba su agitacija, granični poremećaj ličnosti, OKP, PTSP i poremećaj zlouporabe sredstava ovisnosti⁷. Wang i sur. su presječnom studijom pokazali da su najčešće *off-label* primijenjeni olanzapin (29 %), kvetiapin (20 %) i risperidon (6,8 %). Značajno je češća bila *off-label* primjena SGA (97,6 %)

u odnosu na FGA (2,4 %). Ista studija navodi indikacije s najvišom prevalencijom *off-label* primjene antipsihotika: disocijativni (konverzivni) poremećaji (89,9 %), organski mentalni poremećaji (81,7 %), demencija (79 %), OKP (77,8 %), mentalni poremećaji uzrokovani uporabom psihoaktivnih tvari (75,3 %), bihevioralni i emocionalni poremećaji s početkom u djetinjstvu i adolescenciji (71,4 %), somatoformni poremećaji (63,2 %), velika depresivna epizoda (53,7 %), anksiozni poremećaj (38,8%) i nesаница (25%).

Za MDD 3 najčešće *off-label* primijenjena antipsihotika su olanzapin (23,8 %), kvetiapin (19,9 %) i aripiprazol (5,9 %). Anksiozni poremećaji najčešće su liječeni kvetiapienom (17,4 %) i olanzapinom (15,7 %). Preko polovice pacijenata s OKP-om dobivalo je aripiprazol (55,6 %). Olanzapin je često korišten u liječenju pacijenata s disocijativnim (konverzivnim) poremećajem (55,6 %), organskim mentalnim poremećajima (44,1 %) i somatoformnim poremećajem (42,1 %). Aripiprazol je najčešće korišten kod bihevioralnih i emocionalnih poremećaja s početkom u djetinjstvu i adolescenciji (42,9 %)⁸. Granični poremećaj ličnosti, prema velikoj presječnoj studiji na 2195 pacijenata, najčešće je liječen kvetiapienom i to kod 22 % pacijenata⁶⁵.

Velikom kohortnom studijom na 47 724 ispitanika kojima je na razini primarne zdravstvene zaštite propisan antipsihotik, Marston i sur. su u kontekstu *off-label* primjene pokazali da su FGA u manje od 50 % slučajeva propisani za indikaciju shizofrenije ili BAP-a, konkretno haloperidol u 27 % slučajeva, a klorpromazin u 35 % slučajeva. Kod SGA udio indikacija koje nisu shizofrenija ili BAP varira: 36 % za kvetiapin, 46 % za risperidon i 62 % za olanzapin. Ostale indikacije uključivale su anksioznost, depresiju, demenciju, poremećaje osobnosti i poremećaje spavanja. Primjerice risperidon je u 14 % slučajeva propisan za indikaciju anksioznosti, 22 % za depresiju, 12 % za demenciju, 11% za poremećaj spavanja i 4 % za poremećaje osobnosti. Gotovo jedna trećina pacijenata na haloperidolu imala je indikaciju demencije dok je kod SGA najviše iste indikacije bilo zabilježeno kod kvetiapina

(26 %). Istim istraživanjem navodi se da u 6 do 17 % slučajeva indikacija u kojoj je propisan antipsihotik nije uopće pripadala domeni mentalnog zdravlja⁶⁶.

Presječnom studijom Bastakija i sur. na 9 349 ispitanika utvrđena je *off-label* primjena antipsihotika u domeni mentalnog zdravlja u 56 % slučajeva i to najviše u indikacijama anksioznosti i depresije. Neodobrena primjena antipsihotika izvan domene mentalnog zdravlja opažena je u 89 % slučajeva, najčešće za liječenje benigne paroksizmalne položajne vrtoglavice, sindroma iritabilnog kolona, migrene ili kronične boli⁶⁴.

U djece je *off-label* primjena obiju generacija antipsihotika porasla 3,8 puta u razdoblju od 1996. do 2011. godine. Najviši porast bilježi se u muških adolescenata. Najčešće je *off-label* primijenjen risperidon, s recentnim porastom za aripiprazol. Među FGA najčešće je *off-label* primijenjen haloperidol⁷. Chen i sur. su retrospektivnom studijom pokazali pad prevalencije *off-label* primjene antipsihotika sa 67 % na 60 % u razdoblju od 2013. do 2016. godine. Ova opća stopa sukladna je pojedinačnim stopama za stariju djecu (10-17 godina) dok je kod mlađe djece (5-9 godina) prevalencija *off-label* primjene značajno viša i iznosi 82,5 %⁶⁷. Najčešća zabilježena *off-label* indikacija je ADHD^{7, 67}.

U starijih osoba antipsihotici se više primjenjuju *off-label* kod pacijenata smještenih u institucije nego kod smještenih na kućnu njegu. Najčešće indikacije uključuju demenciju, bihevioralne probleme, depresiju i nesanicu⁷. Bakouni i sur. su presječnim istraživanjem na velikom broju od 4 108 ispitanika starije životne dobi smještenih na kućnu njegu pokazali ukupnu stopu prevalencije *off-label* primjene antipsihotika od 78 %. Među ukupno propisanim antipsihoticima 73 % je SGA u odnosu na 28 % FGA. Prevalencija *off-label* primjene kod SGA iznosi 74 % dok kod FGA iznosi čak 89,2 %⁶⁸. Od 2003. godine ukupan broj SGA propisanih starijim osobama je u padu osim kvetiapina čije propisivanje raste⁷. Najčešće su *off-label* primjenjivani kvetiapin, olanzapin, risperidon i proklorperazin⁶⁸.

3.2. *Off-label* primjena antipsihotika u terapijskim smjernicama

Pretragom trenutno važećih i relevantnih terapijskih smjernica za liječenje psihijatrijskih poremećaja (APA, NICE) *off-label* primjena antipsihotika navodi se u liječenju PTSP-a i akutne reakcije na stres, graničnog poremećaja ličnosti, terapijski rezistentne depresije, delirija, poremećaja hranjenja, OKP-a, paničnog poremećaja, uporabe sredstava ovisnosti i demencije.

PTSP i akutna reakcija na stres

SGA (olanzapin, kvetiapin i risperidon) mogu biti korisni kao dodatna terapija u pacijenata u kojih prva linija terapije nije učinkovita^{69, 70}.

Granični poremećaj ličnosti

Za simptome afektivne disregulacije niska doza antipsihotika primjenjuje se kao dodatna terapija kod pacijenata s izraženim simptomima u svrhu bržeg odgovora na terapiju i poboljšanja simptoma afekta, nakon neuspjeha s 2 različita lijeka iz prve terapijske linije, a osobito kod izraženih simptoma bijesa.

Za kontrolu simptoma impulzivnog ponašanja niske doze antipsihotika mogu se koristiti u drugoj liniji liječenja kao dodatna terapija u pacijenata sa simptomima koji ozbiljnije ugrožavaju njihovu sigurnost uz prilagodbu doze ili zamjenu lijeka iz prve terapijske linije. Također, antipsihotici, uvođenje novog ili zamjena postojećeg, u standardnim dozama su posljednja linija terapije.

Za kognitivno-perceptivne simptome niske doze antipsihotika (perfenazin, olanzapin, risperidon) su prva linija terapije. Prema predloženom terapijskom algoritmu, povećanje doze antipsihotika je druga terapijska linija, a posljednja, u pacijenata s manje afektivnih simptoma, jest zamjena jednog antipsihotika drugim, uključujući i klozapin⁷¹.

Novija verzija smjernica navedenom dodaje rezultate randomiziranih kontroliranih ispitivanja koja pokazuju da olanzapin u usporedbi s placeboom dovodi do poboljšanja u općem funkcioniranju, kao i da kombinacija olanzapina s fluoksetinom dovodi do klinički značajnog poboljšanja simptoma depresije i impulzivne agresije u pacijenata s graničnim poremećajem ličnosti⁷².

Terapijski rezistentna depresija

SGA mogu povećati stope odgovora ili remisije depresivnih simptoma u pacijenata kod kojih postoji terapijski neuspjeh s barem 2 lijeka iz prve linije čak i u odsustvu psihotičnih simptoma. Niske doze antipsihotika se klinički češće upotrebljavaju upravo kao dodatna terapija u liječenju depresije, a ne za liječenje psihoze. Potrebno je procijeniti prihvatljivost rizika od debljanja i metaboličkih nuspojava prilikom odabira ove vrste dodatne terapije. Nejasno je koliko bi dugo trebalo provoditi terapiju ovom kombinacijom u slučaju da ista pokazuje učinak⁷³.

Delirij

SGA (risperidon, olanzapin, kvetiapin i ziprasidon) se sve više koriste zbog boljeg profila nuspojava u odnosu na prvu i odobrenu liniju terapije, haloperidol, iako smjernice navode da dokazi o učinkovitosti primjene istih uključuju samo prikaze slučaja i otvorene studije dok randomizirana kontrolirana ispitivanja nisu provedena^{74, 75}.

Poremećaji hranjenja

Za liječenje anoreksije nervoze smjernice navode SGA za pacijente sa značajnim simptomima u vidu otpora prema povećanju tjelesne težine, opsesivnih misli i negiranja koje graniči s deluzijom. Ograničen je broj dokaza iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja te je naglašena potreba praćenja nuspojava⁷⁶. Novija verzija istih smjernica navodi rezultate randomiziranih kontroliranih ispitivanja koja pokazuju da olanzapin ima ograničen pozitivan

učinak na povećanje tjelesne težine, ali najviši među ostalim SGA. Osim toga, pokazano je da olanzapin može smanjiti simptome opsesije, uz povećanje tjelesne težine, ali i uz metaboličke nuspojave u vidu povećanja plazmatskih koncentracija glukoze, inzulina, TSH i prolaktina. Za risperidon nije pokazana razlika u povećanju tjelesne težine u odnosu na placebo⁷⁷.

Opsesivno-kompulzivni poremećaj

Smjernice ne preporučuju antipsihotike u monoterapiji. U slučaju nezadovoljavajućeg odgovora na prvu liniju terapije (SSRI) uvode se kao dodatna terapija^{78,79}. Haloperidol, risperidon, olanzapin i kvetiapin u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima bilježe stopu odgovora na terapiju 40-55 % kroz 4-6 tjedana liječenja⁷⁸. Novija verzija smjernica naglašava upitnu učinkovitost kvetiapina, miješane dokaze o učinku risperidona te korist od ovih dvaju lijekova navodi samo za mali broj pacijenata s OKP-om rezistentnim na terapiju, ali navodi aripiprazol kao potencijalno učinkovitu dodatnu terapiju⁸⁰.

Panični poremećaj

SGA se navode, između ostalih terapijskih skupina, kao posljednja linija terapije budući da su dokazi ograničeni⁸¹.

