

Sličnosti i razlike između dugodjelujućih i kratkodjelujućih antipsihotika

Murković, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:323796>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-30**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Petra Murković

**SLIČNOSTI I RAZLIKE IZMEĐU
DUGODJELUJUĆIH I KRATKODJELUJUĆIH
ANTIPSIHOTIKA**

Diplomski rad



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za psihijatriju i psihološku medicinu Medicinskog fakulteta u Zagrebu, u Klinici za psihijatriju i psihološku medicinu Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Marine Šagud i predan je na ocjenjivanje u akademskoj godini 2023./2024.

Popis i objašnjenje korištenih kratica u radu

CYP	Citokrom
D	Dopaminergički
EPS	Ekstrapiramidalni simptomi
5HT	5-hidroksitriptamin
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> , Agencija za hranu i lijekove
H	Histaminergički
LAI	Dugodjelujući injekcijski antipsihotici
M	Muskarinski
OA	Oralni antipsihotici
PP1M	Paliperidon palmitat jednomjesečni
PP3M	Paliperidon palmitat tromjesečni
PP6M	Paliperidon palmitat šestmjesečni
ROLIN	Pokazatelj indiciranosti uvođenja dugodjelujućeg antipsihotika
SAIM	Kratkodjelujući intramuskularni antipsihotici
SIPPS	Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina
SŽS	Središnji živčani sustav
TRD	Terapijski rezistentna depresija
TRS	Terapijski rezistentna shizofrenija
VAS	Vizualno-analoga skala

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
2. MEHANIZAM DJELOVANJA I PODJELA ANTIPSIHOTIKA	2
2.1 Prva generacija	4
2.2 Druga generacija	4
2.3 Treća generacija	5
3. INDIKACIJE.....	6
4. NUSPOJAVE	8
5. ADHERENCIJA I ČIMBENICI ADHERENCIJE	10
6. DUGODJELUJUĆI INTRAMUSKULARNI ANTIPSIHOTICI	13
6.1 Uloga u liječenju shizofrenije i srodnih poremećaja	14
6.2 Model za uvođenje dugodjelujućih antipsihotika	15
6.3 Tipični dugodjelujući intramuskularni antipsihotici	18
6.3.1 Flufenazindekanoat	18
6.3.2 Haloperidol dekanat	19
6.4. Atipični dugodjelujući intramuskularni antipsihotici	20
6.4.1 Risperidon	20
6.4.2 Paliperidon palmitat	21
6.4.3 Olanzapin pamoat hidrat	22
6.4.4. Aripiprazol monohidrat	22
7. KRATKODJELUJUĆI INTRAMUSKULARNI ANTIPSIHOTICI	23
8. USPOREDBA S ORALNIM FORMULACIJAMA	25
9. ZAKLJUČAK	28
10. ZAHVALE	29
11. LITERATURA	30
12. ŽIVOTOPIS.....	36

SAŽETAK

Sličnosti i razlike između dugodjelujućih i kratkodjelujućih antipsihotika

Petra Murković

Uvođenje antipsihotika kod oboljelih od shizofrenije i srodnih poremećaja dovelo je do odgovarajuće kontrole pozitivnih simptoma i mogućnosti pretežito izvanbolničkog liječenja psihotičnih bolesnika čime se postigla bolja kvaliteta njihovih života, smanjilo opterećenje zdravstvenog sustava i potreba za dugotrajnom hospitalizacijom. Tipični antipsihotici su učinkoviti u eliminiranju pozitivnih simptoma, ali ne i kod perzistentnih negativnih simptoma te njihova primjena rezultira relativno čestim razvojem ekstrapiramidalnih nuspojava. Atipični antipsihotici pokazali su bolju podnošljivost i manju vjerojatnosti izazivanja ekstrapiramidalnih nuspojava te neki djelomično pokrivaju negativne simptome. Zbog manjka uvida u stanje kod oboljelih relativno čest problem kod oralne terapije je neadherencija koja povećava vjerojatnost recidiva, ponovne hospitalizacije, kasnije otežanog liječenja te dovodi do progresije kroničnog tijeka shizofrenije koja se očituje tvrdokornijim pozitivnim i negativnim simptomima, ali i kognitivnim deficitom i socijalnim nefunkcioniranjem. U novije vrijeme, dostupni su dugodjelujući intramuskularni antipsihotici koji su pokazali superiornost u odnosu na prvobitno razvijene oralne kratkodjelujuće antipsihotike u kontroli poremećaja iz shizofrenog spektra te smanjuju vjerojatnost neadherencije. Primjenom dugodjelujućih intramuskularnih antipsihotika postiže se stabilnija koncentracija aktivne komponente u krvi što se povezuje s manje čestim recidivima i hospitalizacijama te s poboljšanjem kognitivog i socijalnog funkcioniranja. Kratkodjelujući intramuskularni antipsihotici primjenjuju se kod akutnih agitiranih i delirantnih stanja.

KLJUČNE RIJEČI: dugodjelujući antipsihotici, kratkodjelujući antipsihotici, neadherencija, shizofrenija

SUMMARY

Similarities and differences between long-acting and short-acting antipsychotics

Petra Murković

The introduction of antipsychotics in patients with schizophrenia led to adequate control of positive symptoms and the possibility of mainly outpatient treatment of psychotic patients, who achieved a better quality of their lives, reduced the burden on the health system and the need for long-term hospitalization. Typical antipsychotics are effective in eliminating positive symptoms, but not in persistent negative symptoms, and their use results in the frequent development of extrapyramidal side effects. Atypical antipsychotics have shown better tolerability and lower possibility for extrapyramidal side effects, additionally some partially cover negative symptoms. Due to the lack of insight into the condition, a relatively common problem with oral therapy is non-adherence, which increases the likelihood of relapse, re-hospitalization, later difficult treatment and leads to the progression of the chronic course of schizophrenia, which is manifested with persistent positive and negative symptoms and also cognitive deficit and social dysfunction. More recently, long-acting intramuscular antipsychotics have become available, which have shown superiority over the originally developed oral short-acting antipsychotics in treatment disorders from the schizophrenic spectrum and in reducing the likelihood of non-adherence. With the use of long-acting intramuscular antipsychotics, a more stable concentration of the active component in the blood is achieved, which is associated with less frequent relapses, hospitalizations and with an improvement in cognitive and social functioning. Short-acting intramuscular antipsychotics are used in acutely agitated and delirious patient.

KEY WORDS: long-acting antipsychotics, short-acting antipsychotics, non-adherence, schizophrenia

1. UVOD

Antipsihotici čine heterogenu skupinu lijekova koji se razlikuju po kemijskoj strukturi i mehanizmu djelovanja, a svima je zajedničko djelovanje na dopaminergičke receptore čime se postiže kontrola psihotičnih simptoma kao što su halucinacije, sumanute ideje te dezorganizirani tok misli. Indicirani su kao prva linija liječenja poglavito kod shizofrenije, ali također i kod srodnih stanja kao što su shizoafektivni i perzistirajući sumanuti poremećaj, akutni psihotični poremećaj, postpartalne psihoze, psihotične dekompenzacije afektivnih poremećaja, psihotične dekompenzacije poremećaja ličnosti, psihotičnog poremećaja uvjetovanog psihoaktivnim tvarima te psihotične dekompenzacije u okviru demencije (1,2).

Prvotni, oralni oblici antipsihotika omogućili su oboljelima odgovarajuću kontrolu pozitivnih simptoma što je dovelo do mogućnosti pretežito izvanbolničkog liječenja psihotičnih bolesnika čime se postigla bolja kvaliteta njihovih života i smanjilo opterećenje zdravstvenog sustava i potreba za dugotrajnom hospitalizacijom. U novije vrijeme dostupne su dugodjelujuće intramuskularne formulacije koje su se pokazale superiornijima u odnosu na prvobitno razvijene oralne oblike antipsihotika u kontroli kroničnih stanja skupine poremećaja iz shizofrenog spektra (3).

U ovom preglednom radu prikazani su mehanizam djelovanja i podjela antipsihotika, indikacije i nuspojave, problem neadherencije kod psihotičnih poremećaja, problem nedefiniranih smjernica za uvođenje dugodjelujućih antipsihotika u kliničku praksu, farmakokinetika dugodjelujućih antipsihotika te usporedba s kratkodjelujućim formulacijama.

2. MEHANIZAM DJELOVANJA I PODJELA ANTIPSIHOTIKA

Primarni mehanizam djelovanja antipsihotika odnosi se na blokadu dopaminergičkih D2-receptora čija povećana aktivacija u asocijativnom strijatumu nigrostrijatalnog puta povezuje se s ekspresijom pozitivnih shizofrenih simptoma kao što su halucinacije i sumanute ideje, dok snižena dopaminergička aktivnost u mezokortikalnom putu povezuje se s ekspresijom primarno negativnih simptoma (1).

