

Utjecaj nuspojava antipsihotika na zadovoljstvo liječenjem u pacijentica sa shizofrenijom

Bukić, Josipa

Professional thesis / Završni specijalistički

2023

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:243705>

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

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



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

doc. dr. sc. Josipa Bukić

**Utjecaj nuspojava antipsihotika na zadovoljstvo liječenjem u pacijentica sa
shizofrenijom**

Specijalistički rad

Zagreb, 2023.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

doc. dr. sc. Josipa Bukić

**Utjecaj nuspojava antipsihotika na zadovoljstvo liječenjem u pacijentica sa
shizofrenijom**

Specijalistički rad

Zagreb, 2023.

Poslijediplomski specijalistički studij: Klinička farmacija

Mentor rada: prof. dr. sc. Miroslav Herceg

Specijalistički rad obranjen je dana ----- na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1.

2.

3.

Rad ima 42 lista.

PREDGOVOR

Ovaj rad izrađen je u Zavodu za psihotične bolesti Kliničkog bolničkog centra Vrapče u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija kliničke farmacije pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Miroslava Hercega.

Zahvaljujem profesoru Hercegu na ukazanom povjerenju, stručnim savjetima te podršci tijekom provođenja ovog istraživanja.

Veliko hvala svim djelatnicima Klinike koji su omogućili provođenje ovog istraživanja.

Naposljetku, hvala mojoj obitelji što me uvijek podupiru i vjeruju u mene, a posebice mojoj teti Jadranki, čijoj uspješnosti i prepoznatosti, ali i poštenju, težim od početaka svog obrazovanja.

SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja je istražiti tip i učestalost nuspojava uzrokovanih antipsihoticima, koje utječu na negativan stav o farmakoterapiji u pacijenata. Nadalje, specifični cilj je istražiti učestalost prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova u ove skupine pacijenata.

Ispitanici i metode: Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Klinike za psihijatriju Vrapče, a ustrojeno je kao presječno istraživanje. Ispitanici uključeni u istraživanje su anketirani u prostorijama Klinike za psihijatriju Vrapče, Zavod za ženske psihotične poremećaje u razdoblju od svibnja do listopada 2022. godine. Uključni kriterij za ispitanike je ženski spol, ambulantno liječenje pacijenata, punoljetna dob te potvrđena dijagnoza shizofrenije.

Rezultati: U istraživanju je sudjelovalo ukupno 109 pacijentica koje su u ispitivanom razdoblju posjetile Zavod za ženske psihotične poremećaje Klinike za psihijatriju Vrapče te dale svoj informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju. Najveći udio ispitanica imao je između 50 i 60 godina, nisu imali partnera te nisu bile zaposlene. Čak 43,1% ispitanica je iskusio nuspojavu antipsihotika, ali je samo jedna pacijentica sumnju na nuspojavu prijavila nadležnom tijelu.

Zaključak: Rezultati ovog istraživanja pokazuju blago negativniji stav o farmakoterapiji antipsihoticima u ispitivanoj populaciji koja je iskusila nuspojave, ali pokazuju značajno neznanje i nedostatak prakse prijavljivanja sumnji na nuspojave antipsihotika. Zbog navedenog se može zaključiti da je potrebna edukacija i pacijenata i zdravstvenih djelatnika o farmakovigilanciji.

SUMMARY

Objective: The aim of this research was to investigate the type and frequency of side effects caused by antipsychotics, which influence the attitude towards pharmacotherapy in schizophrenic patients. Furthermore, the specific aim was to investigate the frequency of reporting suspected adverse drug reactions in these groups of patients.

Subjects and methods: The research was approved by the Ethics Committee of the Vrapče Psychiatry Clinic, and it was organized as a cross-sectional study. Respondents included in the research were surveyed in the premises of the Vrapče Psychiatry Clinic, Institute for Female Psychotic Disorders in the period from May to October 2022. Inclusive criteria for respondents are female sex, outpatient treatment of patients, legal age and a confirmed diagnosis of schizophrenia.

Results: A total of 109 patients who visited the Department for Female Psychotic Disorders of the Vrapče Psychiatry Clinic during the period under investigation participated in the study and gave their informed consent to participate in the study. The majority of respondents were between 50 and 60 years old, did not have a partner and were not employed. As many as 43.1% of respondents experienced a side effect of antipsychotics, but only one patient reported the suspected side effect to the competent authority.

Conclusion: The results of this study show a slightly more negative attitude towards antipsychotic pharmacotherapy in the population which experienced side effect, but show significant ignorance and a lack of practice in reporting suspected side effects of antipsychotics. Because of the above, it can be concluded that there is a need for education of both patients and healthcare professionals about pharmacovigilance.

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA.....	6
1.1. Epidemiologija shizofrenije.....	2
1.2. Etiologija shizofrenije.....	3
1.3. Klinička slika u pacijenata sa shizofrenijom	3
1.4. Farmakoterapija shizofrenije	4
1.4.1. Nuspojave antipsihotika.....	7
1.4.2. Nove terapijske mogućnosti.....	10
1.5. Kvaliteta života u pacijenata sa shizofrenijom	11
1.6. Adherencija pacijenata sa shizofrenijom	13
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	15
3. ISPITANICI I METODE	16
4. REZULTATI.....	18
5. RASPRAVA.....	22
6. ZAKLJUČCI.....	25
7. LITERATURA.....	26
8. ŽIVOTOPIS	32
9. Prilozi	35

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Shizofrenija, prepoznata kao najozbiljnija od svih duševnih bolesti, je psihijatrijski sindrom karakteriziran psihotičnim simptomima kao što su halucinacije, deluzije i neorganizirani govor te negativnim simptomima kao što su smanjena motivacija i poteškoće pri izražavanju te kognitivnim nedostacima koji uključuju oslabljene izvršne funkcije, pamćenje i brzinu mentalne obrade. Shizofrenija pogađa gotovo 1% svjetskog stanovništva i nalazi se među deset najvećih globalnih uzroka invaliditeta. Međutim, treba naglasiti da postoje velike varijacije u sposobnosti funkcioniranja osoba sa shizofrenijom u svakodnevnom životu, pri čemu su neki pacijenti suočeni s teškim invaliditetom, a drugi sposobni funkcionirati na visokoj razini (1, 2).

Prvi znakovi shizofrenije obično se pojavljuju u kasnim tinejdžerskim i ranim dvadesetim godinama, ali neka djeca u koje se kasnije razvije shizofrenija imaju socijalne poteškoće, fizičku nespretnost i niži kvocijent inteligencije od njihove uže i šire rodbine slične dobi. Prije pojave psihoze često postoji razdoblje koje može trajati mjesecima ili godinama, u kojem se mogu uočiti suptilne promjene u ponašanju i opadanje funkcije; ovo se razdoblje naziva prodromom psihoze (3).