Uporaba sredstava ovisnosti

Generalno smjernice preporučuju antipsihotike u pacijenata s poremećajem uporabe sredstava ovisnosti, ali samo ako su indicirani za konkomitantni psihijatrijski poremećaj. U liječenju ovisnosti o alkoholu dodatna terapija antipsihotikom preporučuje se kratkoročno kod delirija ili psihoze u periodu ustezanja. Također, može se razmotriti primjena antipsihotika tijekom ili nakon prekida dugotrajne uporabe alkohola za simptome alkoholne halucinoze⁸².

Demencija

Za liječenje nekognitivnih simptoma demencije kao što su agitacija, agresija, distres i psihoza, NICE smjernice preporučuju antipsihotike nakon što su iscrpljene nefarmakološke metode (npr. psihosocijalna intervencija ili promjena okoline) u pacijenata s rizikom od ozljeđivanja ili u pacijenata koji pate od agitacije, halucinacija ili deluzija koje im uzrokuju značajan distres. Uputno je koristiti najnižu djelotvornu dozu, što kraći vremenski period i procjenjivati opravdanost primjene svakih 6 tjedana⁸³.

3.3. Razina dokaza o učinkovitosti i sigurnosti *off-label* primjene

antipsihotika u pojedinim indikacijama

Američka Agencija za istraživanje i kvalitetu zdravstvene skrbi (engl. *Agency for Healthcare Research and Quality*, AHRQ) izdala je sustavni pregled komparativne učinkovitosti primjene atipičnih antipsihotika u *off-label* indikacijama koji je sveobuhvatno i najcitiranije istraživanje o ovoj problematici. U ovom radu kao ishodišna točka korištene su dvije posljednje verzije dokumenta te je istraživanje prošireno na period od sljedećih 10 godina. Verzija iz 2006. godine kao najčešće *off-label* indikacije navodi: depresiju, OKP, PTSP, poremećaje osobnosti, Touretteov sindrom, autizam i agitaciju u demenciji. Zaključuje se kako ne postoji zadovoljavajuća razina dokaza za primjenu niti u jednoj navedenoj indikaciji.

2011. godine izdana je nova verzija sustavnog pregleda s najčešćim *off-label* indikacijama: anksioznost, ADHD, bihevioralni simptomi demencije i značajna agitacija kod starijih osoba, velika depresivna epizoda, poremećaji hranjenja, nesаница, OKP, PTSP, poremećaj osobnosti, zloupotreba sredstava ovisnosti i Touretteov sindrom. Saznanja iz ove verzije sažeta su u sljedeće zaključke: postoji mala, ali statistički značajna korist primjene olanzapina, aripiprazola i risperidona za bihevioralne simptome u starijih pacijenata s demencijom; kvetiapin je učinkovitiji u odnosu na placebo za GAP; pacijenti s OKP-om mogu imati koristi

od risperidona. Atipični antipsihotici nisu učinkoviti u liječenju poremećaja hranjenja ili poremećaja osobnosti. Ne postoji dovoljno dokaza o učinku za primjenu kod zlouporabe droga, a podaci su nekonzistentni za liječenje nesanice⁸⁴.

Iz rezultata ovih dviju verzija sustavnog pregleda kroz petogodišnje razdoblje vidljivo je širenje *off-label* indikacijskog područja za antipsihotike. Unatoč pokazanim zadovoljavajućim dokazima za neke *off-label* indikacije ostaje činjenica da za većinu nemamo dokaza o koristi primjene ili takvi dokazi nisu dovoljno značajni, a za neke *off-label* indikacije postoje dokazi o neučinkovitosti primjene antipsihotika.

3.3.1. Demencija

Sustavnim pregledom AHRQ pokazana je visoka razina dokaza o učinkovitosti aripiprazola, olanzapina i risperidona u liječenju bihevioralnih simptoma demencije⁸⁴. Yunusa i sur. iz metaanalize zaključuju kako najbolji učinak na bihevioralne i psihološke simptome demencije u usporedbi s placeboom pokazuje aripiprazol, a zatim kvetiapin i risperidon. Risperidon i olanzapin u usporedbi s placeboom imaju veći rizik od cerebrovaskularnih nuspojava. Najbolji omjer koristi i rizika mogao bi imati aripiprazol, a najlošiji olanzapin. Budući da razlike nisu statistički značajne, zaključno smatraju kako nije moguće identificirati optimalan antipsihotik u tretiranju ove indikacije te sugeriraju individualan pristup pacijentu⁸⁵. Kongpakwattana i sur. sustavnim pregledom s metaanalizom zaključuju kako je risperidon statistički značajno učinkovitiji za simptome agitacije u demenciji u odnosu na placebo⁸⁶. Huang i sur. su sustavnim pregledom s metaanalizom kao učinkovite u liječenju psihotičnih simptoma u okviru demencije identificirali aripiprazol i risperidon s tim da je aripiprazol pokazao bolju podnošljivost. Kvaliteta dokaza iz analiziranih studija karakterizirana je kao niska i vrlo niska⁸⁷.

3.3.2. Velika depresivna epizoda

Sustavnim pregledom AHRQ pokazana je umjerena razina dokaza o učinkovitosti aripiprazola, kvetiapina i risperidona kao dodatne terapije uz SSRI/SNRI u liječenju velike depresivne epizode dok bi olanzapin i ziprasidon mogli biti učinkoviti za istu indikaciju s niskom razinom dokaza.

U monoterapiji velike depresivne epizode olanzapin nije učinkovit dok kvetiapin pokazuje učinak, oboje s umjerenom razinom dokaza⁸⁴.

Zhou i sur. sustavnim pregledom s metaanalizom zaključuju kako su svi atipični antipsihotici u standardnim dozama podjednako učinkoviti u reduciranju depresivnih simptoma kod pacijenata s terapijski rezistentnom depresijom. Kod svih atipičnih antipsihotika, izuzev risperidona, prekid terapije izazvan nuspojavama bio je češći u odnosu na placebo. Kvaliteta života pacijenata bila je u usporedbi s placeboom viša za standardne doze risperidona i kvetiapina dok je standardna doza risperidona bila uspješnija od kvetiapina u dozi 250-350 mg dnevno⁸⁸. Nuñez i sur. sustavnim pregledom s metaanalizom analiziraju strategije dodatne terapije kod terapijski rezistentne MDD i nalaze značajnije stope odgovora na terapiju u odnosu na placebo za aripiprazol, brekspiprazol, kvetiapin, olanzapin (+ fluoksetin) i kariprazin. Stopa remisije u odnosu na placebo značajna je za aripiprazol, brekspiprazol, risperidon, kvetiapin i olanzapin (+ fluoksetin). Stopa prekida terapije u usporedbi s placeboom značajnija je za ziprasidon i kariprazin. Ukupno autori u ovoj indikaciji daju prednost FDA odobrenim atipičnim antipsihoticima: aripiprazolu, brekspiprazolu, kvetiapinu i olanzapinu (+ fluoksetin)⁸⁹. Carter i sur. sustavnim pregledom s metaanalizom navode vrlo heterogene rezultate o učinkovitosti atipičnih antipsihotika u ovoj indikaciji, čak i za aripiprazol koji bi prema autorima mogao biti najučinkovitiji unutar ove skupine lijekova⁹⁰.

3.3.3. Opsesivno-kompulzivni poremećaj

U pacijenata sa simptomima OKP-a refraktornima na terapiju SSRI, risperidon je učinkovit kao dodatna terapija s umjerenom razinom dokaza dok bi olanzapin mogao biti učinkovit s niskom razinom dokaza. Kvetiapin je učinkovitiji od ziprasidona i klomipramina kao dodatna terapija uz SSRI u ovoj indikaciji prema AHRQ sustavnom pregledu.

Kvetiapin i risperidon su potencijalno učinkoviti kao dodatna terapija uz citalopram o čemu postoji niska ili vrlo niska razina dokaza⁸⁴.

Veale i sur. su sustavnim pregledom s metaanalizom zaključili kako postoji niska razina dokaza o korisnosti kratkoročne primjene niskih doza aripiprazola i risperidona kao dodatne terapije u pacijenata koji ne odgovaraju na SSRI ili kognitivno-bihevioralnu terapiju te se učinak mora procijeniti nakon 4 tjedna primjene. Kvetiapin i olanzapin nisu učinkoviti u ovoj indikaciji⁹¹. Albert i sur. sustavnim pregledom učinkovitih dodatnih terapijskih strategija u ovoj indikaciji među antipsihoticima pronalaze aripiprazol i risperidon⁹². Zhou i sur. sustavnim pregledom s metaanalizom kao učinkovite u liječenju OKP-a rezistentnog na SSRI navode antipsihotike kao skupinu, aripiprazol, olanzapin, risperidon i kvetiapin. Zbog velike heterogenosti uključenih studija nije moguće utvrditi što bi među navedenim predstavljalo prvi izbor⁹³. Isti autor sa suradnicima sljedećom mrežnom metaanalizom uspoređuje učinkovitost i podnošljivost antipsihotika u liječenju terapijski rezistentnog OKP-a te zaključuju kako nema statistički značajne razlike u učinkovitosti pojedinih antipsihotika. U grupi pacijenata bez komorbiditeta tikova u usporedbi s placebo svi su antipsihotici, osim paliperidona, bili superiorni dok u grupi pacijenata s komorbiditetom tikova niti jedan antipsihotik nije bio učinkovitiji od placeba. Podnošljivost kvetiapina i paliperidona bila je značajno lošija u odnosu na placebo⁹⁴.

3.3.4. Posttraumatski stresni poremećaj

Postoji umjerena razina dokaza o učinku risperidona kao dodatne terapije u reduciranju simptoma PTSP-a povezanih sa sudjelovanjem u ratu prema AHRQ sustavnom pregledu⁸⁴. Hoskins i sur. su sustavnim pregledom s metaanalizom zaključili kako postoje dokazi male statističke značajnosti za kvetiapin u monoterapiji i risperidon kao dodatne terapije uz SSRI za smanjenje težine simptoma PTSP-a⁹⁵. Hamner i sur. randomiziranom dvostruko slijepom placebo kontroliranom studijom nisu našli razlike između ziprasidona i placeba u smislu učinkovitosti i sigurnosti primjene⁹⁶. Britnell i sur. su sustavnim pregledom literature utvrdili učinkovitost aripiprazola u početnoj dozi 2-15 mg s titracijom doze 2-30 mg u monoterapiji i dodatnoj terapiji PTSP-a međutim naglašavaju potrebu za dodatnim randomiziranim kontroliranim ispitivanjima⁹⁷. Villarreal i sur. su randomiziranom placebo kontroliranom dvostruko slijepom studijom pokazali učinkovitost kvetiapina u dnevnoj dozi 50-800 mg (prosjeck 258 mg) za simptome PTSP-a⁹⁸. Carey i sur. su randomiziranom dvostruko slijepom placebo kontroliranom studijom na 28 ispitanika pokazali učinkovitost monoterapije olanzapinom u ovoj indikaciji. Zabilježen je značajan porast tjelesne težine (6-10 kg) u 6 od 14 pacijenata iz grupe koja je primala lijek. Zaključno autori ističu potrebu za istraživanjima na većem broju ispitanika⁹⁹.