Učinak antipsihotika očituje se i na drugim neurotransmitskim sustavima kao što su serotonergički, histaminergički, adrenergički i kolinergički sustav. Antagonističkim djelovanjem na histaminergičke H1 receptore postižu se antiemetički učinak, sedacija, anksioliza, poboljšanje spavanja, smanjenje ekstrapiramidalnih simptoma (EPS). Blokiranjem α 2-adrenergičkih receptora postiže se u određenoj mjeri antidepresivni i prokognitivni učinak, a antagonizmom M1-M5 kolinergičkih receptora smanjenje ekstrapiramidalnih nuspojava, sedacija i spazmoliza. Nadalje, razlikuju se po afinitetu za različite serotonergičke receptore kao što su 5-HT1A, 5-HT2C, 5-HT2A, 5-HT3, 5-HT6 i 5-HT7. Antagonizam i inverzni agonizam 5-HT2C serotonergičkih receptora dovodi do anksiolitičkog i antidepresivnog učinka te poboljšanja kognitivnih funkcija (2).

Također, u novije vrijeme istražuje se mogući protektivni učinak na proces apoptoze neurona, utjecaj na neuroplastičnost mozga i ekspresiju gena (1).

Postoje razne klasifikacije antipsihotika gdje se uzima u obzir kemijska

struktura, farmakološki profil i klinička primjena.

Prema kliničkoj primjeni izdvajaju se tipični (klorpromazin, flufenazin, haloperidon) i atipični (klozapin, risperidon, olanzapin, aripiprazol) antipsihotici. Tipični antipsihotici imaju snažan afinitet za dopaminergičke receptore pa time djeluju na pozitivne, manične i agresivne psihotične simptome, te imaju sedativan i anksiolitički učinak. Djelovanjem snažnim afinitetom poglavito na dopaminergički sustav dovode do pojave ekstrapiramidalnih nuspojava (akatzije, ijetrogenog parkinsonizma, distoničnih reakcija, tardivne diskinezije). Atipični antipsihotici čine drugu skupinu antipsihotika koji uz selektivniji i slabiji učinak na dopaminergičke receptore, također pokazuju veći afinitet za serotoninergičke 5-HT₂ receptore čime dovode do djelovanja na pozitivne ali i negativne simptome te se uz neke veže poboljšanje kognitivnog stanja, antidepresivni učinak, stabilizacija raspoloženja i antisuicidalni učinak. Djelovanjem na širi spektar receptora uključujući i serotoninergički sustav, smatra se da atipični antipsihotici u pravilu ne dovode do pojave ekstrapiramidalnih nuspojava (1).

Nadalje, prihvaćena je klasifikacija antipsihotika s obzirom na vrijeme pojavljivanja pojedinog antipsihotika na generacije gdje se izdvajaju antipsihotici prve, druge i treće generacije (1).

2.1 Prva generacija

Antipsihotici prve generacije, ujedno smatrani i neuroleptici, takozvani su tipični antipsihotici za koje je karakterističan snažan afinitet za dopaminergičke D2 receptore što kod njihove primjene dovodi do pojave ekstrapiramidalnih nuspojava, ali i do hiperprolaktinemije i smanjenja kognitivnih sposobnosti. Efikasni su u uklanjanju pozitivnih simptoma, no imaju vrlo slabu djelotvornost u uklanjanju negativnih simptoma koje neki tipični antipsihotici mogu i uzrokovati. Predstavnici prve generacije su haloperidol, flufenazin, promazin, levopromazin i klorpromazin. Haloperidol je antipsihotik iz skupine butirofenona koji osim snažnog antagonizma dopaminergičkih D2 receptora, u terapijskim dozama pokazuje nisku alfa-1 antiadrenergičku aktivnost i nema antihistaminergičku ni antikolinergičku aktivnost.(4) Promazin je alifatski fenotiazin s niskim antidopaminergičkim učinkom, antihistaminergičkim i antikolinergičkim učinkom te antagonističkim učinkom na alfa-1 adrenergične receptore (5).

2.2 Druga generacija

Drugu generaciju antipsihotika čine atipični antipsihotici koji su se pokazali učinkovitiji u djelovanju na pozitivne ali i na negativne simptome u usporedbi s tipičnim antipsihoticima. U terapijskim dozama dovode do minimalne pojave ekstrapiramidalnih simptoma i hiperprolaktinemije, no povećavaju rizik od nastanka metaboličkog sindroma. Predstavnici druge generacije antipsihotika su klozapin, olanzapin, risperidon, paliperidon, ziprasidon, Prvi dostupan antipsihotik druge generacije bio je klozapin, triciklički derivat benzodiazepina koji ima slabo antagonističko djelovanje na receptore D1-D3 i D5 te visok

afinitet za D4 receptor uz snažne anti-alfa-adrenergičke, antikolinergičke, antihistaminergičke i antiserotoninergička svojstva.(6) Olanzapin pokazuje visok afinitet za 5-HT2A, 5-HT6, M1, H1 i umjeren afinitet za D2 i alfa-1 receptore. Risperidon ima visok afinitet za D2, alfa-1 i alfa-2 receptore te vrlo visok afinitet za 5-HT2C i 5-HT7 receptore. Paliperidon posjeduje vrlo visok afinitet za 5-HT2A receptore i visok afinitet D2, 5-HT7, H1, alfa-1 i alfa-2 te umjeren afinitet 5-HT2C i slab afinitet za 5-HT1A receptore (2).

2.3 Treća generacija

Kako je razvoj atipičnih antipsihotika dalje napredovao proizvedeni su antipsihotici s dodatnim farmakodinamičkim karakteristikama kao što su lumateperon, aripiprazol, brekspiprazol i karpiprazin koji čine treću generaciju antipsihotika, a svojstven im je parcijalni agonizam dopaminergičkih D2 receptora za koje se vežu različitim afinitetima. Navedeni antipsihotici treće generacije smatraju se ujedno atipičnim antipsihoticima (7). Karakterizira ih djelovanje na dopaminergičke i serotoninergičke receptore uključujući značajan djelomičan agonizam prema D2/D3 i 5-HT1A receptorima. Receptor 5-HT1A je autoreceptor i njegova stimulacija dovodi do inhibicije otpuštanja serotonina i naknadne inhibicije otpuštanja dopamina u prefrontalnom korteksu, a smanjenje dopamina u prefrontalnom korteksu odgovorno je za ekspresiju negativnih simptoma shizofrenije. Smatra se da djelomični agonizam 5-HT1A receptora može povećati razine dopamina u prefrontalnom korteksu i time djelovati na negativne simptome. Također je sugerirano da 5-HT2C agonizam može rezultirati antipsihotičkim učincima bez indukcije ekstrapiramidalnih simptoma. Nadalje, djeluju također na 5-HT6 i 5-HT7

receptore. Aripiprazol se smatra stabilizatorom dopamina preko djelomičnog agonizma D2 receptora. Parcijalni agonisti postižu različit učinak koji je određen koncentracijom endogenog neurotransmitera. Kada su endogene koncentracije dopamina u mezolimbickom putu visoke blokiraju njegove receptore i time nastupa antipsihotični učinak. Kod niskih koncentracija dopamina, kao što je slučaj u prefrontalnom korteksu oboljelih od shizofrenije u kroničnoj fazi što se očituje padom kognitivnih funkcija, djeluje kao agonist stimuliranjem dopaminergičkih receptora. Proizlazi iz navedenog da aripiprazol može djelovati kao funkcionalni antagonist i kao funkcionalni agonist u području prekomjerne, odnosno nedovoljne aktivnosti (8).

3. INDIKACIJE

Antipsihotici se primjenjuju u svim stanjima gdje se pojavljuju psihotični simptomi i agresija zbog antipsihotičnog učinka, ali postižu niz drugih kliničkih učinka kao što su sedativni, anksiolitički, antiagresivni, antisuicidalni, antidepresivni, antimanični i antiemetički učinak (1).

Indicirani su kod shizofrenije i shizoafektivnog poremećaja gdje se prednost daje drugoj generaciji antipsihotika zbog djelovanja na negativne i pozitivne simptome uz manji rizik za pojavu ekstrapiramidalnih nuspojava. Kod terapijski rezistentne shizofrenije (engl. *treatment-resistant schizophrenia*, TRS) indiciran je klopazin, a definirana je izostankom zadovoljavajućeg kliničkog poboljšanja unatoč primjeni odgovarajućih doza najmanje dvaju različitih antipsihotičkih lijekova, uključujući jedan atipični antipsihotični lijek, a propisanih u odgovarajućem trajanju (9,10).

Nadalje, primjenjuju se antipsihotici kod depresivnih poremećaja sa psihotičnim elementima kao što su olanzapin i kvetiapin, a u inhibiranim depresijama primjenjuje se aripiprazol. (1) Atipični antipsihotici koje je odobrila Agencija za hranu i lijekove (*Food and Drug Administration*, FDA) za liječenje terapijski rezistentne depresije (engl. *treatment-resistant depression*, TRD) su aripiprazol, brekspiprazol, kariprazin i kvetiapin s produljenim oslobađanjem te kombinacija olanzapina i fluoksetina (11).