1.1. Epidemiologija shizofrenije

Prema podacima meta analize provedene od strane *McGrath* i suradnika, procjenjuje se da je godišnja incidencija shizofrenija 15 muškaraca i 10 žena na 100 000 ljudi. Ukoliko se u procjenu uključe i slični psihotični poremećaji poput deluzijskog poremećaja, akutnog psihotičnog poremećaja i psihoze, učestalost ovih poremećaja u općoj populaciji se povećava 2 do 3 puta. Također, postoje javno dostupni podaci o prevalenciji svih bolesti pa tako i shizofrenije u populaciji stanovnika Republike Hrvatske. Prema podacima Zdravstvenog-statističkog ljetopisa Hrvatske za 2019. godinu, u Republici Hrvatskoj je bilo ukupno 32 588 pacijenata oboljelih od shizofrenije (4, 5).

Shizofrenija se, prema dostupnim istraživanjima, najčešće javlja u razdoblju adolescencije, a rijetko nakon četrdesete godine života. Dugi niz godina se smatralo da je prevalencija shizofrenije jednaka u oba spola, a nastup simptoma se u muškaraca javlja ranije, odnosno prvu epizodu najčešće imaju tijekom ranih dvadesetih godina, dok je u žena pojava simptoma bolesti najčešće u kasnim dvadesetim bolestima. Međutim, rezultati meta analize autora *Jongsma* i suradnika pokazali su ipak nešto veću učestalost shizofrenije u osoba muškog spola (6, 7).

1.2. Etiologija shizofrenije

Iz rezultata brojnih prethodnih istraživanja uočeno je da je u nastanak shizofrenije uključena disfunkcija brojnih neurotransmitera, ali se također smatra da je etiologija posredovana različitim staničnim procesima, koji su pod utjecajem različitih genetskih polimorfizama. Važno je naglasiti da točna etiologija shizofrenije nije još uvijek razjašnjena, ali su istraživanja pronašla različite abnormalnosti u moždanim strukturama te funkciji mozga ovih pacijenata. Promjene utvrđene najvećim brojem istraživanja su lateralno povećanje ventrikula te smanjenje volumena mozga oko 2% (2, 8).

Iako se rizik od razvoja shizofrenije procjenjuje na 0,28% do 0,6% u cijelom svijetu, rizik je otprilike 3% u slučaju da krvni srodnik (drugog koljena) ima bolest i 10% ako se radi o roditeljima ili braći/sestrama. Ako oboje roditelja imaju shizofreniju, rizik od shizofrenije za potomstvo se povećava na približno 40%. U dvojajčanih blizanaca se procjenjuje rizik od 12% do 14% ako jedan blizanac ima bolest, s povećanjem na visokih 48% za jednoajčane blizanci. Nadalje, uočeno je da se u braće i sestara početak bolesti obično javlja u istoj dobi. Zanimljivo je da su istraživanja koja su proučavala utjecaj posvajanja na pojavu shizofrenije u djece pokazala da promjene okoliša tijekom djetetovih razvojnih faza ne mijenjaju utječu na njegov genetski rizik (8).

1.3. Klinička slika u pacijenata sa shizofrenijom

Klinička prezentacija shizofrenije karakterizirana je pozitivnim i negativnim simptomima te oštećenjem kognitivne funkcije. Pozitivni simptomi shizofrenije privlače najviše pozornosti te se najbolje kontroliraju antipsihoticima. Međutim, negativni simptomi te oštećenje kognitivne funkcije su vrlo usko povezani sa slabim psihosocijalnim funkcioniranjem pacijenta sa shizofrenijom (9). Pozitivni, negativni i kognitivni simptomi navedeni u petom

izdanju Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje Američkog psihijatrijskog udruženja prikazani su u Tablici 1 (10).

Tablica 1. Simptomi shizofrenije (8).

Pozitivni simptomi	Negativni simptomi	Kognitivni simptomi
Sumnjičavost	Osjećajna otupljenost	Poremećena pozornost
Neobični sadržaji misli (deluzije)	Alogija (nesposobnost govorenja)	Poremećena radna memorija
Halucinacije	Anhedonija	Poremećena izvršna funkcija
Konceptualna neorganiziranost	Avolucija (nedostatak motivacije)	

Uz ove, karakteristične simptome shizofrenije, mnogi pacijenti također mogu imati brojne moguće simptome, ukoliko boluju od drugih duševnih ili medicinskih poremećaja. Najčešći komorbiditeti u pacijenata sa shizofrenijom su depresija, anksiozni poremećaji, respiratorne bolesti, kardiovaskularni poremećaji te metabolički poremećaji. Svi navedeni ili mogući komorbiditeti dodatno kompliciraju kliničku sliku te pristup pacijentu i samo liječenje shizofrenije (10).

1.4. Farmakoterapija shizofrenije

Prvu liniju u liječenju shizofrenije čine skupina lijekova pod zajedničkim imenom antipsihotici. Unatoč njihovom postojanju na tržištu preko 70 godina, odabir lijeka u pacijenata sa shizofrenijom i dalje predstavlja veliki izazov psihijatrima. Obzirom da je teško diferencirati

antipsihotike prema njihovoj učinkovitosti, profil nuspojava određenog lijeka postaje bitan prilikom odabira lijeka za pacijenta (11).

Svi danas dostupni antipsihotici djeluju na dopaminske receptore. Hipoteza dopaminske hiperaktivnosti u pacijenata sa shizofrenijom dovela je do razvoja prve generacije antipsihotika, koji se danas nazivaju tipičnim antipsihoticima. Ovi se lijekovi razlikuju u afinitetu prema dopaminskim receptorima, ali dijele zajednički mehanizam djelovanja odnosno svi blokiraju dopaminske D2 receptore i povezani su s rizikom od nastanka ekstrapiramidalnih nuspojava u pacijenata sa shizofrenijom (12).

Prvi sintetizirani antipsihotik u svijetu bio je klorpromazin 1950. godine, a nakon njega haloperidol 1958. godine. Nakon pojave prvih antipsihotika, uslijedio je razvoj druge generacije antipsihotika, nazivanim atipičnim antipsihoticima, zbog toga što ne uzrokuju tipičnu nuspojavu – ekstrapiramidalni sindrom, u pacijenata sa shizofrenijom. U ovome trenutku su svi registrirani antipsihotici antagonisti dopaminskih receptora, izuzev aripiprazola, koji je parcijalni agonist dopaminskih receptora (13).

Najčešće korištene smjernice za liječenje shizofrenije su smjernice medicinskog fakulteta Sveučilišta Harvard, kanadske smjernice za liječenje shizofrenije, smjernice svjetskog udruženja biološke psihijatrije te smjernice američkog psihijatrijskog udruženja (11, 14, 15). U kliničkoj praksi se koriste i antipsihotici prve generacije i antipsihotici druge generacije, jer nije uočena razlika u učinkovitosti između pojedinih generacija antipsihotika. Njihova podjela prikazana je u Tablici 2 (16).

U pacijenata s prvom akutnom epizodom shizofrenije prvu liniju liječenja čine atipični antipsihotici, jer nose manji rizik od nastanka ekstrapiramidalnih nuspojava što povećava adherenciju liječenju u ovoj skupini pacijenata. Učinkovitost u pacijenata s prvom epizodom su pokazali aripiprazol, olanzapin, kvetiapin, risperidon i ziprasidon. Međutim, olanzapin se ne

preporuča kao prva linija liječenja u ove skupine pacijenata zbog rizika od povećanja tjelesne mase te ostalih mogućih metaboličkih nuspojava (16).