3.3.5. Granični poremećaj ličnosti

Aripiprazol je pokazao nisku razinu dokaza o učinkovitosti u ovoj indikaciji. Rezultati za olanzapin su miješani, a kvetiapin ima vrlo nisku razinu dokaza o učinkovitosti. Također ziprasidon nije pokazao učinak niti u jednom istraživanju uključenom u ovaj sustavni pregled⁸⁴. Preglednim radom Wasylshena i Williamsa analizom prikaza slučajeva i studija otvorenog tipa utvrđena je potencijalna korist srednje dnevne doze klozapina od 43 do 421 mg u individualnim slučajevima graničnog poremećaja ličnosti u kontroliranju samoozljeđivanja ili agresije prema drugima i to najviše u prvih 6 mjeseci liječenja. Postoji

nekoliko dvostruko slijepih placebo kontroliranih studija o učinku srednje dnevne doze olanzapina od 4,46 do 8,83 mg na simptome graničnog poremećaja ličnosti s najviše zabilježenih poboljšanja u simptomima depresije i bijesa /neprijateljstva/ agresivnosti. Osim toga, moguće je da olanzapin umanjuje simptome anksioznosti i paranoje/ psihotičnosti. Iako je olanzapin najistraženiji SGA u ovoj indikaciji sa studijama najviše razine dokaza, moguće je naći diskrepanciju u rezultatima po pitanju učinkovitosti olanzapina u kontroliranju ranije navedenih simptoma u odnosu na placebo, zbog čega je dokaze o učinkovitosti potrebno uzeti s rezervom. Kvetiapin je u jednoj dvostruko slijepoj placebo kontroliranoj studiji pokazao mjerljivo smanjenje simptoma za dozu 150 mg i 300 mg SR oblika lijeka s tim da je u skupini koja je primala nižu dozu zabilježeno manje nuspojava. Istraživanja otvorenog tipa sa srednjom dnevnom dozom kvetiapina od 241 do 540 mg ukazuju na moguće značajno poboljšanje simptoma agresije/neprijateljstva, anksioznosti i depresije. Dvojbeni su dokazi o učinkovitosti kvetiapina u kontroliranju impulzivnosti u okviru graničnog poremećaja ličnosti. Generalno, dokazi za kvetiapin su ograničeni zbog nedostatka studija s većim brojem ispitanika. Risperidon je prema studijama otvorenog tipa na malom broju ispitanika u srednjoj dnevnoj dozi 3,27 mg učinkovit u kontroliranju brojnih simptoma graničnog poremećaja ličnosti. Konkretno uočeno je statistički značajno smanjenje neprijateljstva i sumnjičavosti za 30 %, depresije za 18 % i manjka energije za 15 %. Slični rezultati zabilježeni su u kontroliranju depresije i anksioznosti. Aripiprazol je u dvostruko slijepoj placebo kontroliranoj studiji u dnevnoj dozi 15 mg kroz 8 tjedana pokazao značajno smanjenje simptoma, osobito opsesivne kompulzivnosti, depresije, anksioznosti, agresije, socijalnog povlačenja, paranoje i psihotičnih simptoma. Dvije studije praćenja pokazale su kontinuitet poboljšanja za aripiprazol u odnosu na placebo te kao dodatna terapija uz sertralin. Unatoč ranijim studijama koje su ukazivale na preliminarnu korist ziprasidona ista nije potvrđena u dvostruko slijepoj placebo kontroliranoj studiji procjene učinka srednje dnevne doze 84,1

mg. Asenapin je studijom otvorenog tipa pokazao učinak srednje dnevne doze 9,2 mg kao dodatne terapije uz postojeće psihotropne lijekove tijekom 8 tjedana liječenja na simptome impulzivnosti, afektivne nestabilnosti i osjećaja praznine dok nije bio učinkovit kod depresivnih simptoma⁶⁵. Sustavnim pregledom s metaanalizom Gartlehner i sur. zaključuju kako SGA imaju malo utjecaja na poboljšanje specifičnih simptoma graničnog poremećaja ličnosti, ali doprinose poboljšanju općih psihijatrijskih simptoma. Dokazi dobiveni postojećim istraživanjima većinom su niske razine¹⁰⁰.

3.3.6. Touretteov sindrom

Risperidon ima nisku razinu dokaza o učinkovitosti, ali je barem jednako učinkovit kao pimozid ili klonidin⁸⁴. Besag i sur. su sustavnim pregledom proučavali kvalitetu dokaza o učinkovitosti postojeće terapije Touretteovog sindroma te je aripiprazol pokazao stopu odgovora 88,6 %, a risperidon 62,5 %. Uključen je mali broj studija, koje su uglavnom loše kvalitete i provedene u kratkom periodu. Antipsihotici su učinkovitiji od ostale terapije, ali se lošije podnose. Premalo je dokaza na temelju kojih bi bilo moguće zaključiti o razlikama u stopama odgovora među odraslima i djecom¹⁰¹. Slične rezultate bilježi sustavni pregled Pringsheim i sur. te kao učinkovite u smanjenju tikova s umjerenom razinom dokaza navode risperidon i aripiprazol. Za ziprasidon postoji niska razina dokaza o učinkovitosti u ovoj indikaciji¹⁰². Hollis i sur. sustavnim pregledom o učinkovitosti pojedinih terapijskih opcija za smanjivanje tikova u djece i adolescenata kao kratkoročno učinkovite i s povoljnim omjerom koristi i rizika među antipsihoticima navode risperidon i aripiprazol. Mali broj i slabija kvaliteta uključenih studija umanjuju kvalitetu dokaza¹⁰³.

3.3.7. Generalizirani anksiozni poremećaj

Kvetiapin ima dokaz o učinkovitosti umjerene razine u liječenju GAP-a⁸⁴. Maneeton i sur. sustavnim pregledom s metaanalizom zaključuju kako je kvetiapin SR u dnevnoj dozi 50-150

mg učinkovit u odnosu na placebo u odraslih pacijenata s GAP-om. Stopa odgovora i remisije usporediva je s onima koje postižu SSRI¹⁰⁴. Mrežna metaanaliza Chena i sur. nije pokazala bolji učinak antipsihotika u odnosu na placebo u ovoj indikaciji¹⁰⁵. Preglednim radom Hershenberga i sur. zaključeno je da su antipsihotici kao skupina učinkoviti u smanjenju simptoma anksioznosti u pacijenata s primarnom dijagnozom GAP-a. Najviše dokaza ima kvetiapin SR i to u relativno niskoj dozi 150 mg dnevno koja je značajno uspješnija od viših doza 300 mg dnevno. Stope remisije nisu se razlikovale bilo da se radi o monoterapiji ili dodatnoj terapiji kvetiapiinom. Ozbiljnije nuspojave, poput ekstrapiramidnih, bile su rijetke, osim značajnog porasta tjelesne težine na terapiji olanzapinom. Veće studije s kvetiapiinom bilježile su klinički značajne promjene razina glukoze natašte, kolesterola i triglicerida kod ispitanika. U pregledanim studijama oko 50 % ispitanika prekinulo je terapiju prije završetka ispitivanja, uglavnom zbog umora i sediranosti. U ispitanika koji toleriraju antipsihotike, simptomi anksioznosti značajno su smanjeni u odnosu na placebo i SSRI te 30 do 40 % takvih pacijenata postiže remisiju. Nepoznata ostaje dugoročna učinkovitost i sigurnost budući da je najduži period uključenog ispitivanja bio 12 tjedana¹⁰⁶.

3.3.8. Poremećaj hiperaktivnosti i deficita pažnje

Risperidon bi mogao biti učinkovit u liječenju ADHD-a u djece bez ozbiljnijih komorbiditeta te bi mogao biti superioran u odnosu na metilfenidat u liječenju mentalno zaostale djece, oboje s niskom razinom dokaza. Aripiprazol nije učinkovit u kontroliranju simptoma ADHD-a u djece s bipolarnim poremećajem. Svi navodi posjeduju dokaze niske razine⁸⁴. Prema sustavnom pregledu AHRQ iz 2017. godine risperidon smanjuje hiperaktivnost u djece s ADHD-om koja ne reagiraju na terapiju stimulansom¹⁰⁷. Randomizirana placebo kontrolirana studija na 175 djece prethodno liječene stimulansom pokazala je bolji učinak risperidona i psihostimulansa u odnosu na placebo i psihostimulans u smanjenju simptoma agresije, ali zabrinjava porast tjelesne mase¹⁰⁸. Pozitivan učinak dodatne terapije risperidonom

uz optimiziranu dozu psihostimulansa i edukaciju roditelja na agresivne simptome potvrdila je i randomizirana placebo kontrolirana studija koju su proveli Aman i sur., uz prijavljeno povećane razine prolaktina, gastrointestinalne smetnje i minoran porast tjelesne mase¹⁰⁹. Farmer i sur. su dvostruko slijepim randomiziranim placebo kontroliranim ispitivanjem pokazali kako kratkoročna primjena risperidona nema štetnog učinka na pažnju i kratkoročno pamćenje u djece sa ADHD-om i značajnom agresijom¹¹⁰.

3.3.9. Poremećaji hranjenja

Olanzapin i kvetiapin, s dokazima umjerene i niske razine, nemaju učinka na povećanje tjelesne mase u pacijenata s poremećajem hranjenja⁸⁴. Attia i sur. su randomiziranom kontroliranom studijom istraživali utjecaj olanzapina u odnosu na placebo u pacijenata s anoreksijom nervozom po pitanju povećanja tjelesne mase i smanjenja opsesivnosti. Pokazan je skroman terapijski učinak olanzapina na povećanje tjelesne mase, a neučinkovit je bio u poboljšanju psiholoških simptoma u odnosu na placebo¹¹¹. Sustavnim pregledom s metaanalizom Hana i sur. pokazano je da terapija olanzapinom u odnosu na placebo u odraslih pacijenata dovodi do razlike od 0,67 kg/m² u porastu BMI¹¹². Powers i sur. su randomiziranom dvostruko slijepom placebo kontroliranom studijom ispitivali učinak kvetiapina u liječenju anoreksije nervoze i ustanovili kako nema razlike između lijeka i placeba ni u porastu tjelesne mase niti u kontroliranju drugih simptoma ovog poremećaja¹¹³. Sustavnim pregledom s metaanalizom Lebow i sur. zaključeno je kako atipični antipsihotici kao skupina dovode do porasta BMI, smanjenja potrebe za mršavljenjem i nezadovoljstva vlastitim tijelom kod pacijenata s anoreksijom nervozom, ali bez statističkog značaja¹¹⁴.