Nakon pojave tolerancije na anksiolitike kod primjene u različitim anksioznim stanjima mogu se primijeniti antipsihotici zbog sedativnog učinka. Kod opsesivno-kompulzivnog poremećaja kao druga linija farmakoterapije nakon neuspješnog odgovora isključivo na lijek iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina, SIPPS (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) dodaje se atipični antipsihotik (12).

Također primjenjuju se kod poremećaja ličnosti gdje do izražaja dolaze agresivni i suicidalni simptomi, zatim kod somatiformnih i disocijativnih poremećaja, Touretteovog poremećaja i Huntingtonove koreje te neurorazvojnih poremećaja kao što je autizam (1).

Antipsihotik prve generacije haloperidol, indiciran je u liječenju shizofrenije i shizoafektivnog poremećaja, delirija kada su nefarmakološke metode liječanja neuspješne, umjerenih do teških maničnih epizoda povezanih s bipolarnim poremećajem tip I, akutne psihomotoričke agitacije povezane sa psihotičnim poremećajem ili maničnim epizodama bipolarnog poremećaja tipa I, dugotrajne agresije i psihotičnih simptoma u bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom demencijom i vaskularnom demencijom, poremećaja s

tikovima uključujući i Tourettov sindrom i kod blage do umjerene koreje kod Huntingtonove bolesti (6).

Promazin, također antipsihotik prve generacije, ima užu primjenu, indiciran je kao kratkotrajna terapija kod umjerenog ili akutnog psihomotornog nemira i u liječenju nemira i tjeskobe u starijih osoba (5).

Ziprasidon, antipsihotik druge generacije, indiciran je za liječenje shizofrenije u odraslih i za liječenje maničnih ili mješovitih epizoda umjerene težine u bipolarnom poremećaju u odraslih te djece i adolescenata u dobi od 10. do 17. godine (13).

Antipsihotici treće generacije, brekspiprazol i kariprazin, indicirani su za liječenje shizofrenije u odraslih bolesnika (14,15).

4. NUSPOJAVE

Nuspojave antipsihotika igraju jednu od ključnih uloga u nepridržavanju terapije kod liječenja poremećaja iz spektra shizofrenije. Nuspojave koje su posebno relevantne kod primjene antipsihotika su pojava metaboličkog sindroma koji se razvija posljedično povećanju tjelesne mase, zatim hiperprolaktinemija i produljenje QTc intervala.

Povećanje tjelesne težine česta je nuspojava koja može negativno utjecati na fizičko zdravlje i stoga može utjecati na adherenciju. Svaki dodatni kilogram povećanja tjelesne težine može doprinijeti povećanom riziku za razvoj kardiovaskularnih bolesti i zatajenja srca te dijabetesa.

Hiperprolaktinemija povezuje se s pojavom osteoporoze, galaktoreje, poremećajem menstrualnog ciklusa, reduciranim libidom i erektilnom

disfunkcijom. Navedene nuspojave su česte, ali rijetko prijavljivane što dovodi do gubitka kvalitete života i mogu biti razlog za prekid liječenja i naknadni recidiv bolesti, što zajedno s trajno pozitivnim simptomima može ozbiljno utjecati na oporavak i terapijski savez.

Opasna nuspojava antipsihotične terapije je produljenje QTc intervala što dovodi do progresije poremećaja srčanog ritma u *torsade de pointes* i pojave iznenadne smrti. Klozapin i olanzapin snažno su povezani s povećanjem tjelesne težine, produljenjem QTc intervala najizraženije je kod sertindola i amisulprida, a povišenje razine prolaktina kod paliperidona i risperidona (16).

Primjena antipsihotika dovodi do pojave ekstrapiramidalnih nuspojava koje se klinički prezentiraju kao rani (distonične reakcije, parkinsonizam, akatizija) i kasni oblik (tardivna diskinezija). Njihova pojava povezuje se većim dijelom s primjenom antipsihotika prve generacije kao što su haloperidol i flufenazin, ali pojavljuju se kod primjene atipičnih antipsihotika kao što su risperidon, ziprasidon, aripiprazol (1). Različiti stupnjevi ekstrapiramidalnih nuspojava prijavljeni su u do 37 % svih pacijenata koji su uzimali antipsihotik druge generacije. Prema posljednjoj verziji smjernica za liječenje shizofrenije Američke psihijatrijske udruge, rizik za pojavu ekstrapiramidalnih nuspojava najmanji je za klozapin, iloperidon i kvetiapin, zatim aripiprazol, brekspiprazol, kariprazin i ziprasidon, zatim olanzapin i asenapin te na kraju lurasidon, paliperidon i risperidon. Ekstrapiramidalni simptomi mogu negativno utjecati na kvalitetu života pacijenata i povezani su s povećanim morbiditetom i mortalitetom (17).

Primjena antipsihotika može dovesti do rijetkog i životno ugrožavajućeg stanja koji se naziva neuroleptički maligni sindrom. Kod primjene do izražaja mogu

doći antikolinergičke nuspojave koje se dijele na centralne kao što su poremećaj pažnje, koncentracije i pamćenja i na periferne kao što su dizurične tegobe i opstipacija.

Nadalje, pojavljuju se antiadrenergičke (hipotenzija i vrtoglavica), gastrointestinalne (porast jetrenih transaminaza), hematološke (agranulocitoza) i oftalmološke (pigmentna retinopatija) nuspojave (1).

5. ADHERENCIJA I ČIMBENICI ADHERENCIJE

Pojmovi adherencija i suradljivost određeni su stupnjem do koje mjere ponašanja osoba kod uzimanja lijekova, provođenja raznih mjera i/ili promjena u načinu života odgovaraju dogovorenim preporukama liječnika, odnosno zdravstvenog radnika. Pojmovi suradljivost i adherencija u uzimanju lijekova koristili su se kao međusobno zamjenjivi izrazi. Suradljivost (engl. *compliance*) definira se stupnjem do kojega se bolesnik pridržava uputa i preporuka liječnika o uzimanju lijekova koji su mu propisani. Pod pojmom suradljivosti podrazumijevamo manje aktivnu ulogu bolesnika, odnosno bolesnik pasivno prihvaća odluke i savjete terapeuta jer u njega ima povjerenje, poslušan je i prihvaća mišljenje liječnika te u skladu s time i uzima lijek. Za razliku od suradljivosti, adherencija (engl. *adherence*) se kratko može definirati kao proces u kojemu bolesnik uzima lijekove onako kako mu je propisao liječnik. Adherencija podrazumijeva uz emocionalnu komponentu transfernog odnosa terapeut-bolesnik više kognitivnu komponentu jer bolesnik iz pasivnog prelazi u aktivan stav prema terapiji odnosno nastupa kad je uspostavljen odgovarajući terapijski savez između liječnika i pacijenta kojemu se pripisuje terapija. U liječenju i farmakoterapiji somatskih bolesnika ta dva izraza

upotrebljavaju se često kao sinonimi, no u liječenju i psihofarmakoterapiji psihičkih bolesnika razlikuju se ti pojmovi. Naime, suradljivost psihičkih bolesnika je specifična i drugačija nego suradljivost bolesnika s tjelesnim bolestima. Kod psihijatrijskih bolesnika s psihičkim poremećajima iz psihotičnog spektra (shizofrenija, akutne psihoze, sumanuti poremećaji, shizoafektivni poremećaj, manične epizode s psihotičnim simptomima) nerijetko izostaje uvid u bolest što dovodi do negiranja simptoma, izostanka realnog uvida u svoje stanje i ponašanje te dovodi do neshvaćanja potrebe uzimanja lijekova. Najviši stupanj nesuradljivosti pojavljuje se kod gotovo svih bolesnika u akutnoj psihotičnoj fazi, kada su pod utjecajem intrapsihičkih doživljavanja, agitirani te potencijalno agresivni i opasni za sebe ili okolinu. Bolesnik u takvom psihotičnom stanju nema nikakvog uvida u svoju bolest, trenutno stanje, stoga ne vidi potrebu za uzimanjem lijekova. Značajnu ulogu u suradljivosti u psihofarmakoterapiji imaju uz bolesnika i psihijatri koji lijek propisuju, objašnjavaju bolesniku njegovo djelovanje, moguće nuspojave te prate najnovije smjernice za liječenje psihotičnih poremećaja. Važan je individualni odabir lijeka kao i stvaranje terapijskog saveza jer je svaki bolesnik ličnost sa svojim karakteristikama, sklonostima, iskustvima, željama, navikama, sa svojim genotipom i fenotipom, svojim psihodinamskim razvojem i obiteljskim okolnostima. U obzir treba uzeti stupanj educiranosti bolesnika i njegov svjetonazor i vjerovanja, želje i očekivanja. Uz učinkovitost samog lijeka na psihotične simptome, činjenice koje najviše određuju bolesnikovu suradljivost u uzimanju lijeka su podnošljivost i sigurnost.