Tablica 2. Antipsihotici registrirani za liječenje shizofrenije (16).

Generički naziv	Dnevna doza (mg)	Napomena
PRVA GENERACIJA		
Klorpromazin	300-1000	Najveći utjecaj na povećanje tjelesne mase iz prve generacije
Haloperidol	2-20	Češća neadherencija u pacijenata s prvom epizodom
DRUGA GENERACIJA		
Aripiprazol	15-30	
Klozapin	100-800	Potrebna procjena rizika
Lurasidon	40-120	Uzimati s hranom

Olanzapin	10-20	Ne preporuča se korištenje kod prve epizode zbog velikog utjecaja na povećanje tjelesne mase
Paliperidon	3-12	Bioraspoloživost se povećava korištenjem s hranom
Kvetiapin	400-800	
Ziprasidon	80-160	Uzimati s hranom

1.4.1. Nuspojave antipsihotika

Prva generacija antipsihotika uzrokovala je brojne nuspojave povezane pod zajedničkim terminom ekstrapiramidalni sindrom. Ovaj termin opisuje antipsihoticima uzrokovane poremećaje pokreta, koji nastaju kao posljedica blokade dopaminskih receptora u nigrostrijatalnom putu. Simptomi koji se najčešće javljaju u pacijenata sa shizofrenijom su distonija, akatizija, parkinsonizam i tardivna diskinezija (16).

Distonija je poremećaj karakteriziran ozbiljnim spazmom mišića. Kontrakcije obično nastaju naglo, unutar 24 do 96 sati od uvođenja antipsihotika u farmakoterapiju ili povećanja doze određenog antipsihotika. Ovisno o tome koju skupinu skeletnih mišića zahvaćaju, može doći do trizmusa, glosospazma, faringealno-laringealnog spazma, blefarospazma i drugih. Pojava ove nuspojave uvelike utječe na smanjenje adherencije antipsihoticima u pacijenata sa shizofrenijom, a u težim slučajevima može se raditi i o po život opasnom stanju. Rizikni čimbenici za nastanak ove nuspojave su korištenje tipičnih antipsihotika, mlađa dob pacijenata,

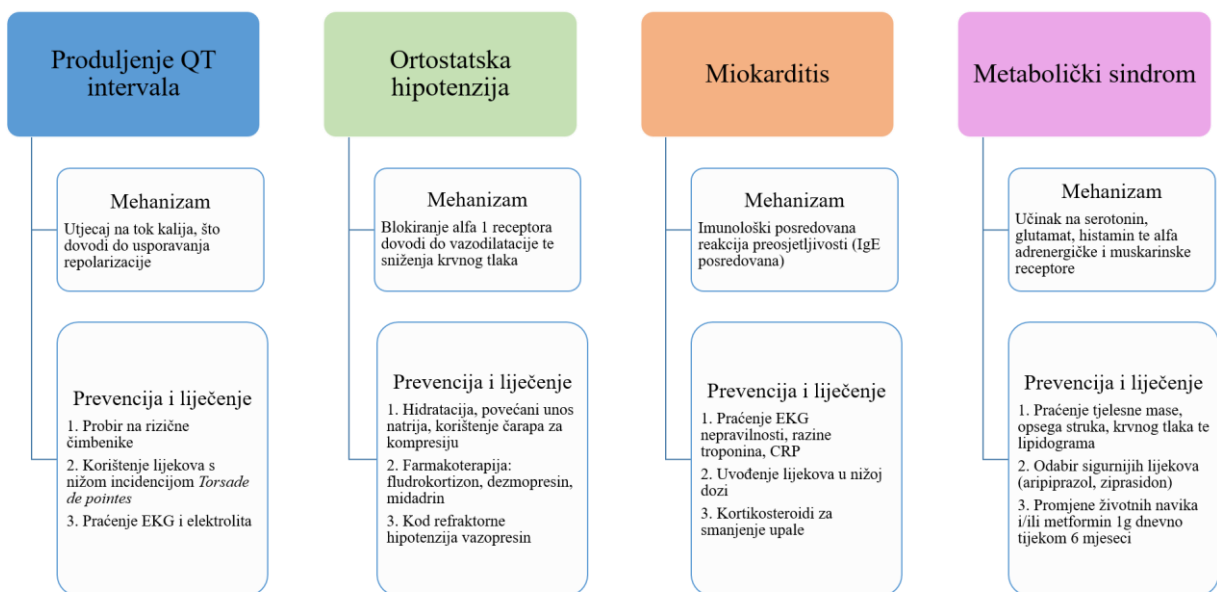
muški spol te korištenje visoke doze lijekova. Lijekovi izbora u liječenju antipsihoticima uzrokovane distonije su antikolinergici te benzodiazepini kao druga linija (17, 18).

Akatizija je karakterizirana nesposobnošću mirovanja pacijenata u sjedećem položaju te funkcionalnim motoričkim nemirom. Akatizija se obično javlja u početku korištenja antipsihotika, a najmanji rizik od nastanka ove nuspojave imaju aripiprazol, risperidon, kvetiapin i klozapin. U liječenju ove nuspojave ne preporuča se korištenje benzodiazepina, zbog povećanog rizika od zlouporabe sredstava ovisnosti, već se preporuča korištenje propranolola ili mirtazapina (19).

Simptomi parkinsonizma se u pacijenata sa shizofrenijom obično javljaju nakon tjedan do dva tjedna od početka korištenja antipsihotika ili povećanja doze korištenog lijeka. U rjeđim slučajevima mogu se javiti i nekoliko mjeseci nakon početka korištenja lijekova. U pacijenata se obično javljaju karakteristični simptomi kao što su akinezija, bradikinezija, tremor (posebice u mirovanju), rigidnost tijela te nestabilnost (posebice kod promjene položaja tijela). Antikolinergički lijekovi se najčešće koriste u terapiji ovih simptoma, ali njihovo doživotno korištenje nije opravdano te se preporuča zamjena s drugom generacijom antipsihotika ukoliko dođe do pojave ove nuspojave u pacijenata sa shizofrenijom (17, 18, 20).

Tardivna diskinezija se javlja relativno kasno nakon uvođenja antipsihotika u terapiju, u usporedbi s ostalim simptomima ekstrapiramidnog sindroma. Karakteriziraju je nevoljni pokreti, a posebno je problematično ukoliko simptomi zahvate područja lica ili jezik, što može utjecati na gutanje ili pričanje. Najveći problem s ovim simptomom je njegova ireverzibilnost, u usporedbi s drugim simptomima. Ukoliko se simptomi uoče u ranom stadiju njihove pojave postoji mogućnost potpunog oporavka u pacijenata sa shizofrenijom. Međutim, ukoliko simptomi potraju, mogu ostati trajno, unatoč prestanku korištenja antipsihotika (20, 21).