3.3.10. Nesanica

Sustavnim pregledom pokazana je vrlo niska razina dokaza o potencijalnoj neučinkovitosti kvetiapina u ovoj indikaciji⁸⁴. Preglednim radom Anderson i Vande Grienda o učinkovitosti i

sigurnosti kvetiapina u liječenju nesanice kod odraslih zaključeno je kako korist ne nadmašuje rizike primjene, čak ni kod pacijenata s komorbiditetima koje ubrajamo u odobrene indikacije kvetiapina. Nedostaje robusnih studija o ovoj *off-label* primjeni kvetiapina te su dokazi o učinkovitosti ograničeni, a opći sigurnosni profil poznat¹¹⁵. Sustavnim pregledom Thompson i sur. slično prethodnicima zaključuju, s vrlo slabom kvalitetom dokaza, kako kvetiapin ne poboljšava značajno parametre sna u odnosu na placebo kod primarne nesanice, unatoč trendu kliničkih poboljšanja. Atipične antipsihotike kao skupinu treba izbjegavati kao prvu liniju liječenja primarne nesanice¹¹⁶. Randomiziranom placebo kontroliranom dvostruko slijepom studijom Tassniyom i sur. procjenjivali su učinak niske doze kvetiapina (25 mg) na ukupno vrijeme spavanja, latenciju spavanja, dnevno funkcioniranje i zadovoljstvo spavanjem na 13 odraslih pacijenata. Nuspojave su procjenjivane kao sekundarni ishodi. Pokazano je povećanje srednjeg ukupnog vremena spavanja od 125 minuta u skupini koja je primala kvetiapin, u odnosu na povećanje od 72 minute u placebo skupini. Srednja latencija spavanja smanjena je za 96 minuta kod skupine koja je primala kvetiapin, a 24 minute kod placebo skupine. Prijavljene nuspojave povezane s primjenom kvetiapina uključivale su suhoću usta i jezika te jutarnju pospanost. Unatoč pozitivnom učinku kvetiapina na navedene parametre spavanja i malo prijavljenih nuspojava, nije nađen statistički značaj te su potrebne studije na većem broju ispitanika¹¹⁷.

3.3.11. Uporaba sredstava ovisnosti

U liječenju zlouporabe i ovisnosti o alkoholu aripiprazol nije učinkovit s umjerenom razinom dokaza dok kvetiapin vjerojatno nije učinkovit s niskom razinom dokaza. Olanzapin i risperidon s niskom razinom dokaza vjerojatno nisu učinkoviti u liječenju zlouporabe i ovisnosti o kokainu. Aripiprazol s niskom razinom dokaza nije učinkovit u liječenju zlouporabe i ovisnosti o metamfetaminu. Risperidon s niskom razinom dokaza nije učinkovit kao dodatna terapija u pacijenata s metadonskom nadomjesnom terapijom⁸⁴. Sustavnim

pregledom s metaanalizom Chana i sur. utvrđeno je, s umjerenom razinom dokaza, da antipsihotici produljuju ostanak u postupku liječenja kod pacijenata sa zlouporabom kokaina¹¹⁸. Alvarez i sur. su još jednim sustavim pregledom s metaanalizom pokazali kako antipsihotici u odnosu na placebo nisu značajnije smanjili zlouporabu kokaina ili produljili ostanak pacijenata u postupku liječenja. Risperidon je neznatno smanjio napuštanje tretmana u odnosu na placebo. Sveukupno zaključuju kako nema dovoljno dokaza o opravdanosti primjene antipsihotika u ovoj indikaciji¹¹⁹. Randomiziranom placebo kontroliranom dvostruko slijepom studijom Tappa i sur. pokazano je kako kvetiapin nije učinkovit u liječenju ovisnosti o kokainu¹²⁰.

Kishi i sur. sustavnim pregledom s metaanalizom zaključuju kako antipsihotici nemaju značajnije prednosti u odnosu na placebo u liječenju ovisnosti o kokainu i psihostimulansima (amfetaminu, metamfetaminu), a pokazali su više prekida primjene zbog nepodnošenja lijeka¹²¹. Khoramizadeh i sur. su sustavnim pregledom ispitivali učinak farmakološkog liječenja ovisnosti o amfetaminima. Utvrđeno je da risperidon smanjuje pozitivne, a aripiprazol negativne psihotične simptome u liječenju ove vrste ovisnosti¹²². Isto su po pitanju smanjenja psihotičnih simptoma za risperidon i aripiprazol potvrdili Wang i sur. u randomiziranom dvostruko slijepom placebo kontroliranom istraživanju. Osim toga, risperidon je pokazao smanjenje žudnje za amfetaminima. Aripiprazol u odnosu na risperidon u ispitivanoj skupini pacijenata izazvao je više akatizije i agitacije zbog čega su pacijenti liječeni aripiprazolom imali značajno nižu stopu ostanka u postupku liječenja¹²³. Dvostruko slijepom randomiziranom placebo kontroliranom studijom Coffina i sur. nije utvrđena korist aripiprazola u smanjenju upotrebe amfetamina u odraslih aktivnih ovisnika¹²⁴. Dvostruko slijepom randomiziranom placebo kontroliranom studijom Marianija i sur. o primjeni kvetiapina u liječenju zlouporabe kanabisa pokazalo se kako ista dovodi do promjene stupnja učestalosti tjednog konzumiranja kanabisa iz najvišeg u srednji. Također pokazano je

smanjenje sindroma ustezanja od 10 % svakim tjednom primjene. Nema statistički značajne razlike u opaženim nuspojavama između kvetiapina i placebo¹²⁵. Dvostruko slijepom randomiziranom placebo kontroliranom studijom Littlewooda i sur. ispitivane su razlike u utjecaju olanzapina u dvije različite doze na liječenje ovisnosti o alkoholu. Olanzapin u dozi od 5 mg izazvao je značajnije smanjenje želje za alkoholom u odnosu na placebo. Olanzapin u dozi od 2,5 mg smanjio je PDD (*engl. proportion of drinking days*) i povećao kontrolu nad uzimanjem alkohola koja je ostala značajna do 6 mjeseci nakon prestanka uzimanja lijeka. Subjektivnom procjenom ustanovljeno je kako su obje doze pacijenti podjednako tolerirali. Zaključno autori smatraju kako je doza olanzapina povezana s vrstom učinka, ali omjer koristi i rizika nije povoljan za opravdanu primjenu olanzapina u ovoj indikaciji¹²⁶. Kishi i sur. sustavnim pregledom s metaanalizom zaključuju kako antipsihotici ne utječu na apstinenciju, želju za alkoholom niti smanjuju pijenje kod ovisnih o alkoholu¹²⁷.

3.3.12. Kronična bol

Sustavnim pregledom Jimeneza i sur. utvrđeno je da postoje studije o upotrebi olanzapina, kvetiapina, risperidona, aripiprazola, ziprasidona, klopazina, paliperidona, iloperidona i lurasidona u liječenju kronične boli. Najviše su istraženi olanzapin i kvetiapin. Olanzapin posjeduje konzistentne preliminarne dokaze o učinkovitosti kod fibromijalgije te glavobolje odnosno migrene dok se kvetiapin pokazao neučinkovitim u liječenju boli i nedostaje dobro dizajniranih studija o njegovoj primjeni¹²⁸. Preglednim radom Seidela i sur. zaključeno je kako bi antipsihotici mogli biti korisni kao dodatna terapija u liječenju boli. Rezultati uključenih studija su mješoviti i potrebna su dodatna dobro dizajnirana istraživanja o ovoj problematici¹²⁹. Preglednim radom Wallita i sur. opisuje se postojanje dokaza vrlo niske kvalitete o učinkovitosti vremenski ograničene (4 do 12 tjedana) primjene kvetiapina na smanjenje boli, problema sa spavanjem, depresivnosti i anksioznosti u pacijenata s fibromijalgijom i depresivnim poremećajem. Omjer potencijalnih rizika poput porasta tjelesne

mase i potencijalne koristi potrebno je procijeniti individualno u dogovoru s pojedinim pacijentom¹³⁰. Randomiziranom dvostruko slijepom placebo kontroliranom studijom Potvina i sur. o učinku kvetiapina kao dodatne terapije za fibromijalgiju i prateće psihijatrijske simptome pokazano je da niska doza kvetiapina (srednja vrijednost 132,2 mg) dovodi do signifikantnog poboljšanja spavanja, nejasnog učinka na fibromijalgiju i raspoloženje te nema učinka na bol¹³¹.

3.4. Rizici *off-label* primjene antipsihotika

Pod rizicima *off-label* primjene antipsihotika podrazumijevamo nuspojave. U odrasloj populaciji najčešće nuspojave uključuju porast tjelesne mase (osobito uz olanzapin), umor, sediranost, akatiziju (osobito uz aripiprazol) te ekstrapiramidne simptome¹³². Sustavnim pregledom s metaanalizom Stogiosa i sur. o metaboličkim nuspojavama u odrasloj populaciji s *off-label* terapijom, SGA skupina pacijenata na olanzapinu, risperidonu i kvetiapinu bilježi klinički značajan (> 7 %) porast tjelesne mase u odnosu na placebo skupinu. Najveći porast uočen je za olanzapin¹³³. Sustavnim pregledom populacijskih studija Hirsch i sur. kao najčešća metabolička nuspojava SGA navedena je šećerna bolest tip 2. Snažne dokaze o povezanosti s ovom nuspojavom imaju klopazapin i olanzapin dok su rezultati o umjerenoj povezanosti risperidona i kvetiapina mješoviti¹³⁴.

3.5. Koristi *off-label* primjene antipsihotika

Off-label primjena antipsihotika može biti potaknuta i potencijalno opravdana nekim okolnostima iz kliničke prakse. Naime, pruža mogućnost liječniku za propisivanjem najnovijeg lijeka koji posjeduje valjane kliničke dokaze, ali nije prošao registracijski proces u predmetnoj indikaciji. Mnogi lijekovi su prije dobivanja nove indikacije u istoj bili primjenjivani *off-label*. Osim toga, u pacijenta može izostati inicijalni odgovor na odobrenu terapiju ili ista s vremenom postati nedjelotvorna. Nadalje, mnogi psihijatrijski poremećaji

nemaju odobrenu terapiju, a ozbiljnost simptoma moguće opravdava pokušaj kontroliranja istih *off-label* primijenjenim antipsihotikom. Zaključno, zbog društvenog ili institucijskog pritiska, liječnik je primoran na pokušaj kontroliranja pacijentovih simptoma, ali u kratkom periodu. *Off-label* primjena antipsihotika nikako ne smije biti neprikladna, neopravdana ili refleksna kako se pacijent ne bi izlagao riziku od nuspojava primjenjujući lijek upitne djelotvornosti⁸.