Nuspojave su izuzetno važan čimbenik i ujedno čest razlog prekidanja uzimanja lijekova kod bolesnika sa psihotičnim poremećajima, tipični antipsihotici izazivaju neugodne ekstrapiramidalne nuspojave i akatiziju, a kod primjene atipičnih antipsihotika dolazi do razvoja metaboličkog sindroma s porastom tjelesne težine i razvoja dijabetesa, hipertenzije, kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti (18).

Mlađa dob, suicidalnost i komorbiditeti kao što su ovisnosti uključujući alkoholizam, te depresija također su identificirani kao značajni rizični čimbenici neadherencije. Samoubojstvo čini vodeći uzrok smrti kod mladih pacijenata oboljelih od shizofrenije, a povezano je s lošom adherencijom. Čest komorbiditet kod oboljelih od shizofrenije su poremećaji raspoloženja kao što je depresija koja zauzima tri do deset puta veću prevalenciju nego kod opće populacije (19).

Adherencija varira sa socio-demografskom pozadinom oboljelih, pojavom autostigme, stavovima pacijenata i njegovatelja prema psihotropnim lijekovima i komunikacijom između liječnika i pacijenta. Viši srednji socioekonomski status, urbano prebivalište i viša dob njegovatelja povezuju se s boljom adherencijom, dok se teže kliničko stanje bolesnika i autostigma te negativan stav pacijenata i njegovatelja prema psihotropnim lijekovima povezuju sa slabijom adherencijom. Uspješnija komunikacija između liječnika i pacijenta povezana je s pridržavanjem terapije (20).

Cilj liječenja bolesnika sa psihotičnim poremećajima je spriječiti recidiv čija vjerojatnost pojave uz nedovoljnu suradljivost, odnosno neredovito uzimanje lijekova višestruko se povećava. Svaki sljedeći recidiv bolesti slabije reagira na

terapiju te dovodi do progresije bolesti i narušavanja funkcioniranja te kvalitete bolesnikovog života (18).

6. DUGODJELUJUĆI INTRAMUSKULARNI ANTIPSIHOTICI

Dugodjelujući injekcijski antipsihotici (engl. *long-acting injectable antipsychotics*, LAI), koji se nazivaju i depo antipsihoticima, razvijeni su s primarnom namjerom poboljšanja adherencije kod psihijatrijskih stanja kao što je shizofrenija i kod srodnih poremećaja s psihotičnim simptomima. Antipsihotici ostaju primarna terapija odnosno temelj liječenja i akutne faze i faze održavanja kod shizofrenije. Kontinuirano pridržavanje terapije dovodi do značajnog poboljšanja simptoma shizofrenije, međutim kod oralnih antipsihotika, prekid i/ili neredovita ili povremena primjena su široko rasprostranjeni, što značajno ugrožava uspješno liječenje bolesti. Nepridržavanje antipsihotične terapije među pacijentima sa shizofrenijom snažan je prediktor recidiva i ponovnih hospitalizacija. Primjena dugodjelujućih intramuskularnih antipsihotika pokazala se kao učinkovitija opcija u smanjenju učestalosti i trajanju psihijatrijskih hospitalizacija. Upotreba dugodjelujućih antipsihotika može poboljšati adherenciju i smanjiti rizik od akutne egzacerbacije u bolesnika sa shizofrenijom (21).

6.1 Uloga u liječenju shizofrenije i srodnih poremećaja

Dugodjelujući antipsihotici najvećim dijelom indicirani su za liječenje shizofrenije, no prema kliničkoj praksi i znanstvenim istraživanjima proizlazi da imaju važnu ulogu u liječenju shizoafektivnog poremećaja i bipolarnog poremećaja, osobito manije. Prema različitim smjernicama uvođenje dugodjelujućih antipsihotika preporučuje se nakon dva do tri tjedna stabilizacije oralnim lijekovima ili u slučaju nesuradljivosti pacijenta. Liječenje dugodjelujućim formulacijama ima svoje prednosti prema novim istraživanjima ako se uvedu što ranije odnosno u prvoj psihotičnoj epizodi. Risperidon, jednomjesečni paliperidon, olanzapin i aripiprazol pokazali su se učinkovitima u reduciranju psihotičnih simptoma, hostilnosti i agitiranosti u akutnoj fazi bolesti i kod egzacerbacije kroničnih stanja. Mjesečni paliperidon jedini je registriran za akutnu primjenu u bolesnika bez prethodne stabilizacije oralnom terapijom kod pacijenata koji su ranije imali odgovarajući terapijski odgovor na oralni paliperidon ili risperidon te je jedini dugodjelujući antipsihotik druge generacije registriran za liječenje shizoafektivnog poremećaja u SAD-u. Risperidon je ujedno odobren kod bipolarnog poremećaja tipa 1. S obzirom na progresiju bolesti koja se temelji na neurotoksičnosti psihotičnog procesa i s obzirom na važnost održavanja stanja u remisiji tijekom prve dvije do tri godine liječenja, ali i kasnije, poželjno je što ranije započeti s liječenjem primjenom dugodjelujućih antipsihotika (22).

6.2 Model za uvođenje dugodjelujućih antipsihotika

Unatoč dokazanoj učinkovitosti u sprječavanju recidiva i smanjenju morbiditeta i mortaliteta dugodjelujući intramuskularni antipsihotici još uvijek premalo se koriste. Glavni razlozi rijetke primjene proizlaze s jedne strane u poveznici s čimbenicima koji se odnose na karakteristike samog pacijenta koji odbija takvu terapiju zbog straha od igala, stigme i subjektivnog osjećaja gubitka autonomije u liječenju, a s druge strane javljaju se čimbenici koji se odnose na karakteristike kliničara gdje se ističe da većina nije sklona propisivati dugodjelujuće antipsihotike zbog viših troškova liječenja kratkoročno gledano, zbog osobnih uvjerenja i nedostatnog iskustva. Nadalje, javlja se problem manjkavosti jasnih smjernica za uvođenje dugodjelujućih injekcijskih antipsihotika u praksu. Posljedično navedenom, početak uvođenja često je odgođen ili se ti lijekovi koriste samo u teškim kliničkim oblicima.

Razvijen je konceptualni model koji pruža smjernice za potrebu započinjanja liječenja dugodjelujućim antipsihoticima tako da pruža brz pregled na temelju karakteristika svakog pojedinog pacijenta i njegovog tijeka bolesti. Spominje se kao pokazatelj indiciranosti uvođenja dugodjelujućeg antipsihotika (engl. *Rating Opportunity for Long-Acting Injectable Antipsychotic Initiation Index*, ROLIN) koji je dizajniran za poboljšanje inicijacije LAI-a kod shizofrenije (23).

Ifteni i suradnici krajem 2021. objavili su model za procjenu adekvatnosti pacijenta za uvođenje dugodjelujućeg antipsihotika koji se sastoji od 7 domena, odabranih na temelju dosadašnjih spoznaja, koje su važne za adherenciju i prognozu shizofrenije. Domene su dob, trajanje bolesti, relapsi, terapijski odgovor na oralne antipsihotike, socijalna potpora pacijenta, formulacija antipsihotika i adherencija. Svaka domena ima tri kategorije koje se boduju s

jednim, tri ili pet bodova. Kategorije za svaku domenu navedene su u tablici 1. Ukoliko je ukupan broj bodova između 25 i 35 bodova, tada se smatra da postoji snažna indikacija za uvođenje dugodjelujućeg antipsihotika jer postoji velika šansa potpunog funkcionalnog oporavka ukoliko se što prije uvedu dugodjelujući antipsihotici kojima bi se smanjila vjerojatnost relapsa i hospitalizacija. Raspon bodova između 15 i 23 bodova predstavlja umjerenu potrebu za uvođenje dugodjelujućeg antipsihotika čime bi se konkretno moglo značajno popraviti funkcionalnost pacijenta. Kad je ukupan broj bodova između 7 i 13 bodova javlja se blaga indikacija za uvođenjem dugodjelujućih antipsihotika čime se može povećati autonomija pacijenta, osobito ako ima niske prihode i slabiju socijalnu podršku (3,22).