Slika 1 prikazuje ostale moguće nuspojave koje se mogu razviti u pacijenata tijekom korištenja određenih antipsihotika, kao i mehanizam njihovog nastanka te preventivne i kurativne mjere koje se mogu primijeniti kako bi se spriječila njihova pojava. Obzirom da navedene nuspojave uvelike mogu utjecati na očekivani životni vijek u pacijenata sa shizofrenijom, rana identifikacija nuspojava ima bitnu ulogu u kliničkoj praksi (22).



Slika 1. Nuspojave antipsihotika, mehanizam nastanka te prevencija (9).

Metaboličke nuspojave su karakteristične za drugu generaciju antipsihotika, ali neki lijekovi iz ove skupine imaju veći rizik od povećanja tjelesne mase te se ne preporučuju kao prva linija liječenja shizofrenije u novootkrivenih pacijenata. Učinak na lipide, glukozu i krvi te povećanje tjelesne mase također ovisi i o dozi primijenjenog lijeka. Primjerice, prema istraživanju Piras i suradnika, provedenom u 438 pacijenata, metaboličke nuspojave paliperidona (povećanje tjelesne mase i povišenje vrijednosti kolesterola) ovise o dozi

primijenjenog lijeka te se preporuča korištenje minimalne doze koja pokazuje učinak u kontroli simptoma pacijenata sa shizofrenijom (23).

Zbog povećanog rizika od negativnog utjecaja antipsihotika na metabolizam i tjelesnu masu, veliki broj istraživanja ispituje intervencije koje bi smanjile utjecaj ove nuspojave na pacijente, primjerice betahistin ili metformin. U literaturi, ali i u kliničkoj praksi, metformin sve više dobiva na značaju kao prva linija za liječenje povećanja tjelesne mase uzrokovanog korištenjem antipsihotika. Iako je ovo korištenje ispitano brojnim randomiziranim kontroliranim kliničkim istraživanjima, još uvijek ne postoje kliničke smjernice posvećene isključivo upotrebi metformina u ovoj indikaciji, u kojima bi se navodile pouzdane informacije o pravovremenom početku korištenja metformina u pacijenata koji koriste antipsihotike te točno doziranje u ovoj populaciji (24, 25).

1.4.2. Nove terapijske mogućnosti

Svi trenutno odobreni lijekovi za liječenje shizofrenije imaju izravan afinitet za dopaminske D2 receptore i blokiraju postsinaptičke dopaminske receptore. Izravni antagonizam ovih receptora trenutno dostupnih antipsihotika povezan je s karakterističnim i predvidljivim nuspojavama u rasponu od poremećaja kretanja (npr. ekstrapiramidalni simptomi i rizik od tardivne diskinezije) do toksičnosti u ponašanju (npr. subjektivna disforija i stanja letargije ili ravnodušnosti). Stupanj do kojeg pojedini antipsihotici dovode do ovih, ili drugih nuspojava, ovisi o opsegu D2 antagonizma, korištenoj dozi i predispoziciji pojedinog bolesnika. Obzirom da nuspojave postojeće skupine lijekova u liječenju shizofrenije predstavljaju veliki izazov u liječenju pacijenata, novija klinička istraživanja uključuju lijekove koji svoje učinke ne iskazuju djelovanjem na dopaminske receptore (26, 27).

Jedan od primjera je lijek ksanomelin, agonist muskarinskih receptora, koji je u prethodnim istraživanjima pokazao učinak u pacijenata sa shizofrenijom. Unatoč dokazima o učinkovitosti, ovaj lijek još uvijek nije registriran na tržištu, zato što u većine pacijenata uzrokuje tipične muskarinske nuspojave, kao što su mučnina, povraćanje, hipotenzija ili sinkopa. Međutim, trenutno se istražuje nova kombinacija dvije djelatne tvari, ksanomelina i trospija, koji djeluje kao antagonist isključivo perifernih muskarinskih receptora i ne prelazi krvno moždanu barijeru, čime se smanjuje učestalost muskarinskih nuspojava u pacijenata koji koriste ksanomelin (28, 29).

U randomiziranom kontroliranom kliničkom istraživanju kombinacije ksanomelina i trospija sudjelovalo je ukupno 179 pacijenata sa shizofrenijom te su rezultati pokazali da su prijavljene nuspojave uglavnom bile blage, javljaju se u prva dva tjedna korištenja kombinacije ovih lijekova te su prolazne (povraćanje je prošlo nakon prvog dana, a suhoća usta nakon dva tjedna). U istome istraživanju nisu uočene promjene u tjelesnoj masi ili metaboličkim parametrima (30).

Intenzivno se istražuje i učinak ulotaronta u terapiji shizofrenije. Ovaj lijek također ne djeluje na dopaminske receptore, već je TAAR1 agonist (engl. *trace-amine-associated receptor-1*), a djeluje i kao agonist serotoninskih receptora. Rezultati druge faze kliničkih istraživanja upućuju na dobar sigurnosni profil ulotaronta te poboljšanje pozitivnih, negativnih i depresivnih simptoma u pacijenata sa shizofrenijom (31).

1.5. Kvaliteta života u pacijenata sa shizofrenijom

Svjetska Zdravstvena Organizacija definira kvalitetu života kao percepciju pojedinca o vlastitom položaju u životu u kontekstu kulture i sustava vrijednosti u kojima živi te u odnosu na svoje ciljeve, očekivanja, standarde i brige. Zbog prepoznate važnosti kvalitete života, kao

mjere ishoda liječenja, Svjetska Zdravstvena Organizacija donosi različite instrumente za procjenu ove vrijednosti u pojedinaca. Nadalje, u zadnjih par godina uočen je porast broja instrumenata, u obliku validiranih upitnika, za procjenu kvalitete života točno određene skupine bolesnika (32).

Kvaliteta života se tijekom godina razvila u globalno priznati koncept medicine orijentirane pacijentu te mjeri njegova subjektivna iskustva prilikom liječenja u gotovo svim češćim bolestima. Primjerice, u Njemačkoj se procjena kvalitete života prilaže u dokumentaciji potrebnoj za registraciju lijekova na tržište. Međutim, ovaj kriterij se za lijekove korištene u shizofreniji uvrstio s određenim vremenskim odmakom, u usporedbi s lijekovima korištenim u drugim bolestima (33).

Rezultati prethodnih istraživanja u populaciji oboljeloj od shizofrenije pokazali su generalno nižu kvalitetu života u ovoj populaciji, u usporedbi sa zdravim ispitanicima. U obzir treba uzeti i da povećanje tjelesne mase, uočeno kod korištenja određenih antipsihotika, također smanjuje kvalitetu života u pacijenata sa shizofrenijom. Nadalje, uočeni čimbenici koji negativno utječu na kvalitetu života kod shizofrenije su dob, broj relapsa te broj hospitalizacija, dok do poboljšanja kvalitete života dolazi s poboljšanim parametrima kao što su dobra adherencija terapiji te redovite kontrole u psihijatara. Također, provedena je i meta analiza čimbenika koji su povezani s kvalitetom života u pacijenata s prvom epizodom psihoze te su rezultati pokazali negativnu povezanost između kvalitete života i ozbiljnosti simptoma te duljine perioda u kojem pacijent nije koristio farmakoterapiju (34-36).