3.6. *Off-label* primjena antipsihotika u posebnim populacijama

Antipsihotici se sve više koriste u djece i starijih osoba, unatoč činjenici da su mnogi odobreni na osnovi kliničkih ispitivanja provedenih samo na odrasloj populaciji. Preliminarni podaci ukazuju na postojanje nuspojava u posebnim populacijama koje se razlikuju od onih primijećenih u odrasloj populaciji. Sagreiya i sur. su analizom podataka iz FDA AERS baze podataka istraživali razlike u profilu nuspojava između tipičnih i atipičnih antipsihotika među populacijama odraslih (18-65 godina), djece i adolescenata (< 18 godina) i starijih osoba (> 65 godina). Zaključili su kako se profil nuspojava u odrasloj populaciji razlikuje i učestalošću i vrstom od profila nuspojava u djece i starijih osoba. Najčešće prijavljena nuspojava u odraslih je šećerna bolest tip 2. Djeca su najčešće razvijala bihevioralne probleme poput agresivnosti, abnormalnog ponašanja i suicidalnosti. Starije osobe najčešće su iskusile neurološke nuspojave poput konfuzije i somnolencije¹³⁵.

3.6.1. *Off-label* primjena antipsihotika u djece i adolescenata

Ova populacija pacijenata je zbog velikih interindividualnih varijabilnosti koje ovise o dobi, razvojnoj fazi i spolu (udio masnog tkiva, mišićna masa, hormonska aktivnost) posebno osjetljiva na razvoj nuspojava i ima povećan rizik za nedjelotvornost antipsihotika u odnosu na odrasle osobe. Najčešće su uočene porast tjelesne mase i druge metaboličke nuspojave. Osim toga navode se umor i sediranost što ometa djecu u školskim aktivnostima.

Ekstrapiramidne nuspojave zabilježene su čak i kod primjene SGA u djece te su učestalije i izraženije nego u odraslih, osobito u djece koja se prvi put izlažu antipsihoticima⁷.

Metaanalizom Bernagie i sur. pokazana je značajno veća učestalost ekstrapiramidnih nuspojava, parkinsonizma i tremora u skupini djece liječene aripiprazolom u odnosu na placebo skupinu¹³⁶.

Metaanalizom Pozzija i sur. o povećanju tjelesne mase i BMI u djece izložene terapiji antipsihoticima tijekom 6 mjeseci pokazana su sljedeća povećanja: 11 kg i 3,47 kg/m² za olanzapin, 5,84 kg i 1,5 kg/m² za kvetiapin te 4,47 kg i 2 kg/m² za, u djece najčešće korišten, risperidon. Unatoč manjem potencijalu za povećanjem tjelesne mase u odnosu na druge antipsihotike, jednogodišnja terapija aripiprazolom također je dovela do porasta BMI od 2,1 kg/m². Povećanje BMI nakon 12 mjeseci terapije klopazinom iznosi 2 kg/m². Zbirno autori zaključuju kako olanzapin i klopazin nose najveći rizik iza kojih slijede risperidon i kvetiapin. Aripiprazol rizik ispoljava kod dugotrajne primjene dok za ziprasidon nije nađen rizik od povećanja tjelesne mase i BMI¹³⁷. O drugim metaboličkim učincima antipsihotika u populaciji djece, adolescenata i mlađih odraslih osoba govori studija koju su proveli Man i sur. analizom baze podataka o propisanim lijekovima za gotovo 40 milijuna ljudi od 6 do 30 godina starosti. Učestalost propisivanja lijekova u indikacijama dislipidemije, hipertenzije i hiperglikemije porasla je za 22 % nakon uvođenja antipsihotika u terapiju u odnosu na period prije uvođenja istoga¹³⁸. Rizik od razvoja šećerne bolesti tip 2 veći je 2 do 3 puta u djece i mladih liječenih atipičnim antipsihoticima^{139, 140}. Pojava poremećaja kretanja još je jedna dobro poznata nuspojava antipsihotika. Povećan rizik za njezin razvoj ima klinički vrlo često upotrebljavana kombinacija risperidona s metilfenidatom. Također, pedijatrijski pacijenti na terapiji antipsihoticima u povećanom su riziku od razvoja epileptičkih napadaja, osobito novi pacijenti i oni s antipsihotičkom politerapijom¹⁴¹.

U ovoj populaciji izražen je aspekt *off-label* primjene antipsihotika u smislu duljine trajanja liječenja. U kliničkoj praksi SGA se koriste u značajno duljem periodu nego što je to obuhvaćeno registracijom primjerice risperidona (do 6 tjedana) ili aripiprazola (do 12 tjedana). Varimo i sur. navode srednje trajanje liječenja od 509 dana s medijanom 317 dana¹⁴².

3.6.2. *Off-label* primjena antipsihotika u starijih osoba

Off-label primjena antipsihotika češća je kod starijih osoba smještenih u ustanove nego onih smještenih na kućnu njegu. Najčešće se primjenjuju za bihevioralne i psihološke simptome demencije. Moguće objašnjenje nalazimo u činjenici da pacijenti u ustanovama obično imaju izraženije simptome koji zahtijevaju više sediranosti međutim moguće je i da se u nekim ustanovama rutinski koriste sedirajući lijekovi. Poznata je veća učestalost kardiovaskularnih nuspojava u ovoj populaciji te povećan rizik od iznenadne smrti⁷. Metaanalizom 15 randomiziranih placebo kontroliranih studija iz 2005. godine utvrđen je povećan rizik od iznenadne smrti povezan s primjenom atipičnih antipsihotika u starijih pacijenata s demencijom. Smrtni ishod dogodio se u 3,5 % pacijenata iz skupine koja je primala antipsihotik u usporedbi s 2,3 % pacijenata iz placebo skupine¹⁴³. U travnju 2005. godine FDA izdaje *black-box* upozorenje o primjeni atipičnih antipsihotika u starijih pacijenata s demencijom. Ostvareni efekt vidljiv je padu primjene atipičnih antipsihotika u ovih pacijenata s 19 % na 9 % u razdoblju od 2004. do 2008. godine. Isto upozorenje prošireno je 2008. godine i na tipične antipsihotike¹⁴⁴. 2015. godine Američko gerijatrijsko društvo ažuriralo je Beers kriterije za potencijalno neprikladne lijekove u osoba starije životne dobi i preporučilo izbjegavanje primjene antipsihotika za bihevioralne i psihološke simptome demencije osim ako nefarmakološke mjere nisu učinkovite ili nisu primjenjive te postoji rizik od ozljeđivanja pacijenta ili drugih osoba. Slično postoji i u Europi, STOPP i START kriteriji, koji također sugeriraju izbjegavanje antipsihotika za navedene simptome demencije osim ako su značajni i

ako nefarmakološke mjere nisu uspješne⁸⁵. Osim već navedenog rizika od iznenadne smrti, u starijih osoba s *off-label* primjenom antipsihotika povezani su drugi kardiovaskularni simptomi, sedacija, umor, ekstrapiramidni simptomi i simptomi urinarnog trakta¹⁴⁵.

3.7. Budućnost *off-label* primjene antipsihotika

Gotovo sva istraživanja uključena u izradu ovog rada kao ograničenja navode mali broj dobro dizajniranih istraživanja i veliku heterogenost postojećih. Budući da je *off-label* primjena lijekova nedvojbeno dio kliničke stvarnosti, potrebno je unutar tog procesa iskoristiti priliku za prikupljanje podataka o učinkovitosti i sigurnosti iste u smislu rutinskog dokumentiranja, prijavljivanja, analize i organiziranja dobivenih podataka u baze ili smjernice, uz redovito ažuriranje. Sustavan i koordiniran pristup dokazima trebao bi dovesti do značajno prikladnije *off-label* primjene antipsihotika⁹. Uz navedeno, regulatorne agencije poput FDA trebale bi onemogućiti promociju *off-label* indikacija koje nemaju snažnu razinu dokaza, zahtijevati informacije o očekivanoj *off-label* primjeni lijeka kod inicijalnog postupka odobravanja te povećati broj postmarketinških studija s aktivnom kontrolom².

4. RASPRAVA

Off-label primjena antipsihotika visoko je prevalentna u kliničkoj praksi unatoč nedostatnim podacima o djelotvornost i sigurnost ovako primijenjenog lijeka. Razvoj ovog terapijskog pristupa jača s dolaskom atipičnih antipsihotika u širu primjenu budući da isti u odnosu na tipične pokazuju manje ekstrapiramidnih nuspojava te se načelno smatraju sigurnijim lijekovima. Pri liječenju psihijatrijskih poremećaja, koji su više klinički spektri nego ograničeni entiteti, razumljiva je potreba za različitim djelovanjem na brojne receptorske sustave u mozgu. Mogućnost *off-label* primjene antipsihotika može biti prednost u slučajevima kada odobrena terapija ne djeluje ili ne postoji. Međutim, svaka primjena lijeka mora biti utemeljena na dokazima, koji su za *off-label* primjenu uglavnom ograničeni.

U većini pretražene literature opisuje se *off-label* primjena sljedećih antipsihotika: kvetiapina, olanzapina, risperidona i aripiprazola. Stope prevalencije *off-label* primjene za pojedini antipsihotik variraju među populacijama pacijenata kao i među različitim indikacijama. U odraslih osoba najčešće se primjenjuje kvetiapin iza kojeg odmah slijedi olanzapin. Djeca i adolescenti najviše su izloženi risperidonu, a u novije vrijeme aripiprazolu. U starijih osoba, najvišu prevalenciju bilježi kvetiapin. Najvišu ukupnu prevalenciju bilježe *off-label* indikacije depresija, anksioznost i nesanica budući da su isti poremećaji i općenito vrlo visoko prevalentni u populaciji. Navedene slijede posttraumatski stresni poremećaj, poremećaji hranjenja, Touretteov sindrom, uporaba sredstava ovisnosti i kronična bol. Uz navedeno, *off-label* primjena osobito je važna u indikacijama za koje nemamo odobrenu terapiju primjerice graničnom poremećaju ličnosti. Poremećaj hiperaktivnosti i deficita pažnje najprevalentnija je *off-label* indikacija u djece, a bihevioralni simptomi demencije u starijih osoba.

Važeće terapijske smjernice (APA, NICE) navode *off-label* primjenu antipsihotika kao prvu liniju terapije za liječenje kognitivno-perceptivnih simptoma graničnog poremećaja ličnosti te kao dodatnu terapiju ili posljednju terapijsku opciju u liječenju PTSP-a i akutne reakcije na stres, terapijski rezistentne depresije, delirija, poremećaja hranjenja, OKP-a, paničnog poremećaja, uporabe sredstava ovisnosti i demencije.