Tablica 1. Procjena indiciranosti za uvođenje dugodjelujućih antipsihotika

DOMENE	BODOVI
Dob:	
18-25 godina	5 bodova
26-35 godina	3 bodova
>35 godina	1 bod
Trajanje bolesti:	
2-5 godina	5 bodova
6-10 godina	3 bodova
>10 godina	1 bod
Recidivi:	
3 ili više recidiva	5 bodova
2 recidiva	3 bodova
1 recidiv	1 bod

<p>Odgovor na oralni antipsihotik:</p> <p>Dobar odgovor/remisija</p> <p>Parcijalan odgovor</p> <p>Slab odgovor/rezistentan na terapiju</p>	<p>5 bodova</p> <p>3 bodova</p> <p>1 bod</p>
<p>Socijalna potpora pacijentu:</p> <p>2 ili više člana obitelji</p> <p>1 član obitelji</p> <p>Bez potpore</p>	<p>5 bodova</p> <p>3 bodova</p> <p>1 bod</p>
<p>Formulacija antipsihotika:</p> <p>Oralni i dugodjelujući</p> <p>Oralni</p> <p>Klozapin</p>	<p>5 bodova</p> <p>3 bodova</p> <p>1 bod</p>
<p>Adherencija :</p> <p>Neadherencija</p> <p>Djelomična adherencija</p> <p>Dobra adherencija</p>	<p>5 bodova</p> <p>3 bodova</p> <p>1 bod</p>
<p>Indicirano uvođenje dugodjelujućeg antipsihotika:</p> <p>Snažno indicirano uvođenje</p> <p>Umjereno indicirano uvođenje</p> <p>Blago indicirano uvođenje</p>	<p>Ukupan broj bodova:</p> <p>25 - 35 bodova</p> <p>15 - 23 bodova</p> <p>7 - 13 bodova</p>

(ROLIN; Rating Opportunity for Long-Acting Injectable Antipsychotic Initiation Index)

Prilagođeno prema Ifteni i sur. 2021.

6.3 Tipični dugodjelujući intramuskularni antipsihotici

Antipsihotici prve generacije bili su prvi razvijeni dugodjelujući injekcijski antipsihotici. Prvi odobreni dugodjelujući intramuskularni antipsihotici prve generacije odnosno atipični antipsihotici bili su flufenazin dekanat koji je odobren 1972. godine i haloperidol dekanat koji je odobren 1986. godine. Značajno ograničenje kod primjene prve generacije dugodjelujućih intramuskularnih antipsihotika predstavlja pojava ekstrapiramidalnih simptoma, uključujući parkinsonizam izazvan lijekovima i potreba za antikolinergičkim lijekovima. Dugodjelujući intramuskularni antipsihotici prve generacije formulirani su u nosaču na bazi ulja koji polako otpušta dekanatni ester u sistemske cirkulaciju (23).

6.3.1 Flufenazindekanat

Formulacija dugodjelujućeg flufenazindekanata primarno se koristi za liječenje i terapiju održavanja shizofrenih bolesnika, uključujući i one s paranoidnim psihozama, kod pacijenata koji ne podnose oralne formulacije ili oralno uzeti fenotiazin ne apsorbiraju u zadovoljavajućoj količini i kod pacijenata kod kojih postoji neadherencija kod uzimanja oralnih antipsihotika. Flufenazin djeluje primarno kroz antagonizam postsinaptičkih dopaminskih-2 receptora u mezolimbickim, nigrostrijatalnim i tuberoinfundibularnim neuralnim putevima. Blokada postsinaptičkih receptora dopamina-2 u mezolimbickom putu djeluje na pozitivne simptome shizofrenije kao što su halucinacije, deluzije i neorganizirani govor. Također je poznato da ima antagonistička svojstva na alfa-1 adrenergičkim receptorima, što pridonosi kardiovaskularnim i ortostatskim nuspojavama te ima relativno snažne antagonističke učinke i na muskarinske-1 receptore i na histaminergičke-1 receptore.

Preporučeno doziranje za sve indikacije kod bolesnika koji nikada nisu primali depo pripravke flufenazina započinje se liječenjem s 0,5 ml, tj. 12,5 mg (0,25 ml tj. 6,25 mg za bolesnike starije od 60 godina) intramuskularnom injekcijom primjenjenom u glutealno područje. Početak djelovanja lijeka nastupa u razdoblju od 24 do 72 sata nakon injekcije, a povlačenje pozitivnih simptoma postaje značajno unutar 48 do 96 sati. Jedna injekcija kao terapija održavanja može učinkovito kontrolirati simptome shizofrenije do četiri tjedna ili duže. Poželjno je da doziranje bude prilagodljivo što je više moguće kako bi se postigao najbolji terapijski odgovor uz najmanje neželjenih učinaka. Većina bolesnika u uspješnoj je remisiji unutar raspona doze od 0,5 ml (12,5 mg) do 4,0 ml (100 mg) danim u razmaku od dva do pet tjedana (24,25).

6.3.2 Haloperidoldekanoat

Indiciran je kao terapija održavanja kod shizofrenije i shizoafektivnog poremećaja u odraslih bolesnika čije je stanje trenutno stabilizirano oralnim haloperidolom. Ester je haloperidola i dekanoatne kiseline odnosno depo antipsihotik iz skupine butirofenona. Snažan je D2 antagonist, a ostvaruje u terapijskim dozama i nisku alfa-1 antiadrenergičku aktivnost bez antihistaminergičke i antikolinergičke aktivnosti. Doza ovisi o težini simptoma i trenutnoj dozi oralnog haloperidola. Početna doza intramuskularne formulacije haloperidola je višekratnik dnevne doze oralnog haloperidola, preporučuje se doza depo preparata 10-15 puta veća od dotadašnje dnevne doze oralnog haloperidola što za većinu bolesnika znači raspon od 25-150mg. Interval između dviju injekcija obično iznosi četiri tjedna (26).

6.4 Atipični dugodjelujući intramuskularni antipsihotici

Dugodjelujući injekcijski antipsihotici imaju značajnu ulogu kod pacijenata kojima je potrebna dugotrajna terapija antipsihoticima i kod kojih postoji rizik od slabije adherencije, a njihovom primjenom se mogu poboljšati pridržavanje i upornost u liječenju antipsihoticima što posljedično smanjuje rizik od recidiva. Dostupnost dugodjelujućih injekcijskih formulacija antipsihotika druge generacije, ujedno i atipičnih antipsihotika, može dovesti do poboljšanja prihvaćanja dugodjelujućih injekcijskih antipsihotika kao terapijske metode od strane pacijenata, ali javlja se problem skuplje formulacije što može biti prepreka širokoj uporabi druge generacije dugodjelujućih injekcijskih antipsihotika koji su pokazali bolju podnošljivost i manju pojavu ekstrapiramidalnih simptoma u usporedbi s prvom generacijom dugodjelujućih injekcijskih antipsihotika (27).

6.4.1 Risperidon

Formulacija dugodjelujućeg intramuskularnog antipsihotika indicirana je kao terapija održavanja u liječenju shizofrenije kod bolesnika koji su trenutno stabilizirani oralnim antipsihotikom. Nakon jednokratne intramuskularne injekcije suspenzije s produljenim oslobađanjem dolazi inicijalno do oslobađanja manje od jedan posto doze lijeka, zatim slijedi lag faza tijekom sljedeća tri tjedna gdje se lijek ne oslobađa te je potrebno u tom periodu od prve primjene risperidon suspenzije s produljenim oslobađanjem primjeniti dodatnu oralnu antipsihotičnu terapiju. Terapijska koncentracija lijeka u plazmi zadržava se četiri do šest tjedana nakon posljednje intramuskularne injekcije. Preporučena početna intramuskularna doza koja se primjenjuje putem duboke

intramuskularne injekcije u deltoidno ili glutealno područje za većinu bolesnika je 25 mg intramuskularno svaka dva tjedna. Shema konverzije oralnog risperidona na intramuskularni kod bolesnika koji primaju 4 mg ili manje oralnog risperidona je intramuskularna doza od 25 mg, iznimno bolesnici koji su na većim dozama oralnog risperidona trebaju primiti intramuskularnu dozu od 37,5 mg ili 50 mg. Klinički učinak povećane doze koja se ne smije primjenivati češće od svaka 4 tjedna nastupa tri tjedna nakon primjene prve injekcije veće doze (28).

6.4.2 Paliperidon palmitat

Indiciran je kao terapija održavanja u liječenju shizofrenije kod odraslih bolesnika stabiliziranih paliperidonom ili risperidonom. Kod bolesnika koji su imali dobar odgovor na oralni oblik paliperidona ili risperidona, paliperidon se može primjeniti bez prethodne stabilizacije oralnom terapijom ukoliko su psihotični simptomi blagi ili umjereni. Preporučuje se započeti liječenje intramuskularnom injekcijom u deltoidni mišić kako bi se brzo postigle terapijske koncentracije, prvog dana u dozi od 150 mg, zatim osmog dana u dozi od 100 mg. Treća doza, doza održavanja od 75 mg primjenjuje se mjesec dana nakon druge u glutealnu ili deltoidnu regiju. Bolesnicima s povećanom tjelesnom masom ili pretilim bolesnicima mogu biti potrebne doze održavanja do 150 mg, ali pritom treba uzeti u obzir da puni učinak doza održavanja može biti vidljiv nakon nekoliko mjeseci. Kod primjene potrebno je pratiti bolesnike zbog mogućeg produljenja QT-intervalu, pojave malignog neuroleptičnog sindroma i tardivne diskinezije, ortostatske hipotenzije, venske tromboembolije, hiperglikemije i pojave dijabetesa melitusa. Tijekom prvih nekoliko mjeseci treba provoditi kontrolu krvnih nalaza kod bolesnika s

naglaskom na moguću pojavu leukopenije, neutropenije i agranulocitoze (29). Paliperidon palmitat je jedini antipsihotik koji je dostupan kao tri različita intramuskularna dugodjelujuća injekcijska (LAI) režima doziranja: paliperidon palmitat jednomjesečno doziranje (engl. *once-monthly paliperidone palmitate*, PP1M), paliperidon palmitat tromjesečno doziranje (engl. *three-monthly paliperidone palmitate*, PP3M), a od 2020. i paliperidon palmitat doziranje jednom u šest mjeseci (engl. *paliperidone palmitate 6-month*, PP6M). Potonji je odobren za liječenje odraslih osoba sa shizofrenijom i klinički stabiliziranih s PP1M ili PP3M (30).