U obzir treba uzeti i visoku stopu nezaposlenosti u populaciji oboljelih od shizofrenije, jer i nezaposlenost utječe na kvalitetu života. Istraživanja provedena unutar europskih država procjenjuju stope nezaposlenosti na visokih 70 do čak 90% u oboljelih od shizofrenije. Buduća istraživanja trebala bi uključivati mjere kojima bi se poticalo zapošljavanje te posljedično povećanje kvalitete života u pacijenata oboljelih od shizofrenije

1.6. Adherencija pacijenata sa shizofrenijom

Loša adherencija terapiji antipsihoticima je jedan od čestih razloga relapsa ove bolesti te hospitalizacije pacijenata sa shizofrenijom, zbog čega doprinosi ne samo lošoj kontroli shizofrenije, već i povećanim troškovima zdravstvenog sustava. Jedan od načina na koji se može poboljšati adherencija antipsihoticima je odabir lijeka kojeg će pacijent dobro podnositi. Također se naglasak stavlja na potrebu za edukacijom pacijenata o važnosti redovitog korištenja farmakoterapije (37).

Rezultati istraživanja *Ngui* i suradnika, provedenog u 8595 ispitanika, ukazuju na moguće čimbenike koji utječu na adherenciju antipsihotika. Jedan od prepoznatih čimbenika je korištenje druge generacije antipsihotika, koje je statistički značajno bilo povezano s boljom adherencijom, u pacijenata i muškog i ženskog spola, u usporedbi s korištenjem antipsihotika prve generacije. Sljedeći uočeni čimbenik je dob pacijenata te su rezultati pokazali da su stariji pacijenti skloniji biti adherentni, u usporedbi s mlađim pacijentima sa shizofrenijom. Spol također utječe na adherenciju, jer je u navedenom istraživanju 13,71% pacijenata ženskog spola bilo adherentno, u usporedbi s 11,01% pacijenata muškog spola. Postoji mogućnost da je ova razlika posljedica seksualne disfunkcije koju antipsihotici mogu uzrokovati, a ova nuspojava ima veći utjecaj u muškaraca, u usporedbi sa ženama (38).

Za pretpostaviti je da uočene razlike u adherenciji pacijenata muškog i ženskog spola ovise o nuspojavama s kojima se određeni pacijent može susresti. Kako je već navedeno, muškarcima će nuspojave vezane za seksualnu funkciju (impotencija i smanjenje libida) u većoj mjeri utjecati na smanjenu adherenciju antipsihoticima, u usporedbi s pacijenticama ženskog spola. Nadalje, u usporedbi s pacijentima muškog spola, u pacijenata ženskog spola će poremećaji vezani uz povišenje vrijednosti prolaktina, kao što su galaktoreja, poremećaji

menstrualnog ciklusa, ali i problemi s plodnosti, imati veći utjecaj na adherenciju antipsihoticima. Navedeni problemi su najviše izraženi u pacijentica ženskog spola generativne dobi (39).

Rezultati sustavnog pregleda, objavljenog 2020. godine, također navode mlađu dob pacijenata kao rizični čimbenik za lošu adherenciju antipsihoticima, ali i slabo razumijevanje same bolesti, korištenje pripravaka s kanabisom te prisustvo ozbiljnih pozitivnih simptoma. Buduća istraživanja trebala bi kao mjere za povećanje adherencije antipsihoticima uključivati intervencije koje su prilagođene pacijentu te uzimaju u obzir njegove rizične čimbenike. Također, navodi se potreba za stvaranjem jedinstvenih smjernica za poboljšanje adherencije u pacijenata sa shizofrenijom (40).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Prethodna istraživanja pokazala su povezanost između pojave nuspojava antipsihotika i nastanka negativnog stava o liječenju u pacijenata sa shizofrenijom te posljedično smanjenje adherencije.

Cilj ovog istraživanja je istražiti tip i učestalost nuspojava uzrokovanih antipsihoticima, koje utječu na negativan stav o farmakoterapiji u pacijenata. Nadalje, specifični cilj je istražiti učestalost prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova u ove skupine pacijenata.

3. ISPITANICI I METODE

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Klinike za psihijatriju Vrapče, a ustrojeno je kao presječno istraživanje. Ispitanici uključeni u istraživanje su anketirani u prostorijama Klinike za psihijatriju Vrapče, Zavod za ženske psihotične poremećaje u razdoblju od svibnja do listopada 2022. godine. Uključni kriterij za ispitanike je ženski spol, ambulantno liječenje pacijenata, punoljetna dob te potvrđena dijagnoza shizofrenije.

Istraživanju je prethodilo pretraživanje dostupne znanstvene literature za odabir prikladnog anketnog upitnika za pacijentice sa shizofrenijom. Zbog svoje primjerenosti u navedenoj populaciji, odabrana je skala za procjenu zadovoljstva lijekom DAI (engl. *drug attitude inventory*), prikazana u Tablici 3 (41). Ovaj alat sadrži samo 10 pitanja, što daje ukupni maksimalni zbir od 10 bodova. Pacijent na svako pitanje odgovara s točno ili netočno, a pozitivni odgovor se boduje s jednim bodom, dok se negativni odgovor na pojedino pitanje ne boduje. Viši broj bodova ukazuje na pozitivniji stav o liječenju antipsihoticima te je povezan s boljom adherencijom u pacijenata.

Konačna verzija ankete sastojala se od dva dijela. Prvi dio ankete, 10 pitanja, je utvrđivao demografske podatke ispitanica te pitanja o farmakoterapiji, dok je drugi sadržavao DAI upitnik. Prikupljeni su podaci o dobi, bračnom statusu i zaposlenju pacijentica. Nadalje, prikupljeni su podaci o lijeku koji se koristi (generički naziv i doziranje), načinu korištenja (oralno ili intramuskularno), duljini korištenja lijeka te pitanja o nuspojavama korištenih lijekova; koje su nuspojave uočene te jesu li prijavljene nadležnom tijelu

Tablica 3. Skala za procjenu zadovoljstva liječenjem antipsihoticima

DAI upitnik

1. Za mene, dobre stvari lijeka kojeg koristim nadmašuju one lose
2. Osjećam se čudno, poput zombija, dok koristim lijekove
3. Dobrovoljno koristim lijekove
4. Lijekovi me opuštaju
5. Od lijekova se osjećam umorno
6. Koristim lijekove samo kada sam bolesna
7. Osjećam se normalnije kada koristim lijekove
8. Neprirodno je za moj um i tijelo da ih kontroliram lijekovima
9. Moje misli su jasnije dok koristim lijekove
10. Koristeći redovito lijekove preveniram bolest

Prikupljeni podaci uneseni su u radni list koristeći program Microsoft Office Excel 2016. Daljnja analiza podataka provedena je koristeći statistički program MedCalc (ver. 11.5.1.0., MedCalc Software, Ostend, Belgija). Podaci su prikazani kao cijeli brojevi i postotci, a kvalitativne varijable uspoređene su hi-kvadrat testom. Razina statističke značajnosti u ovom istraživanju je postavljena na $p < 0,05$.