Ovim radom pokušalo se izvesti zaključke o omjeru koristi i rizika *off-label* primjene antipsihotika u pojedinoj indikaciji. Za bihevioralne simptome demencije, prema većini autora, učinkoviti su risperidon, aripiprazol i olanzapin. Aripiprazol pokazuje najbolji, a olanzapin najlošiji omjer koristi i rizika. Kvaliteta uključenih studija varira od vrlo niske do vrlo visoke. Uspoređujući atipične antipsihotike u liječenju terapijski rezistentne depresije većina autora daje prednost odobrenima u toj indikaciji: aripiprazolu, breksiprazolu, kvetiapinu i kombinaciji olanzapina s fluoksetinom. U smislu *off-label* primjene kao potencijalno korisni ističu se kvetiapin i risperidon. Komparacijom ovih dvaju lijekova risperidon se pokazao učinkovitijim, ali s češćim nuspojavama izazvanim prekidima terapije u odnosu na placebo. Za opsesivno-kompulzivni poremećaj prema nekim autorima učinkovitima se smatraju aripiprazol i risperidon dok drugi ne primjećuju statistički značajne razlike u učinku antipsihotika kao skupine, aripiprazola, olanzapina, risperidona ili kvetiapina. Niti jedan antipsihotik nije učinkovitiji u usporedbi s placeboom za OKP s komorbiditetom tikova. U liječenju posttraumatskog stresnog poremećaja postoje dokazi male i umjerene razine o učinkovitosti risperidona kao dodatne terapije uz SSRI. Navode se pozitivni učinci monoterapije kvetiapinom, aripiprazolom i olanzapinom međutim autori se ograđuju od konačnih zaključaka ističući potrebu za dodatnim randomiziranim placebo kontroliranim studijama na većem broju ispitanika. Za granični poremećaj ličnosti može se zaključiti kako nisku razinu dokaza posjeduje aripiprazol, mješovite rezultate olanzapin, vrlo nisku razinu učinkovitosti kvetiapin, a ziprasidon nije učinkovit u ovoj indikaciji. Risperidon i asenapin

učinak su pokazali u studijama otvorenog tipa. SGA imaju više utjecaja na opće psihijatrijske simptome nego na specifične simptome graničnog poremećaja ličnosti. Za liječenje Touretteova sindroma u odraslih sva pretražena literatura kao učinkovitu *off-label* terapiju navodi risperidon i aripiprazol, uz obzir prema ograničenjima u kvaliteti dokaza poput malog broja kvalitetnih studija, malog broja ispitanika ili kratkog perioda njihove provedbe. Kvetiapin posjeduje dokaze umjerene razine o učinkovitosti u liječenju generaliziranog anksioznog poremećaja. Istraživanja nisu u suglasju po pitanju učinkovitosti antipsihotika kao skupine u ovoj indikaciji. Risperidon je učinkovit kao dodatna terapija uz psihostimulans u liječenju simptoma poremećaja hiperaktivnosti i deficita pažnje. U liječenju poremećaja hranjenja anoreksije nervoze olanzapin dovodi do skromnog porasta tjelesne mase, ali nema učinka na psihološke simptome poput opsesivnosti. Pri tretmanu nesanice, zaključeno je kako kvetiapin ne poboljšava statistički značajno parametre sna te njegova korist ne nadmašuje rizike primjene. Kod uporabe sredstava ovisnosti, unatoč izoliranim pozitivnim učincima na neke od relevantnih parametara za praćenje uspješnosti odvikavanja, *off-label* primjena antipsihotika nije opravdana u ovom skupu indikacija. U liječenju kronične boli, olanzapin posjeduje najbolje preliminarne dokaze za fibromijalgiju i migrenu dok kvetiapin ne pokazuje učinak na bol, ali njegov sedirajući učinak povoljno djeluje na čest simptom nesanice u oboljelih.

Rizicima *off-label* primjene atipičnih antipsihotika smatramo njihove metaboličke nuspojave: porast tjelesne težine, šećernu bolest tip 2, dislipidemiju i hipertenziju.

Djeca i adolescenti osobito su podložni *off-label* primjeni antipsihotika budući da ih je mali broj registriran za liječenje ove populacije. Osjetljivija su mlađa djeca i ona s antipsihotičkom politerapijom. Metaboličke nuspojave, s obzirom na potencijal dugotrajne primjene antipsihotika, iznimno zabrinjavaju. Starije osobe najviše su izložene *off-label* primjeni antipsihotika za bihevioralne simptome demencije. Često se refleksno primjenjuju i to najviše

u okviru institucijske skrbi zbog sedirajućeg efekta unatoč poznatom riziku od iznenadne smrti te mišljenjima regulatornih tijela, terapijskih smjernica i stručnih društava kako ovakvu primjenu treba, osim u rubnim slučajevima i kratkotrajno, izbjegavati.

Istraživanja o *off-label* primjeni antipsihotika postoje, ali nedostaje sustav koji bi im dao smisao i buduće usmjerenje kako bi se smanjila njihova heterogenost i dobili precizniji odgovori na ključna pitanja te time povećala prikladnost *off-label* primjene i konačno poboljšao terapijski ishod za pacijenta.

5. ZAKLJUČAK

Off-label primjena antipsihotika visoko je prevalentna u kliničkoj praksi unatoč činjenici da djelotvornost i sigurnost ovako primijenjenog lijeka nisu odgovarajuće evaluirane.

Nedvojbeno postoje kliničke situacije u kojima je racionalno primijeniti antipsihotik u *off-label* indikaciji, ali obvezno vodeći se medicinom utemeljenom na dokazima, a ne samo vlastitim kliničkim iskustvom. Istraživanja o ovoj tematici vrlo su heterogena, često slabo dizajnirana, stoga je iz njih teško izvoditi pouzdane zaključke. Postoji manji broj indikacija koje posjeduju relativno snažne dokaze no za većinu su isti ograničeni. Ranjive skupine pacijenata, djeca i starije osobe, osobito su izložene neutemeljenoj *off-label* primjeni antipsihotika te u odnosu na opću populaciju imaju povećan rizik od nuspojava s upitnom terapijskom koristi. Slijedom navedenih izazova, neophodno je unutar procesa *off-label* primjene rutinski i sustavno prikupljati podatke koji će dati odgovore na ključna pitanja odnosno omogućiti potpuniju procjenu omjera koristi i rizika te utemeljenost izbora ovakvog terapijskog pristupa za pojedinog pacijenta.

6. LITERATURA

1. Syed SA, Dixson BA, Constantino E, Regan J. The Law and Practice of Off-Label Prescribing and Physician Promotion. *J Am Acad Psychiatry Law*. 2021;49(1):53-59.
2. Stafford RS. Regulating off-label drug use--rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1427-9.
3. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med*. 2006;166(9):1021-6.
4. European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety, Marjolein W, Lisman J, Hoebert J i sur. Study on off-label use of medicinal products in the European Union: report. Publications Office; 2019.
5. HZZO Vodič za kontrolu ugovornih obveza u djelatnostima primarne zdravstvene zaštite. [Internet]. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. [pristupljeno 29.03.2022.] Dostupno na: <https://hzzo.hr/poslovni-subjekti/zdravstvena-zastita/kontrola-i-nadzor>.
6. McKean A, Monasterio E. Off-label use of atypical antipsychotics: cause for concern? *CNS Drugs*. 2012;26(5):383-90.
7. Carton L, Cottencin O, Lapeyre-Mestre M i sur. Off-Label Prescribing of Antipsychotics in Adults, Children and Elderly Individuals: A Systematic Review of Recent Prescription Trends. *Curr Pharm Des*. 2015;21(23):3280-97.
8. Wang J, Jiang F, Yang Y i sur. Off-label use of antipsychotic medications in psychiatric inpatients in China: a national real-world survey. *BMC Psychiatry*. 2021;21(1):375.
9. Sugarman P, Mitchell A, Frogley C, Dickens GL, Picchioni M. Off-licence prescribing and regulation in psychiatry: current challenges require a new model of governance. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2013;3(4):233-43.

10. Hrvatske smjernice za liječenje shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja. [Internet]. Hrvatsko psihijatrijsko društvo; 2019. [pristupljeno 12.03.2022.] Dostupno na: <https://www.psihijatrija.hr/site/hrvatske-smjernice-za-lijecenje-shizofrenije-i-drugih-psihoticnih-poremecaja/>.
11. Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik. Sedmo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2015, str. 649-665.
12. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmakologija. Peto izdanje. Zagreb: Golden marketing-Tehnička knjiga; 2006, str. 525-534.
13. Miyamoto S, Miyake N, Jarskog LF, Fleischhacker WW, Lieberman JA. Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. *Mol Psychiatry*. 2012;17(12):1206-27.
14. Šagud M, Mihaljević Peleš A. Antipsihotici – mehanizam djelovanja. [Internet]. PLIVAMED.net; 17.05.2020. [pristupljeno 16.03.2022.] Dostupno na: <https://www.plivamed.net/aktualno/clanak/15696/Antipsihotici-mehanizam-djelovanja.html>.
15. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Application. Fourth Edition. New York: Cambridge University Press; 2013, str. 129-237.
16. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj 2022. Zagreb: Udruga poslodavaca u zdravstvu; 2022, str. 449-50.
17. Reagila SPC [Internet]. Europska agencija za lijekova (EMA) [pristupljeno 17.03.2022.] Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reagila-epar-product-information_hr.pdf.
18. Rxulti SPC [Internet]. Europska agencija za lijekova (EMA) [pristupljeno 17.03.2022.] Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rxulti-epar-product-information_hr.pdf.

19. Adasuve SPC [Internet]. Europska agencija za lijekova (EMA) [pristupljeno 17.03.2022.] Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adasuve-epar-product-information_hr.pdf.
20. Drugs.com [Internet]. Antipsychotics [pristupljeno 13.03.2022.] Dostupno na: <https://www.drugs.com/drug-class/antipsychotics.html>.
21. Drugs@fda [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug and Evaluation Research;2022 [pristupljeno 13.03.2022.] Dostupno na: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.
22. Nozinan SPC. U: Baza lijekova [Internet]. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) [pristupljeno 18.03.2022.] Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Nozinan-25-mg-filmom-oblozene-tablete/14700/>.
23. Prazine SPC. U: Baza lijekova [Internet]. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) [pristupljeno 18.03.2022.] Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Prazine-25-mg-oblozene-tablete/10485/>.
24. Moditen SPC. U: Baza lijekova [Internet]. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) [pristupljeno 18.03.2022.]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Moditen-1-mg-oblozene-tablete/13272/>.
25. Fluphenazine hydrochloride package insert. U: Dailymed [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services [pristupljeno 18.03.2022.] Dostupno na: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=977dc369-6b6d-4ad1-9239-a46f63a764bd>.
26. Haloperidol Krka SPC. U: Baza lijekova [Internet]. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) [pristupljeno 18.03.2022.] Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Haloperidol-Krka-2-mg-tablete/12576/>.

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

18.03.2022.] Dostupno na:

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

28. Adasuve package insert. U: Drugs@fda [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug and Evaluation Research. [pristupljeno 18.03.2022.]

Dostupno na:

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>.

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

18.03.2022.] Dostupno na:

<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=70b079e2-a1f7-4a93-8685-d60a4d7c1280>.

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

[pristupljeno 18.03.2022.] Dostupno na:

<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=1275e92f-9573-4d0c-8e77-1c9ac47696d2>.

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

[pristupljeno 18.03.2022.] Dostupno na:

<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=432cd4ca-c728-48ff-beec-2485f5e02512>.