Jednomjesečne i tromjesečne dugodjelujuće intramuskularne injekcije paliperidona dostupne su na europskom tržištu, ujedno i na hrvatskom, a za američko tržište Agencija za hranu i lijekove (*Food and Drug Administration*, FDA) odobrila je paliperidon palmitat koji se daje jednom u šest mjeseci (engl. *paliperidone palmitate 6-month*, PP6M) (31,32).

6.4.3 Olanzapin pamoat hidrat

Koristi se kao terapija održavanja u odraslih bolesnika sa shizofrenijom koji su odgovarajuće stabilizirani oralnim oblikom olanzapina tijekom liječenja akutne faze. Prije primjene intramuskularne injekcije olanzapina, koji se primjenjuje isključivo u glutealnu regiju, potrebno je bolesnike liječiti oralnim olanzapinom kako bi se provjerila podnošljivost i terapijski učinak. Ako je bolesnik stabiliziran na oralnoj dozi od 10 mg/danu preporučena početna intramuskularna doza lijeka je 210 mg/2 tjedna ili 405 mg/4 tjedna, a kao doza održavanja nakon dva mjeseca od primjene prve intramuskularne doze preporučuje se 150 mg/2 tjedna ili 300 mg/4 tjedna. Potrebno je pomno pratiti bolesnike tijekom prva dva mjeseca kako bi se pravovremeno uočio relaps i

prilagodila doza. Posebno se u rijetkom slučajevima kod intramuskularne injekcije olanzapinom može pojaviti postinjekcijski sindrom kod kojeg su simptomi jednaki predoziranju olanzapinom. Najčešće se očituje pojavom kliničke slike unutar jednog sata od injekcije te se prezentira različitim stupnjevima poremećaja svijesti (koma i/ili delirij), ekstrapiramidalnim simptomima, dizaritrijom, ataksijom, agresijom, hipertenzijom i konvulzijama. Nakon svake injekcije bolesnik se mora promatrati u zdravstvenoj ustanovi tijekom najmanje tri sata od primitka intramuskularne doze (33).

6.4.4. Aripiprazol monohidrat

Intramuskularna formulacija indicirana je kao terapija održavanja u liječenju shizofrenije kod odraslih bolesnika stabiliziranih oralnim aripirazolom. Početna doza primjenjuje se inicijalno jednom injekcijom od 400 mg uz oralni aripiprazol od 10 mg do 20 mg tijekom sljedeća dva tjedna ili inicijalno se daju dvije injekcije od 400 mg na dva različita intramuskularna mjesta uz jednokratnu oralnu dozu aripiprazola od 20 mg. Doza održavanja daje se jednom mjesečno od 400 mg. Kod poznatih slabih CYP2D6 metabolizatora injekcije treba dati u dva odvojena mišića, ili u oba deltoideusa ili u deltoidni i glutealni mišić. Kod uvođenja terapije aripiprazolom potrebno je kod visokorizičnih bolesnika antipsihotično liječenje provoditi pod pažljivim nadzorom zbog pojave suicidalnog ponašanja te pratiti moguću pojavu impulzivnih i kompulzivnih poremećaja ponašanja kao što su poremećaj kockanja, kompulzivno prejedanje i kompulzivno kupovanje te hiperseksualnost (34).

7. KRATKODJELUJUĆI INTRAMUSKULARNI ANTIPSIHOTICI

Kratkodjelujući intramuskularni antipsihotici (engl. *short-acting intramuscular antipsychotics*, SAIM) mogu se primjeniti u hitnim stanjima kao što su akutna psihomotorna agitacija i delirij koji se često javlja kod bolesnika liječenih u jedinici intenzivnog liječenja (35,36).

Haloperidol kao kratkodjelujuća intramuskularna injekcija indiciran je u liječenju odraslih bolesnika za brzu kontrolu teške akutne psihomotoričke agitacije povezane s psihotičnim poremećajem ili maničnim epizodama poremećaja tip I kada peroralna terapija nije prikladna, za akutno liječenje delirija kada su nefarmakološke metode bile neuspješne, za liječenje blage do umjerene koreje kod Huntingtonove bolesti kada druge opcije nisu učinkovite te kao samostalna ili kombinirana profilaktička terapija u bolesnika s umjerenim do visokim rizikom od poslijeoperacijske mučnine i povraćanja kada drugi lijekovi nisu učinkoviti ili ih bolesnik ne podnosi. Preporučena doza navedenih indikacija kod odraslih je 5 mg intramuskularno, osim kod profilaktičke primjene kod umjerenog do visokog rizika od poslijeoperacijske mučnine i povraćanja gdje je preporučena doza 1 mg do 2 mg (37).

Aripiprazol, kao intramuskularna injekcija za kratkotrajnu primjenu za sad nije odobren za primjenu u Hrvatskoj, indiciran je za brzo postizanje kontrole agitacije i poremećenog ponašanja u odraslih bolesnika sa shizofrenijom ili maničnim epizodama u bipolarnom poremećaju tipa I u stanjima kada se ne može primijeniti oralna terapija. Preporučena početna doza je u 9,75 mg, a druga injekcija se može primijeniti dva sata nakon prve injekcije, a u razdoblju od 24h ne smiju se dati više od tri injekcije (38).

Ziprasidon kao intramuskularna injekcija odobren je u Kini, no ne i u Hrvatskoj za akutno liječenje agitiranih bolesnika kod shizofrenih bolesnika. Preporučena doza je 10 mg do 20 mg te se primjenjuje prema procjeni na temelju kliničke slike do maksimalne doze od 40 mg na dan. Doze od 10 mg mogu se primijeniti svaka dva sata, dok se doze od 20 mg mogu primijeniti svaka četiri sata do najviše 40 mg na dan. Intramuskularna primjena ziprasidona dulje od tri uzastopna dana nije ispitana. Kad je indicirana dugotrajna terapija, intramuskularnu primjenu ziprasidona treba zamijeniti oralnom terapijom što je prije moguće (39,40).

Olanzapin kao intramuskularna injekcija kratkog djelovanja indiciran je za brzu kontrolu agitacije, poremećaja ponašanja kod shizofrenih bolesnika i bolesnika s epizodom manije kada nije moguća primjena oralne terapije. Preporučena početna doza za injekciju olanzapina je 10 mg, a druga doza od 5 do 10 mg može se primijeniti dva sata nakon početne na temelju kliničke slike (41).

8. USPOREDBA S ORALNIM FORMULACIJAMA

Pridržavanje antipsihotične terapije kod oboljelih od psihotičnih poremećaja dovodi do višestrukih pozitivnih ishoda kao što su poboljšanje socijalnog i kognitivnog funkcioniranja, do manje vjerojatnosti ponovne hospitalizacije uslijed povrata pozitivnih simptoma i dugoročno gledano manje intenzivnu progresiju kroničnog tijeka stanja kao što je shizofrenija. Pozitivni ishodi primjene antipsihotične terapije gube se kod neadherencije koja je čest problem kod oboljelih od psihotičnih poremećaja. Formulacije dugodjelujućih injektabilnih antipsihotika razvijene su kako bi se izbjeglo nepridržavanje

terapije i time poboljšali ishodi u liječenju. U odnosu na oralne antipsihotike (engl. *oral antipsychotics*, OA) primjenom formulacija dugodjelujućih injektabilnih antipsihotika poboljšava se adherencija, smanjuje rizik od relapsa i hospitalizacije, postiže odgođeni i niži rizik od relapsa nakon prestanka uzimanja terapije te nastupa mogućnost razlikovanja prave na terapiju rezistentne shizofrenije i sličnih stanja od pseudorezistentnih stanja koja nastaju zbog neadekvatnog pridržavanja preporučenih smjernica u liječenju. Nadalje, primjena dugodjelujućih intramuskularnih antipsihotika povezuje se s nižim mortalitetom i morbiditetom, no i dalje postoji nedovoljna primjena u praksi posljedično negativnim stavovima, zabudama i nedostatnim saznanjem o prednostima primjene dugodjelujućih intramuskularnih antipsihotika u odnosu na oralne kratkodjelujuće formulacije (42). Uz navedeno, prepreku široj primjeni u praksi predstavljaju i viši troškovi pojedinačne primjenjene terapije koja postane financijski isplativiji izbor dugoročno gledano s obzirom na manji broj recidiva i hospitalizacija kod primjene dugodjelujućih formulacija (43). Manji rizik od recidiva odnosno povrata pozitivnih simptoma shizofrenije proizlazi iz farmakokinetike dugodjelujućih antipsihotika koja se razlikuje od farmakokinetike oralnih kratkodjelujućih formulacija (44). Primjenom dugodjelujućih formulacija postižu se dugotrajnije stabilnije koncentracije aktivne komponente lijeka u krvi i adekvatnija bioraspodjelivost što omogućuje primjenu nižih terapijskih doza kod kojih je niži rizik za nastajanje nuspojava kao što su tardivna diskinezija i hiperprolaktinemija (45). Dugodjelujući injektabilni antipsihotici primjenjuju se uglavnom intramuskularno, ali postoje i formulacije koje su namijenjene za subkutanu primjenu. Kod navedenih načina primjene zaobilazi se metabolizam prvog prolaska kroz jetru čime se