4. REZULTATI

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 109 pacijentica koje su u ispitivanom razdoblju posjetile Zavod za ženske psihotične poremećaje Klinike za psihijatriju Vrapče te dale svoj informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju. Demografske karakteristike ispitanica prikazane su u Tablici 4. Najveći udio ispitanica imao je između 50 i 60 godina, nisu imali partnera te nisu bile zaposlene.

Tablica 4. Demografske karakteristike ispitanica

Karakteristika	N (%)
Dob	
20-29	5 (4,6)
30-39	15 (13,8)
40-49	30 (27,5)
50-59	44 (40,4)
>60	15 (12,7)
Bračni status	
Slobodna	37 (33,9)
U vezi	8 (7,3)
Udana	29 (26,6)
Razvedena	22 (20,2)
Udovica	13 (11,9)
Radni status	
Nezaposlena	60 (55,0)
Zaposlena	49 (45,0)

Antipsihotici korišteni u ispitanih pacijentica te učestalost njihovog korištenja prikazani su u Tablici 5. Ukupno je 88 pacijentica (80,7%) koristilo samo jedan lijek u terapiji, dok je 21 pacijentica (19,3%) koristila 2 do 4 antipsihotika istovremeno. Najčešće korišteni lijek bio je olanzapin, u 15,5% pacijentica, a slijede ga paliperidon i klozapin. Gotovo je trećina pacijentica, 31,2%, koristila lijekove iz prve generacije antipsihotika (haloperidol, promazin, flufenazin i sulpirid). Ukupno je 72,5% pacijentica koristilo oralno primijenjeni lijek, a ostatak je koristio intramuskularno primijenjeni antipsihotik.

Tablica 5. Antipsihotici i učestalost korištenja u ispitanica

Lijek	N (%)
1. Risperidon	13 (9,6)
2. Haloperidol	14 (10,4)
3. Promazin	14 (10,4)
4. Klozapin	16 (11,8)
5. Paliperidon	18 (13,3)
6. Aripiprazol	15 (11,1)
7. Olanzapin	21 (15,5)
8. Kvetiapin	12 (8,8)
9. Flufenazin	8 (5,9)
10. Sulpirid	4 (2,9)
Ukupno	135 (100)

Ispitanice su osim antipsihotika koristile i lijekove iz drugih farmakoterapijskih skupina. Samo je 11% ispitanica koristilo jedan lijek, 45,9% je koristilo dva lijeka, 22,9% je koristilo tri

lijeka, a 20,2% ispitanica koristilo je četiri ili više od četiri lijeka. Ukupno je 47 ispitanica, što čini 43,1%, navelo da je iskusilo nuspojavu korištenog antipsihotika, samo je jedna ispitanica (2,1%) prijavila sumnju na nuspojavu lijeka. Tipovi nuspojava u pacijentica prikazani su u Tablici 6. Najčešće zabilježene nuspojave bile su iz skupa ekstrapiramidalnog sindroma te povećanje tjelesne mase, obje u 28,3% ispitanica.

Tablica 6. Nuspojave ispitanika istraživanja

Nuspojava	N (%)
Smanjeni libido	2 (3,7)
Ekstrapiramidalne nuspojave (tremor, distonija)	15 (28,3)
Hipersalivacija	6 (11,3)
Amenoreja	1 (1,9)
Povećanje tjelesne mase	15 (28,3)
Sedacija	7 (13,2)
Glavobolja	2 (3,7)
Nestabilnost	1 (1,9)
Hiperprolaktinemija	1 (1,9)
Manjak koncentracije	1 (1,9)
Konstipacija	1 (1,9)
Depresija	1 (1,9)
Ukupno:	53

Razlika između pacijenata koji su iskusili nuspojavu lijeka i pacijenata koji nisu iskusili nuspojavu lijeka u svakoj čestici DAI upitnika prikazana je u Tablici 7.

Tablica 7. DAI odgovori u ispitanika

DAI stavka	N (%)	N (%)	p*
	ispitanika s	ispitanika	
	doživljenom	bez	
	nuspojavom	nuspojava	
Za mene, dobre stvari lijeka kojeg koristim nadmašuju one loše	43 (91,5)	60 (96,8)	0,599
Osjećam se čudno, poput zombija, dok koristim lijekove	17 (27,4)	25 (53,2)	0,010
Dobrovoljno koristim lijekove	46 (97,9)	61 (98,4)	0,273
Lijekovi me opuštaju	41 (87,2)	57 (91,9)	0,627
Od lijekova se osjećam umorno	31 (66,0)	22 (35,5)	0,003
Koristim lijekove samo kada sam bolesna	7 (14,9)	10 (16,1)	0,928
Osjećam se normalnije kada koristim lijekove	42 (89,4)	57 (91,9)	0,899
Neprirodno je za moj um i tijelo da ih kontroliram lijekovima	22 (46,8)	20 (32,3)	0,179
Moje misli su jasnije dok koristim lijekove	43 (91,5)	51 (82,3)	0,269
Koristeći redovito lijekove preveniram bolest	46 (97,9)	58 (93,5)	0,544

*hi-kvadrat test

Rezultati su prikazani kao cijeli brojevi (postotci) slaganja pacijenata s navedenom tvrdnjom

5. RASPRAVA

Rezultati ovog istraživanja ukazuju na pozitivne stavove o korištenju antipsihotika pacijentica Zavoda za psihotične bolesti Kliničkog bolničkog centra Vrapče, čak i u onih pacijentica koje su izrazile sumnju na nuspojavu korištenog lijeka. Najveći udio svih pacijentica smatra da su im misli jasnije dok koriste lijekove te da redovitim korištenjem preveniraju svoju bolest. Ono što je također uočeno u našem istraživanju, čak 98% svih pacijentica dobrovoljno koristi lijekove, što također ima utjecaj i na adherenciju i na pozitivan stav o farmakoterapiji shizofrenije. Slični rezultati pronađeni su i u istraživanju Hatano i sur. gdje su pozitivniji stavovi o korištenju antipsihotika uočeni u onih pacijenata koji su farmakoterapiju odabrali u razgovoru sa svojim liječnikom, u usporedbi s pacijentima u kojih je liječnik samostalno odabrao farmakoterapiju shizofrenije (42).

Statistički značajna razlika između pacijentica koje su iskusile nuspojavu i onih koje nisu zamijetile nuspojave, pronađena je u dvije stavke DAI upitnika. Veći udio pacijentica koje nisu iskusile nuspojavu naveo je da se osjeća čudno kada koristi lijekove, u usporedbi s pacijenticama koje su iskusile nuspojavu. Nadalje, veći udio pacijentica s nuspojavama naveo je da se od lijekova osjeća umorno, u usporedbi s pacijenticama bez prijavljenih sumnji na nuspojave antipsihotika. U istraživanju Takeuchi i suradnika, koje je ispitivalo stavove pacijenata, ali i zdravstvenih djelatnika o korištenju u nuspojavama klopazina, oni pacijenti koji su iskusili nuspojave lijeka su također imali niže DAI vrijednosti, odnosno negativniji stav o farmakoterapiji klopazinom (43).