32. Thioridazine hydrochloride package insert. U: Dailymed [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services [pristupljeno 18.03.2022.] Dostupno na:
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=56b3f4c2-52af-4947-b225-6808ae9f26f5>.
33. Trifluoperazine hydrochloride package insert. U: Dailymed [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services [pristupljeno 18.03.2022.] Dostupno na:
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=c2575a86-19e5-44df-8603-ff066bb9c9c5>.
34. Thiothixene package insert. U: Dailymed [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services [pristupljeno 18.03.2022.] Dostupno na:
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=81c40311-7dc4-4332-8920-a39a8466aea6>.
35. Zeldox SPC. U: Baza lijekova [Internet]. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) [pristupljeno 18.03.2022.] Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Zeldox-40-mg-kapsule/12627/>.
36. Ziprasidone hydrochloride package insert. U: Dailymed [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services [pristupljeno 18.03.2022.] Dostupno na:
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=ccfd5ba2-7271-f3dd-4c98-7418c1a4b54a>.

37. Serdolect SPC. U: Baza lijekova [Internet]. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) [pristupljeno 18.03.2022.] Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Serdolect-4-mg-filmom-oblozene-tablete/14567/>.
38. Sulpirid Belupo 200mg SPC. U: Baza lijekova [Internet]. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) [pristupljeno 18.03.2022.] Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Sulpirid-Belupo-200-mg-tvrde-kapsule/14464/>.
39. Solian SPC. U: Baza lijekova [Internet]. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) [pristupljeno 19.03.2022.] Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Solian-200-mg-tablete/9232/>.
40. Latuda SPC [Internet]. Europska agencija za lijekova (EMA) [pristupljeno 19.03.2022.] Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/latuda#product-information-section>.
41. Latuda package insert. U: Dailymed [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services [pristupljeno 19.03.2022.] Dostupno na: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=afad3051-9df2-4c54-9684-e8262a133af8>.
42. Leponex SPC. U: Baza lijekova [Internet]. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) [pristupljeno 21.03.2022.] Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Leponex-25-mg-tablete/12985/>.
43. Clozapine package insert. U: Dailymed [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services [pristupljeno 21.03.2022.] Dostupno na: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=25c0c6d5-f7b0-48e4-e054-00144ff8d46c>.

44. Vaira SPC. U: Baza lijekova [Internet]. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) [pristupljeno 21.03.2022.] Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Vaira-10-mg-filmom-oblozene-tablete/11251/>.
45. Olanzapine package insert. U: Dailymed [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services [pristupljeno 21.03.2022.] Dostupno na: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=e8626e68-088d-47ff-bf06-489a778815aa>.
46. Kventiax SPC. U: Baza lijekova [Internet]. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) [pristupljeno 21.03.2022.] Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Kventiax-25-mg-filmom-oblozene-tablete/9210/>.
47. Quetiapine fumarate package insert. U: Dailymed [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services [pristupljeno 21.03.2022.] Dostupno na: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=874e50ad-5da0-4ac3-9290-79442c91399e>.
48. Kventiax SR SPC. U: Baza lijekova [Internet]. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) [pristupljeno 21.03.2022.] Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Kventiax-SR-150-mg-tablete-s-produljenim-oslobadanjem/11485/>.
49. Quetiapine extended release package insert. U: Dailymed [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services [pristupljeno 21.03.2022.] Dostupno na: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=07e4f3f4-42cb-4b22-bf8d-8c3279d26e97>.

50. Sycrest SPC [Internet]. Europska agencija za lijekova (EMA) [pristupljeno 21.03.2022.] Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sycrest#product-information-section>.
51. Asenapine package insert. U: Dailymed [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services [pristupljeno 21.03.2022.] Dostupno na: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=f5cd9abb-40e3-4cb5-a1b2-40cdba8a1c7e>.
52. Rispolept SPC. U: Baza lijekova [Internet]. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) [pristupljeno 21.03.2022.] Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Rispolept-4-mg-filmom-oblozene-tablete/14162/>.
53. Risperdal package insert. U: Dailymed [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services [pristupljeno 21.03.2022.] Dostupno na: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=7e117c7e-02fc-4343-92a1-230061dfc5e0>.
54. Invega SPC [Internet]. Europska agencija za lijekova (EMA) [pristupljeno 21.03.2022.] Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/invega#product-information-section>.
55. Paliperidone package insert. U: Dailymed [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services [pristupljeno 21.03.2022.] Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=7b269778-803b-4ce2-a8c0-636fb131d16a#LINK_a08d6e3d-8232-44a7-9f7b-1f224a668612.

56. Aripiprazol Pliva SPC. U: Baza lijekova [Internet]. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) [pristupljeno 21.03.2022.] Dostupno na:
<https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Aripiprazol-Pliva-30-mg-tablete/11382/>.
57. Abilify tablet package insert. U: Dailymed [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services [pristupljeno 21.03.2022.] Dostupno na:
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=c040bd1d-45b7-49f2-93ea-aed7220b30ac#S14.6>.
58. Rexulti package insert. U: Dailymed [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services [pristupljeno 21.03.2022.] Dostupno na: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=2d301358-6291-4ec1-bd87-37b4ad9bd850>.
59. Vraylar package insert. U: Dailymed [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services [pristupljeno 21.03.2022.] Dostupno na: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=4b5f7c65-aa2d-452a-b3db-bc85c06ff12f>.
60. Caplyta package insert. U: Dailymed [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services [pristupljeno 21.03.2022.] Dostupno na: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=db730b06-6351-47fd-8183-e61e61bbeat5>.
61. Iloperidone package insert. U: Dailymed [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services [pristupljeno 21.03.2022.] Dostupno na:
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=6f17cc91-86b3-42e3-9bf2-935dd360c3eb>.

62. Nuplazid package insert. U: Dailymed [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services [pristupljeno 21.03.2022.] Dostupno na:
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=1e6bea44-57d6-4bac-9328-46e1ee59f83b>.
63. Graziul C, Gibbons R, Alexander GC. Association between the commercial characteristics of psychotropic drugs and their off-label use. *Med Care*. 2012;50(11):940-7.
64. Bastaki K, El Anbari M, Ghuloum S, Jithesh PV. Prescription Pattern and Off-Label Use of Antipsychotics in a Middle Eastern Population. *Front Pharmacol*. 2021;12:753845.
65. Wasylyshen A, Williams AM. Second-generation antipsychotic use in borderline personality disorder: What are we targeting? *Ment Health Clin*. 2016;6(2):82-88.
66. Marston L, Nazareth I, Petersen I, Walter K, PJ Osborn D. Prescribing of antipsychotics in UK primary care: a cohort study. *BMJ Open* 2014;4:e006135.
67. Chen S, Barner JC, Cho E. Trends in off-label use of antipsychotic medications among Texas Medicaid children and adolescents from 2013 to 2016. *J Manag Care Spec Pharm*. 2021;27(8):1035-1045.
68. Bakouni H, Berbiche D, Vasiliadis HM. Off-label use of antipsychotics and associated factors in community living older adults. *Aging Ment Health*. 2019;23(2):158-165.
69. Practice guideline for the treatment of patients with acute stress disorder and posttraumatic stress disorder. [Internet]. American Psychiatric Association; 2004. [pristupljeno 06.04.2022.] Dostupno na:
https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/acutestressdisorderptsd.pdf.

70. Guideline watch (March 2009): Practice guideline for the treatment of patients with acute stress disorder and posttraumatic stress disorder. [Internet]. American Psychiatric Association; 2009. [pristupljeno 06.04.2022.] Dostupno na:

https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/acutestressdisorderptsd-watch.pdf.

71. Practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder. [Internet]. American Psychiatric Association; 2001. [pristupljeno 07.04.2022.] Dostupno na:

https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/bpd.pdf.

72. Guideline watch: Practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder. [Internet]. American Psychiatric Association; 2005. [pristupljeno 07.04.2022.] Dostupno na:

https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/bpd-watch.pdf.

73. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. [Internet]. American Psychiatric Association; 2010. [pristupljeno 02.05.2022.] Dostupno na:

https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf.

74. Practice guideline for the treatment of patients with delirium. [Internet]. American Psychiatric Association; 1999. [pristupljeno 07.04.2022.] Dostupno na:

https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/delirium.pdf.

75. Guideline watch: Practice guideline for the treatment of patients with delirium. [Internet]. American Psychiatric Association; 2004. [pristupljeno 07.04.2022.] Dostupno na:

https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/delirium-watch.pdf.

76. Practice guideline for the treatment of patients with eating disorders, third edition. [Internet]. American Psychiatric Association; 2006. [pristupljeno 07.04.2022.] Dostupno na: https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/eatingdisorders.pdf.

77. Guideline watch (August 2012): Practice guideline for the treatment of patients with eating disorders, third edition. [Internet]. American Psychiatric Association; 2006. [pristupljeno 07.04.2022.] Dostupno na: https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/eatingdisorders-watch.pdf.

78. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. [Internet]. American Psychiatric Association; 2007. [pristupljeno 07.04.2022.] Dostupno na: https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/ocd.pdf.

79. Obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder: treatment [Internet]. National Institute for Healthcare and Care Excellence; 2005. [pristupljeno 11.05.2022.] Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg31/chapter/Recommendations#steps-3-to-5-treatment-options-for-people-with-ocd-or-bdd>.

80. Guideline watch (March 2013): Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. [Internet]. American Psychiatric Association; 2013. [pristupljeno 07.04.2022.] Dostupno na: https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/ocd-watch.pdf.

81. Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. [Internet]. American Psychiatric Association; 2009. [pristupljeno 07.04.2022.] Dostupno na: https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/panicdisorder.pdf.

82. Practice guideline for the treatment of patients with substance use disorders, second edition. [Internet]. American Psychiatric Association; 2006. [pristupljeno 07.04.2022.]

Dostupno na:

https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/substanceuse.pdf.

83. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers. [Internet]. National Institute for Healthcare and Care Excellence; 2018. [pristupljeno 20.04.2022.] Dostupno na:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng97/chapter/Recommendations#pharmacological-interventions-for-dementia>.

84. Maglione M, Ruelaz Maher A, Hu J i sur. Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update. Comparative Effectiveness Review No. 43. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2011. [pristupljeno 24.02.2022.] Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66081/>.

85. Yunusa I, Alsumali A, Garba AE I Assessment of Reported Comparative Effectiveness and Safety of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Network Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2019;2(3):e190828.

86. Kongpakwattana K, Sawangjit R, Tawankanjanachot I i sur. Pharmacological treatments for alleviating agitation in dementia: a systematic review and network meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2018;84(7):1445-1456.

87. Huang YY, Teng T, Shen XN i sur. Pharmacological treatments for psychotic symptoms in dementia: A systematic review with pairwise and network meta-analysis. Ageing Res Rev. 2022;75:101568.