poboljšava biorapoloživost lijeka u odnosu na oralnu primjenu. Na apsorpciju lijeka s mjesta injekcije utječu s jedne strane svojstva lijeka kao što su nosač lijeka i topljivost lijeka u vodenom mediju, a s druge strane biološke karakteristike bolesnika kao što su prokrvljenost mjesta injekcije i postotak potkožnog masnog tkiva te tjelesna težina. Svojstva lijeka mogu utjecati na apsorpciju s mjesta injekcije koja je u pravilu spora i postupna čime se postižu manje oscilacije koncentracije aktivne tvari u krvi čime se izbjegava prijelaz izvan terapijske doze što dovodi do manjeg rizika za negativni klinički odgovor. Kod većine injektibilnih antipsihotika javlja se flip-flop kinetika koja označava da velik postotak injektiranog lijeka na početku ostaje u području primjene i brzina apsorpcije injektibilnih antipsihotika isprva je sporija od brzine eliminacije te je posljedično navedenom potrebno u kraćem početnom razdoblju pri prijelazu na dugodjelujuće intramuskularne antipsihotike primjenjivati i oralni oblik lijeka (46). Apсорpcija oralnih kratkodjelujućih antipsihotika je karakterizirana brzim metaboliziranjem tijekom prvog prolaska kroz jetru te nastankom neaktivnih metabolita djelovanjem enzima u stijenci crijeva što rezultira relativno malom dozom unesene tvari koja dospije u središnji živčani sustav (SŽS) (47). Dugodjelujući antipsihotici zaobilaze procese deaktiviranja u jetri, a SŽS-u je dostupna relativno veća koncentracija nepromijenjenog lijeka. Doziranje dugodjelujućim antipsihotikom može smanjiti stopu motoričkih nuspojava ograničavanjem najviših razina lijeka ispod praga reverzibilnih motoričkih nuspojava. Sigurnosni profil dugodjelujućih atipičnih antipsihotika, kao što su aripiprazol, risperidon i paliperidon, općenito su analogni oralnim antipsihoticima (48). Kod primjene dugodjelujućeg olanzapina nastaje postinjekcijski sindrom u rijetkim slučajevima koji se klinički

očituje simptomima predoziranja. Dodatna nuspojava koja se javlja specifično kod injiciranja dugodjelujućih antipsihotika je pojava boli na mjestu injiciranja koja je prolaznog karaktera i blagog do umjerenog intenziteta okarakterizirana od strane bolesnika upotrebom vizualno-analogne skale (engl. *visual analogue scale*, VAS) (28, 49).

Primjena dugodjelujućih antipsihotika dovodi do veće autonomije pacijenta, moguća je primjena terapije u mjesečnim i tromjesečnim intervalima što predstavlja praktičniju opciju u odnosu na oralnu kratkoročnu terapiju koja se u nekim slučajevima primjenjuje i do tri puta na dan što povećava vjerojatnost za nenamjernu neadherenciju (50).

9. ZAKLJUČAK

Antipsihotična terapija dovela je do napretka u kvaliteti života, poboljšanja socijalnog i kognitivnog funkcioniranja oboljelih uz adekvatnu kontrolu pozitivnih i negativnih simptoma bolesti te mogućnosti pretežito izvanbolničkog liječenja. Neadherencija koja predstavlja veliki problem u kroničnom liječenju shizofrenije može se minimalizirati uvođenjem dugodjelujućih intramuskularnih antipsihotika kao terapijske opcije umjesto oralnih antipsihotika. U liječenju akutnih i kroničnih stanja psihotičnih poremećaja dugodjelujući intramuskularni antipsihotici prema dosadašnjim spoznajama pokazali su se kao superiornija terapijska opcija iako bi se i kod takve terapije trebao primjenjivati individualan pristup uzimajući u obzir uz adherenciju i osobine samog bolesnika i tijekom njegove bolesti.

Prema dosadašnjim spoznajama smanjuju rizik od recidiva i rehospitalizacija te potrebu za svakodnevnim uzimanjem terapije, Nadalje, postižu stabilniju farmakokinetiku, bolju bioraspoloživost uz sigurnosni profil koji je istovjetan oralnim formulacijama.

Dugodjelujući intramuskularni antipsihotici nedovoljno se pripisuju u kliničkoj praksi unatoč brojnim prednostima u odnosu na oralne kratkodjelujuće antipsihotike. Prevladavanje prepreka za uvođenje dugodjelujućih antipsihotika u kliničku praksu uključuje definiranje jasnijih smjernica s obzirom na karakteristike samog bolesnika i tijekom bolesti, zatim kroz daljnu edukaciju kliničara kako bi postali skloniji pripisivanju, ali i edukacijom samog bolesnika o posljedicama neadherencije te o prednostima i nedostacima terapije dugodjelujućim intramuskularnim antipsihoticima.

10. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Marini Šagud na pristupačnosti, prenesenom znanju te stručnom vodstvu tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Nadalje, želim izraziti zahvalnost svojoj obitelji i bližnjima koji su bili neizmjerne podrška tijekom cijelog mog školovanja te su mi pružili snagu i motivaciju da ustrajem i postignem svoje ciljeve.

Također, zahvaljujem se kolegama i kolegicama na suradnji i vodstvu tijekom akademskog obrazovanja.

11. LITERATURA

1. Begić D. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2022. 640 str.
2. Šagud M, Šimunović Filipčić I, Klinar I. Antipsihotici. *Medicus* [Internet]. 2023 [pristupljeno 26.07.2024.]; 32(1):67-74. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/308618>
3. Uglešić B, Mastelić T. Dugodjelujući antipsihotici. *Medicus* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jul 26]; 32(1):89-95. Available from: <https://hrcak.srce.hr/308622>
4. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Haloperidol - Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) [Internet]. Ažurirano [22.05.2020]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Haloperidol-Krka-SPC.pdf>
5. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Promazin - Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) [Internet]. Ažurirano [Siječanj 2015]. Dostupno na: <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-14-02-130.pdf>
6. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Klozapin - Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) [Internet]. Ažurirano [10.07.2023]. Dostupno na: <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Klozapin-Accord-tablete-SPC.pdf>
7. Munayco Maldonado GM, Schwartz TL. Differentiating the third generation of antipsychotics: a focus on lumateperone's similarities and differences. *Int Clin Psychopharmacol*. 2024 Jan 1;39(1):4-16.
8. Orzelska-Górka J, Mikulska J, Wiszniewska A, Biała G. New Atypical Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia and Depression. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 13;23(18):10624.
9. Chokhawala K, Stevens L. Antipsychotic Medications [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Feb 26 [updated 2024 Jan–]. Available from: <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/30137788>
10. Correll CU, Howes OD. Treatment-Resistant Schizophrenia: Definition, Predictors, and Therapy Options. *J Clin Psychiatry*. 2021 Sep 7;82(5):MY20096AH1C.