Navedeno istraživanje pokazalo je da je samo jedna pacijentica prijavila sumnju na nuspojavu antipsihotika. Ovo je poražavajući rezultat, posebice kada se uzme u obzir da se u Republici Hrvatskoj sumnje na nuspojave lijekova mogu prijaviti od strane pacijenata, što u brojnim državama još uvijek nije omogućeno te se sumnje na nuspojave lijekova mogu prijaviti

i putem mobilne aplikacije. Republika Hrvatska bila je među prvim državama Europske Unije koja je uvela prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova putem mobilne aplikacije i preliminarni rezultati prvih istraživanja su pokazali povećanje učestalosti prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova ovim putem. Zanimljivo je i da su prethodna istraživanja pokazala da osobe ženskog spola češće prijavljuju sumnje na nuspojave lijekova, u usporedbi s osobama muškog spola te bi prema tome bilo očekivano da će u ispitivanoj populaciji biti veći udio pacijentica koje su prijavile sumnje na nuspojave lijekova. Zbog svega navedenog, potrebno je povećati svijest o mogućnostima, ali i važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova u pacijenata koji koriste antipsihotike, kako bi se povećao obim znanja o njihovoj sigurnosti te učestalosti pojedinih tipova nuspojava (44, 45).

Uočeno je da je najveći udio pacijentica uključenih u ovo istraživanje pripadao dobnoj skupini između 50 i 60 godina. Ovaj rezultat je moguće protumačiti uzimajući u obzir podatke iz prethodnih istraživanja, koji ukazuju na mogućnost druge najčešće dobi kada se pojavljuju simptomi shizofrenije u žena. Naime, dok je kod muškaraca najveća incidencija u doba adolescencije, u žena postoji i takozvani drugi „pik“, u pedesetim godinama, za koji se smatra da je posljedica hormonalnih promjena. Međutim, ove tvrdnje zahtjevaju dodatna epidemiološka istraživanja te detaljniju analizu mehanizma nastanka ove pojave u menopauzalnih žena (2).

Ovo istraživanje, iako je među prvima u Republici Hrvatskoj, ali i Europskoj Uniji, koje ispituje utjecaj nuspojava na farmakoterapiju shizofrenije isključivo u ženskih pacijenata, ima određena ograničenja. Prvo ograničenje je činjenica da je istraživanje provedeno u samo jednom centru, Zavodu za ženske psihotične poremećaje Klinike za psihijatriju Vrapče Zagreb. Buduća istraživanja trebala bi uključivati Zavode drugih ustanova, idealno u različitim gradovima. Nadalje, mali broj ispitanika je također jedno od ograničenja, no kada se uzme u obzir da su bile uključene samo ženske ispitanice ovo su i dalje rezultati koji se mogu koristiti

kao smjernica za buduća istraživanja u ovoj populaciji. Također, kao i svako istraživanje koje koristi anketni upitnik, postoji mogućnost problema s prisjećanjem u ispitanicima te odabir društveno poželjnih odgovora prilikom ispunjavanja anketnog upitnika. Unatoč svim ovim ograničenjima, rezultati našeg istraživanja ukazuju na značajno nisku svijest o važnosti prijavljivanja nuspojava ove skupine lijekova te bi mogli ukazati na potrebu za edukacijom o osnovama farmakovigilancije, kako u pacijenata sa shizofrenijom, tako i u zdravstvenih djelatnika uključenih u njihovo liječenje.

6. ZAKLJUČCI

Najznačajniji rezultati ovog istraživanja su podaci o niskom udjelu pacijenata sa shizofrenijom koji prijavljuju sumnje na nuspojave lijekova Agenciji za lijekove i medicinske proizvode. Kako bi se povećao obim znanja o mogućim nuspojavama te njihovoj učestalosti u populaciji, potrebno je da buduća istraživanja ispitaju utjecaj edukacije o farmakovigilanciji u pacijenata, ali i zdravstvenih djelatnika na praksu prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova.

7. LITERATURA

1. Fleischhacker WW, Arango C, Arteel P, Barnes TR, Carpenter W, Duckworth K, i sur. Schizophrenia--time to commit to policy change. *Schizophrenia bulletin*. 2014;3(3):165-94.
2. Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia. *Lancet*. 2022;399(10323):473-86.
3. Marder SR, Cannon TD. Schizophrenia. *The New England journal of medicine*. 2019;381(18):1753-61.
4. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic reviews*. 2008;30:67-76.
5. Hrvatski statistički ljetopis [Internet]. Dostupno na: www.hzjz.hr
6. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, i sur. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophrenia bulletin*. 2018;44(6):1195-203.
7. Jongsma HE, Turner C, Kirkbride JB, Jones PB. International incidence of psychotic disorders, 2002-17: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Public health*. 2019;4(5):229-44.
8. Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G, Cadenhead K, Dazzan P, Fusar-Poli P, i sur. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nature reviews Drug discovery*. 2016;15(7):485-515.
9. Lieberman JA, First MB. Psychotic Disorders. *The New England journal of medicine*. 2018;379(3):270-80.

10. American Psychiatric Association. Schizophrenia spectrum and other psychotic disorders. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders . 5th ed. Arlington VAPA, 122.
11. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, i sur. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia - a short version for primary care. International journal of psychiatry in clinical practice. 2017;21(2):82-90.
12. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. Lange medical Books/McGraw-Hill, San Francisco, SAD, 2004.
13. Goodman Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics. Lange medical Books/McGraw-Hill, San Francisco, SAD, 2011.
14. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, i sur. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. Focus (Am Psychiatr Publ). 2020;18(4):493-7.
15. Addington D, Anderson E, Kelly M, Lesage A, Summerville C. Canadian Practice Guidelines for Comprehensive Community Treatment for Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Disorders. Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie. 2017;62(9):662-72.
16. Dipro JT. Pharmacotherapy – a pathophysiologic approach. Lange medical Books/McGraw-Hill, San Francisco, SAD, 2011.
17. Burkhard PR. Acute and subacute drug-induced movement disorders. Parkinsonism & related disorders. 2014;20:108-12.