88. Zhou X, Keitner GI, Qin B i sur. Atypical Antipsychotic Augmentation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;18(11):pyv060.
89. Nuñez NA, Joseph B, Pahwa M i sur. Augmentation strategies for treatment resistant major depression: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord*. 2022;302:385-400.
90. Carter B, Strawbridge R, Husain MI i sur. Relative effectiveness of augmentation treatments for treatment-resistant depression: a systematic review and network meta-analysis. *Int Rev Psychiatry*. 2020;32(5-6):477-490.
91. Veale D, Miles S, Smallcombe N, Ghezai H, Goldacre B, Hodson J. Atypical antipsychotic augmentation in SSRI treatment refractory obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2014;14:317.
92. Albert U, Marazziti D, Di Salvo G, Solia F, Rosso G, Maina G. A Systematic Review of Evidence-based Treatment Strategies for Obsessive-compulsive Disorder Resistant to first-line Pharmacotherapy. *Curr Med Chem*. 2018;25(41):5647-5661.
93. Zhou DD, Zhou XX, Li Y i sur. Augmentation agents to serotonin reuptake inhibitors for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: A network meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;90:277-287.
94. Zhou DD, Zhou XX, Lv Z i sur. Comparative efficacy and tolerability of antipsychotics as augmentations in adults with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: A network meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2019;111:51-58.
95. Hoskins MD, Bridges J, Sinnerton R i sur. Pharmacological therapy for post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis of monotherapy, augmentation and head-to-head approaches. *Eur J Psychotraumatol*. 2021;12(1):1802920.

96. Hamner MB, Hernandez-Tejada MA, Zuschlag ZD, Agbor-Tabi D, Huber M, Wang Z. Ziprasidone Augmentation of SSRI Antidepressants in Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study of Augmentation Therapy. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;39(2):153-157.
97. Britnell SR, Jackson AD, Brown JN, Capehart BP. Aripiprazole for Post-traumatic Stress Disorder: A Systematic Review. *Clin Neuropharmacol*. 2017;40(6):273-278.
98. Villarreal G, Hamner MB, Cañive JM i sur. Efficacy of Quetiapine Monotherapy in Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2016;173(12):1205-1212.
99. Carey P, Suliman S, Ganesan K, Seedat S, Stein DJ. Olanzapine monotherapy in posttraumatic stress disorder: efficacy in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hum Psychopharmacol*. 2012;27(4):386-91.
100. Gartlehner G, Crotty K, Kennedy S i sur. Pharmacological Treatments for Borderline Personality Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2021;35(10):1053-1067.
101. Besag FM, Vasey MJ, Lao KS, Chowdhury U, Stern JS. Pharmacological treatment for Tourette syndrome in children and adults: What is the quality of the evidence? A systematic review. *J Psychopharmacol*. 2021;35(9):1037-1061.
102. Pringsheim T, Holler-Managan Y, Okun MS i sur. Comprehensive systematic review summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders. *Neurology*. 2019;92(19):907-915.
103. Hollis C, Pennant M, Cuenca J i sur. Clinical effectiveness and patient perspectives of different treatment strategies for tics in children and adolescents with Tourette syndrome: a systematic review and qualitative analysis. *Health Technol Assess*. 2016;20(4):1-450, vii-viii.

104. Maneeton N, Maneeton B, Woottitluk P i sur. Quetiapine monotherapy in acute treatment of generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:259-76.
105. Chen TR, Huang HC, Hsu JH, Ouyang WC, Lin KC. Pharmacological and psychological interventions for generalized anxiety disorder in adults: A network meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2019;118:73-83.
106. Hershenberg R, Gros DF, Brawman-Mintzer O. Role of atypical antipsychotics in the treatment of generalized anxiety disorder. *CNS Drugs.* 2014;28(6):519-33.
107. Pillay J, Boylan K, Carrey N i sur. First- and Second-Generation Antipsychotics in Children and Young Adults: Systematic Review Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017.
108. Blader JC, Pliszka SR, Kafantaris V i sur. Stepped Treatment for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Aggressive Behavior: A Randomized, Controlled Trial of Adjunctive Risperidone, Divalproex Sodium, or Placebo After Stimulant Medication Optimization. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2021;60(2):236-251.
109. Aman MG, Bukstein OG, Gadow KD i sur. What does risperidone add to parent training and stimulant for severe aggression in child attention-deficit/hyperactivity disorder? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014;53(1):47-60.
110. Farmer CA, Epstein JN, Findling RL i sur. Risperidone Added to Psychostimulant in Children with Severe Aggression and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Lack of Effect on Attention and Short-Term Memory. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2017;27(2):117-124.
111. Attia E, Steinglass JE, Walsh BT i sur. Olanzapine Versus Placebo in Adult Outpatients With Anorexia Nervosa: A Randomized Clinical Trial. *Am J Psychiatry.* 2019;176(6):449-456.

112. Han R, Bian Q, Chen H. Effectiveness of olanzapine in the treatment of anorexia nervosa: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav.* 2022;12(2):e2498.
113. Powers PS, Klabunde M, Kaye W. Double-blind placebo-controlled trial of quetiapine in anorexia nervosa. *Eur Eat Disord Rev.* 2012;20(4):331-4.
114. Lebow J, Sim LA, Erwin PJ, Murad MH. The effect of atypical antipsychotic medications in individuals with anorexia nervosa: a systematic review and meta-analysis. *Int J Eat Disord.* 2013;46(4):332-9.
115. Anderson SL, Vande Griend JP. Quetiapine for insomnia: A review of the literature. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71(5):394-402.
116. Thompson W, Quay TAW, Rojas-Fernandez C, Farrell B, Bjerre LM. Atypical antipsychotics for insomnia: a systematic review. *Sleep Med.* 2016;22:13-17.
117. Tassniyom K, Paholpak S, Tassniyom S, Kiewyoo J. Quetiapine for primary insomnia: a double blind, randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai.* 2010;93(6):729-34.
118. Chan B, Kondo K, Freeman M, Ayers C, Montgomery J, Kansagara D. Pharmacotherapy for Cocaine Use Disorder-a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2019;34(12):2858-2873.
119. Alvarez Y, Pérez-Mañá C, Torrens M, Farré M. Antipsychotic drugs in cocaine dependence: a systematic review and meta-analysis. *J Subst Abuse Treat.* 2013;45(1):1-10.
120. Tapp A, Wood AE, Kennedy A, Sylvers P, Kilzieh N, Saxon AJ. Quetiapine for the treatment of cocaine use disorder. *Drug Alcohol Depend.* 2015;149:18-24.
121. Kishi T, Matsuda Y, Iwata N, Correll CU. Antipsychotics for cocaine or psychostimulant dependence: systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry.* 2013;74(12):e1169-80.

122. Khoramizadeh M, Effatpanah M, Mostaghimi A, Rezaei M, Mahjoub A, Shishehgar S. Treatment of amphetamine abuse/use disorder: a systematic review of a recent health concern. *Daru*. 2019;27(2):743-753.
123. Wang G, Zhang Y, Zhang S i sur. Aripiprazole and Risperidone for Treatment of Methamphetamine-Associated Psychosis in Chinese Patients. *J Subst Abuse Treat*. 2016;62:84-8.
124. Coffin PO, Santos GM, Das M i sur. Aripiprazole for the treatment of methamphetamine dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Addiction*. 2013;108(4):751-61.
125. Mariani JJ, Pavlicova M, Jean Choi C i sur. Quetiapine treatment for cannabis use disorder. *Drug Alcohol Depend*. 2021;218:108366.
126. Littlewood RA, Claus ED, Arenella P i sur. Dose specific effects of olanzapine in the treatment of alcohol dependence. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232(7):1261-8.
127. Kishi T, Sevy S, Chekuri R, Correll CU. Antipsychotics for primary alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(7):e642-54.
128. Jimenez XF, Sundararajan T, Covington EC. A Systematic Review of Atypical Antipsychotics in Chronic Pain Management: Olanzapine Demonstrates Potential in Central Sensitization, Fibromyalgia, and Headache/Migraine. *Clin J Pain*. 2018;34(6):585-591.
129. Seidel S, Aigner M, Ossege M, Pernicka E, Wildner B, Sycha T. Antipsychotics for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8):CD004844.
130. Walitt B, Klose P, Üçeyler N, Phillips T, Häuser W. Antipsychotics for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(6):CD011804.

131. Potvin S, Morin M, Cloutier C, Gendron A, Bissonnette A, Marchand S. Add-on treatment of quetiapine for fibromyalgia: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled 12-week trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32(5):684-7.
132. Maher AR, Theodore G. Summary of the comparative effectiveness review on off-label use of atypical antipsychotics. *J Manag Care Pharm.* 2012;18(5 Suppl B):S1-20.
133. Stogios N, Smith E, Bowden S i sur. Metabolic adverse effects of off-label use of second-generation antipsychotics in the adult population: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology.* 2022;47(3):664-672.
134. Hirsch L, Yang J, Bresee L, Jette N, Patten S, Pringsheim T. Second-Generation Antipsychotics and Metabolic Side Effects: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Drug Saf.* 2017;40(9):771-781.
135. Sagreiya H, Chen YR, Kumarasamy NA, Ponnusamy K, Chen D, Das AK. Differences in Antipsychotic-Related Adverse Events in Adult, Pediatric, and Geriatric Populations. *Cureus.* 2017;9(2):e1059.
136. Bernagie C, Danckaerts M, Wampers M, De Hert M. Aripiprazole and Acute Extrapyramidal Symptoms in Children and Adolescents: A Meta-Analysis. *CNS Drugs.* 2016;30(9):807-18.
137. Pozzi M, Ferrentino RI, Scrinzi G i sur. Weight and body mass index increase in children and adolescents exposed to antipsychotic drugs in non-interventional settings: a meta-analysis and meta-regression. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2022;31(1):21-37.
138. Man KKC, Shao SC, Chaiyakunapruk N i sur. Metabolic events associated with the use of antipsychotics in children, adolescents and young adults: a multinational sequence symmetry study. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2022;31(1):99-120.
139. Pramyothin P, Khaodhiar L. Type 2 diabetes in children and adolescents on atypical antipsychotics. *Curr Diab Rep.* 2015;15(8):53.

140. Bobo WV, Cooper WO, Stein CM i sur. Antipsychotics and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Children and Youth. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(10):1067–1075.
141. Hoekstra PJ, Dietrich A. First do no harm: use off-label antipsychotic medication in children and adolescents with great caution. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022;31(1):1-3.
142. Varimo E, Aronen ET, Mogk H i sur. Antipsychotic Treatment Duration in Children and Adolescents: A Register-Based Nationwide Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2021;31(6):421-429.
143. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005;294(15):1934-43.
144. Dorsey ER, Rabbani A, Gallagher SA i sur. Impact of FDA Black Box Advisory on Antipsychotic Medication Use. *Arch Intern Med*. 2010;170(1):96–103.
145. Maher AR, Maglione M, Bagley S i sur. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;306(12):1359-69.