11. Jha MK, Mathew SJ. Pharmacotherapies for Treatment-Resistant Depression: How Antipsychotics Fit in the Rapidly Evolving Therapeutic Landscape. *Am J Psychiatry*. 2023 Mar 1;180(3):190-9.
12. Singh A, Anjankar VP, Sapkale B. Obsessive-Compulsive Disorder (OCD): A Comprehensive Review of Diagnosis, Comorbidities, and Treatment Approaches. *Cureus*. 2023 Nov;15(11):e48960.
13. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Ziprasidon - Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) [Internet]. Ažurirano [14.11.2022]. Dostupno na: https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Sazetak-opisa-svojstava-lijeka_9.pdf
14. Europska agencija za lijekove. Brekspiprazol - Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) [Internet]. Datum prvog odobrenja [26.07.2018]. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/hr/documents/product-information/rxulti-epar-product-information_hr.pdf
15. Europska agencija za lijekove. Kariprazin - Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) [Internet]. Ažurirano [04.04.2022]. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reagila-epar-product-information_en.pdf
16. Neumeier MS, Homan S, Vetter S, Seifritz E, Kane JM, Huhn M, et al. Examining Side Effect Variability of Antipsychotic Treatment in Schizophrenia Spectrum Disorders: A Meta-analysis of Variance. *Schizophr Bull*. 2021 Oct 21;47(6):1601-10.
17. Kadakia A, Brady BL, Dembek C, Williams GR, Kent JM. The incidence and economic burden of extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia treated with second generation antipsychotics in a Medicaid population. *J Med Econ*. 2022;25(1):87-98.
18. Bakija I. Suradljivost bolesnika sa psihotičnim poremećajima. *Medicus* [Internet]. 2023 [pristupljeno 15.07.2024.]; 32(1):75-79. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/308620>

19. Misdrahi D, Dupuy M, Dansou Y, Boyer L, Berna F, Capdevielle D, et al. Predictors of medication adherence in a large 1-year prospective cohort of individuals with schizophrenia: insights from the multicentric FACE-SZ dataset. *Transl Psychiatry*. 2023 Nov 7;13(1):341.
20. Ghosh P, Balasundaram S, Sankaran A, Chandrasekaran V, Sarkar S, Choudhury S. Factors associated with medication non-adherence among patients with severe mental disorder - A cross sectional study in a tertiary care centre. *Explor Res Clin Soc Pharm*. 2022 Sep;7:100178.
21. Yang CP, Wu PN, Liao LT, Lin TY, Chen PS. Comparison of health resource usage and costs associated with first-generation and second-generation long-acting injectable antipsychotics for patients with schizophrenia: A nationwide population-based cohort study. *Asian J Psychiatr*. 2023 Nov;89:103789.
22. Ifteni P, Petric PS, Teodorescu A. Rating Opportunity for Long-Acting Injectable Antipsychotic Initiation Index (ROLIN). *Front Psychiatry*. 2021;12:767756.
23. Zolezzi M, Abouelhassan R, Eltorki Y, Haddad PM, Noorizadeh M. Long-Acting Injectable Antipsychotics: A Systematic Review of Their Non-Systemic Adverse Effect Profile. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021;17:1917-26.
24. Siragusa S, Bistas KG, Saadabadi A. Fluphenazine. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 May 23 [cited 2024 Jan-]. Available from: PMID: 29083807.
25. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Flufenazindekanoat - Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) [Internet]. Ažurirano [24.06.2020]. Dostupno na: <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Moditen-depo-SPC.pdf>
26. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Haloperidol depo - Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) [Internet]. Ažurirano [03.09.2021]. Dostupno na: <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Haloperidol-depo-Krka-50-mg-ml-otopina-za-injekciju-s-produljenim-oslobadjanjem-SPC.pdf>

27. Janzen D, Bolton JM, Leong C, Kuo IF, Alessi-Severini S. Second-Generation Long-Acting Injectable Antipsychotics and the Risk of Treatment Failure in a Population-Based Cohort. *Front Pharmacol.* 2022;13:879224.
28. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Rispolept Consta- Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC). Ažurirano [28.03.2023]. Dostupno na: https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Rispolept-Consta-SPC_1.pdf
29. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Paliperidon Teva - Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC). Ažurirano [12.01.2021]. Dostupno na: https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Paliperidon-Teva-SPC_4.pdf
30. Cirnigliaro G, Battini V, Castiglioni M, Renne M, Mosini G, Cheli S, et al. Evaluating the 6-month formulation of paliperidone palmitate: a twice-yearly injectable treatment for schizophrenia in adults. *Expert Rev Neurother.* 2024 Apr;24(4):325-32.
31. Peters L, Dyer M, Schroeder E, D'Souza MS. Invega Hafyera (Paliperidone Palmitate): Extended-Release Injectable Suspension for Patients With Schizophrenia. *J Pharm Technol.* 2023 Apr;39(2):88-94.
32. Europska agencija za lijekove. TREVICTA - Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) [Internet]. Pristupljeno [31.07.2024]. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trevicta-epar-product-information_en.pdf
33. Europska agencija za lijekove. Olanzapin depo - Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) [Internet]. Ažurirano [12.09.2016]. Dostupno na: [\[https://www.ema.europa.eu/hr/documents/product-information/zyprexa-epar-product-information_hr.pdf\]](https://www.ema.europa.eu/hr/documents/product-information/zyprexa-epar-product-information_hr.pdf)
34. Europska agencija za lijekove. Aripiprazol depo - Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) [Internet]. Ažurirano [06.05.2024]. Dostupno na: [\[https://www.ema.europa.eu/hr/documents/product-information/abilify-maintena-epar-product-information_hr.pdf\]](https://www.ema.europa.eu/hr/documents/product-information/abilify-maintena-epar-product-information_hr.pdf)

35. Paris G, Bighelli I, Deste G, Siafis S, Schneider-Thoma J, Zhu Y, et al. Short-acting intramuscular second-generation antipsychotic drugs for acutely agitated patients with schizophrenia spectrum disorders. A systematic review and network meta-analysis. *Schizophr Res.* 2021 Mar;229:3-11.
36. Patel SM, Crouse EL, Levenson JL. Evaluation of intramuscular olanzapine and ziprasidone in the medically ill. *Ment Health Clin.* 2021 Jan;11(1):6-11.
37. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Haloperidol - Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) [Internet]. Ažurirano [03.09.2021]. Dostupno na: [<https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Haloperidol-Krka-5-mg-ml-otopina-za-injekciju-SPC.pdf>]
38. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Aripiprazol ABILIFY 1 mg/ml oralna otopina - Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) [Internet]. Ažurirano [04.08.2022]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/hr/documents/product-information/abilify-epar-product-information_hr.pdf]
39. Geodon Injection - Prescribing Information [Internet]. Drugs.com. Available from: <https://www.drugs.com/pro/geodon-injection.html#s-34067-9>
40. Wu Y, Li Y, Liang W, Bai L, Yu J, Li K, et al. The safety and efficacy of sequential intramuscular/oral ziprasidone treatment of acute episode in patients with schizophrenia: a multicenter, open-labeled study. *BMC Psychiatry.* 2023 Mar 15;23(1):166.
41. Europska agencija za lijekove. Olanzapin Zyprexa - Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) [Internet]. Ažurirano [12.09.2016]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/hr/documents/product-information/zyprexa-epar-product-information_hr.pdf]
42. Haddad PM, Correll CU. Long-acting antipsychotics in the treatment of schizophrenia: opportunities and challenges. *Expert Opin Pharmacother.* 2023 Mar;24(4):473-93.

43. Martins PS, Caldas F, Oliveira C, Mota J, Gonçalves M. A 10-year mirror-image study of effectiveness and cost of long-acting paliperidone palmitate injectable in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychiatry Res.* 2022 Jun;312:114581.
44. Strand NAW, Nielsen MØ, Nielsen J. Clinical considerations and pitfalls in the use of depot antipsychotics. *Ugeskr Laeger.* 2024 May 13;186(20):V12230776.
45. Yoshida K, Takeuchi H. Dose-dependent effects of antipsychotics on efficacy and adverse effects in schizophrenia. *Behav Brain Res.* 2021 Mar 26;402:113098.
46. Markowicz-Piasecka M, Kubisiak M, Asendrych-Wicik K, Kołodziejczyk M, Grzelińska J, Fabijańska M, et al. Long-Acting Injectable Antipsychotics-A Review on Formulation and In Vitro Dissolution. *Pharmaceutics.* 2023 Dec 24;16(1):28.
47. Ward K, Citrome L. Tolerability and safety outcomes of first-line oral second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia. *Expert Opin Drug Saf.* 2024 Apr;23(4):399-409.
48. Wei Y, Yan VKC, Kang W, Wong ICK, Castle DJ, Gao L, et al. Association of Long-Acting Injectable Antipsychotics and Oral Antipsychotics With Disease Relapse, Health Care Use, and Adverse Events Among People With Schizophrenia. *JAMA Netw Open.* 2022 Jul 1;5(7):e2224163.
49. Zolezzi M, Abouelhassan R, Eltorki Y, Haddad PM, Noorizadeh M. Long-Acting Injectable Antipsychotics: A Systematic Review of Their Non-Systemic Adverse Effect Profile. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021;17:1917-26.
50. Vita A, Fagiolini A, Maina G, Mencacci C, Spina E, Galderisi S. Achieving long-term goals through early personalized management of schizophrenia: expert opinion on the role of a new fast-onset long-acting injectable antipsychotic. *Ann Gen Psychiatry.* 2023 Jan 17;22(1):1.

12. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Županijskoj bolnici Čakovec. Pohađala sam Osnovnu školu dr. Vinka Žganca Vratišinec. Srednjoškolsko obrazovanje završila sam u Gimnaziji Josipa Slavenskog Čakovec, smjer prirodoslovno-matematička gimnazija. Nakon srednjoškolskog obrazovanja upisujem studij Medicinsko-laboratorijske dijagnostike na Zdravstvenom veleučilištu Zagreb. Akademske godine 2014./2015. upisujem sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij Medicine na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Član sam studentske sekcije za psihijatriju. Aktivno govorim engleski i njemački jezik.