18. Caroff SN, Campbell EC. Drug-Induced Extrapiramidal Syndromes: Implications for Contemporary Practice. *The Psychiatric clinics of North America*. 2016;39(3):391-411.
19. Pringsheim T, Gardner D, Addington D, Martino D, Morgante F, Ricciardi L, i sur. The Assessment and Treatment of Antipsychotic-Induced Akathisia. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*. 2018;63(11):719-29.
20. Peluso MJ, Lewis SW, Barnes TR, Jones PB. Extrapiramidal motor side-effects of first- and second-generation antipsychotic drugs. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2012;200(5):387-92.
21. Sprague RL, Kalachnik JE. Reliability, validity, and a total score cutoff for the dyskinesia identification system: condensed user scale (DISCUS) with mentally ill and mentally retarded populations. *Psychopharmacology bulletin*. 1991;27(1):51-8.
22. Patel PC, Navik PL, Barvaliya MJ, Patel TK, Virani HA. Cardiovascular and metabolic adverse reactions associated with the use of antipsychotic drugs: a narrative review. *JCDR*. 2022;16(1):1-5.
23. Piras M, Dubath C, Gholam M, Laaboub N, Grosu C, Gamma F, i sur. Daily Dose Effects of Risperidone on Weight and Other Metabolic Parameters: A Prospective Cohort Study. *The Journal of clinical psychiatry*. 2022;83(4).
24. Fitzgerald I, O'Connell J, Keating D, Hynes C, McWilliams S, Crowley EK. Metformin in the management of antipsychotic-induced weight gain in adults with psychosis: development of the first evidence-based guideline using GRADE methodology. *Evidence-based mental health*. 2022;25(1):15-22.

25. Kang D, Jing Z, Li R, Hei G, Shao T, Li L, i sur. Effect of Betahistine and Metformin on Antipsychotic-Induced Weight Gain: An Analysis of Two Clinical Trials. *Frontiers in psychiatry*. 2018;9:620.
26. McCutcheon RA, Pillinger T, Mizuno Y, Montgomery A, Pandian H, Vano L, i sur. The efficacy and heterogeneity of antipsychotic response in schizophrenia: A meta-analysis. *Molecular psychiatry*. 2021;26(4):1310-20.
27. Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I, Undurraga J, Veronese N, Fornaro M, i sur. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Therapeutics and clinical risk management*. 2017;13:757-77.
28. Shekhar A, Potter WZ, Lightfoot J, Lienemann J, Dube S, Mallinckrodt C, i sur. Selective muscarinic receptor agonist xanomeline as a novel treatment approach for schizophrenia. *The American journal of psychiatry*. 2008;165(8):1033-9.
29. Brannan SK, Sawchak S, Miller AC, Lieberman JA, Paul SM, Breier A. Muscarinic Cholinergic Receptor Agonist and Peripheral Antagonist for Schizophrenia. *The New England journal of medicine*. 2021;384(8):717-26.
30. Correll CU, Angelov AS, Miller AC, Weiden PJ, Brannan SK. Safety and tolerability of KarXT (xanomeline-trospium) in a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with schizophrenia. *Schizophrenia (Heidelb)*. 2022;8(1):109.
31. Hojlund M, Correll CU. Ulotaront: a TAAR1/5-HT1A agonist in clinical development for the treatment of schizophrenia. *Expert opinion on investigational drugs*. 2022:1-12.
32. Svjetska zdravstvena organizacija [Internet]. Dostupno na: <https://www.who.int/tools/whoql>.

33. Bullinger M, Kuhn J, Leopold K, Janetzky W, Wietfeld R. [Quality of life as a target criterion in schizophrenia therapy]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*. 2019;87(6):348-56.
34. Kvaliteta života u pacijenata sa shizofrenijom [Internet]. Dostupno na: <https://www.cambridge.org/core/journals/european-psychiatry/article/quality-of-life-in-patients-with-schizophrenia/FFD5BB8BA6EBCACE85FD6390E521134C>.
35. Watson P, Zhang JP, Rizvi A, Tamaiev J, Birnbaum ML, Kane J. A meta-analysis of factors associated with quality of life in first episode psychosis. *Schizophrenia research*. 2018;202:26-36.
36. Allison DB, Mackell JA, McDonnell DD. The impact of weight gain on quality of life among persons with schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 2003;54(4):565-7.
37. Masand PS, Narasimhan M. Improving adherence to antipsychotic pharmacotherapy. *Current clinical pharmacology*. 2006;1(1):47-56.
38. Ngui AN, Vasiliadis HM, Tempier R. Factors associated with adherence over time to antipsychotic drug treatment. *Clinical epidemiology and global health*. 2015;3(1):3-9.
39. Koch MT, Carlson HE, Kazimi MM, Correll CU. Antipsychotic-Related Prolactin Levels and Sexual Dysfunction in Mentally Ill Youth: A 3-Month Cohort Study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2023.
40. El Abdellati K, De Picker L, Morrens M. Antipsychotic Treatment Failure: A Systematic Review on Risk Factors and Interventions for Treatment Adherence in Psychosis. *Frontiers in neuroscience*. 2020;14:531763.

41. Hogan TP, Awad AG, Eastwood R. A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity. *Psychological medicine*. 1983;13(1):177-83.
42. Hatano M, Takeuchi I, Yamashita K, Morita A, Tozawa K, Sakakibara T, i sur. Satisfaction Survey on Antipsychotic Formulations by Schizophrenia Patients in Japan. *Clinical psychopharmacology and neuroscience : the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*. 2021;19(4):610-7.
43. Takeuchi I, Hanya M, Uno J, Amano Y, Fukai K, Fujita K, i sur. A Questionnaire-based Study of the Views of Schizophrenia Patients and Psychiatric Healthcare Professionals in Japan about the Side Effects of Clozapine. *Clinical psychopharmacology and neuroscience : the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*. 2016;14(3):286-94.
44. Schmiedl S, Rottenkolber M, Hasford J, Rottenkolber D, Farker K, Drewelow B, i sur. Self-medication with over-the-counter and prescribed drugs causing adverse-drug-reaction-related hospital admissions: results of a prospective, long-term multi-centre study. *Drug safety*. 2014;37(4):225-35.
45. Oosterhuis I, Taavola H, Tregunno PM, Mas P, Gama S, Newbould V, i sur. Characteristics, Quality and Contribution to Signal Detection of Spontaneous Reports of Adverse Drug Reactions Via the WEB-RADR Mobile Application: A Descriptive Cross-Sectional Study. *Drug safety*. 2018;41(10):969-78.

9. PRILOZI

9.1. Anketni upitnik

Spol	
Dob	
Bračni status	Slobodna U vezi Udana Razvedena Udovica
Zaposlenje	Da Ne
Farmakoterapija (tvar, doziranje)	
Način korištenja	Oralno Intramuskularno
Koliko dugo se koristi lijek	
Jeste li imali nuspojave antipsihotika?	
Nabrojati uočene nuspojave.	
Jeste li sumnje na nuspojave prijavili nadležnom tijelu?	
<ol style="list-style-type: none">1. Za mene, dobre stvari lijeka kojeg koristim nadmašuju one loše2. Osjećam se čudno, poput zombija, dok koristim lijekove3. Dobrovoljno koristim lijekove4. Lijekovi me opuštaju5. Od lijekova se osjećam umorno6. Koristim lijekove samo kada sam bolesna7. Osjećam se normalnije kada koristim lijekove8. Neprirodno je za moj um i tijelo da ih kontroliram lijekovima9. Moje misli su jasnije dok koristim lijekove10. Koristeći redovito lijekove preveniram bolest	Točno Netočno