

# Antipsihotici u kliničkoj praksi

---

**Marinović, Paula**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*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:105:190851>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-09**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Paula Marinović**

# **Antipsihotici u kliničkoj praksi**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za psihijatriju KBC Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Alme Mihaljević-Peleš i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./19.

## POPIS KRATICA

BAP – bipolarni afektivni poremećaj

BDNF – Brain-derived neurotrophic factor, moždani neurotrofični čimbenik

CPK – kreatin kinaza

DISC1 – Disrupted in schizophrenia 1

DSM-5 Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne bolesti 5

EPS – ekstrapiramidne nuspojave

FDA – U.S. Food and drug administration

LDH – laktat dehidrogenaza

MKB-10 – Međunarodna klasifikacija bolesti i poremećaja, 10. revizija

NRG1 – Neuregulin 1

OKP – opsesivno kompulzivni poremećaj

TSH – tiroidni stimulirajući hormon

WHO – World Health Organization

## SADRŽAJ

1. SAŽETAK.....	
2. SUMMARY.....	
3. UVOD.....	1
4. EPIDEMIOLOGIJA SHIZOFRENIJE.....	1
5. ETIOLOGIJA SHIZOFRENIJE.....	2
5.1 Genetika.....	2
5.2 Čimbenici okoline.....	3
5.3 Neurorazvojna teorija .....	4
5.4 Neurotransmitska teorija.....	4
6. OSTALI PSIHOTIČNI POREMEĆAJI.....	5
7. ANTIPSIHOTICI.....	6
7.1 Klasifikacija antipsihotika.....	6
7.2 Mehanizam djelovanja antipsihotika.....	7
7.3 Nuspojave antipsihotika.....	11
7.4 Pojedinačni prikaz važnijih antipsihotika.....	18
7.4.1 Amisulprid.....	18
7.4.2 Aripiprazol.....	19
7.4.3 Haloperidol.....	20
7.4.4 Kariprazin.....	21
7.4.5 Klorzapin.....	22
7.4.6 Kvetiapin.....	23
7.4.7 Olanzapin.....	24

7.4.8 Risperidon.....	25
7.4.9 Sertindol.....	26
7.4.10 Ziprasidon.....	27
8. PROPISIVANJE ANTIPSIHOTIKA.....	28
8.1 Liječenje shizofrenije i ostalih psihoza.....	28
8.2 Primjena antipsihotika u terapiji bipolarnog afektivnog poremećaja.....	29
8.3 Primjena antipsihotika u terapiji depresije.....	30
8.4 Primjena antipsihotika u terapiji poremećaja hranjenja.....	31
8.5 Primjena antipsihotika kod poremećaja ličnosti.....	33
8.6 Primjena antipsihotika kod opsesivno-kompulzivnog poremećaja.....	35
8.7 Primjena antipsihotika kod demencija.....	35
8.8 Primjena antipsihotika u trudnoći.....	36
8.9 Primjena antipsihotika u dječjoj dobi i adolescenciji.....	38
9. ZAKLJUČAK.....	40
10. ZAHVALE.....	41
11. LITERATURA.....	42
12. ŽIVOTOPIS.....	52

## 1.SAŽETAK

### Antipsihotici u kliničkoj praksi

**Paula Marinović**

Shizofrenija je teški duševni poremećaj koji ima konstantnu incidenciju i prevalenciju u općoj populaciji. Značajnu ulogu u nastanku shizofrenije i drugih psihičkih poremećaja imaju poremećaji u funkciji neurotransmitorskih sustava. Za karakteristične psihotične simptome najviše je odgovoran poremećaj dopaminske neurotransmisije. Antipsihotici su lijekovi kojima je primarno djelovanje blokada dopaminskih receptora, što ublažava psihotične simptome i pomaže u uspostavljanju remisije bolesti i prevenciji relapsa. Postoji veliki broj podjela antipsihotika. Klasična podjela antipsihotika je na tipične i atipične, a odnosi se na njihov receptorski potencijal. Atipični antipsihotici ostvaruju djelovanje i na serotoninским, histaminskim i adrenergičkim receptorima zbog čega im je spektar nuspojava drukčiji i blaži u odnosu na tipične. Atipični antipsihotici nadalje, imaju mogućnost poboljšanja kognitivnih i afektivnih smetnji koje se učestalo javljaju u psihotičnim poremećajima. Zato, osim u liječenju psihotičnih poremećaja, antipsihotike možemo koristiti i u terapiji depresije, bipolarnog afektivnog poremećaja, poremećaja ličnosti, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, demencija itd. Poseban oprez potreban je kod davanja antipsihotika djeci, starijima, trudnicama i bolesnicima s teškim tjelesnim oštećenjima. Kod većine spomenutih bolesnika su za terapijski učinak potrebne znatno niže doze. Antipsihotici nalaze sve širu kliničku primjenu zbog čega je poznavanje njihovog mehanizma djelovanja i nuspojava od osobite važnosti.

Ključne riječi: antipsihotici, psihoza, shizofrenija, bipolarni afektivni poremećaj

## **2.SUMMARY**

### **Clinical uses of antipsychotics**

**Paula Marinović**

Schizophrenia is a severe mental illness characterized by constant incidence and prevalence in the general population. The most important pathophysiological mechanism for developing schizophrenia and other psychoses is a dysfunction in neurotransmission, most importantly dysfunctional dopamine neurotransmission, which is responsible for the typical psychotic symptoms. Antipsychotics work primarily by blocking dopamine receptors, which attenuates psychotic symptoms and helps in establishing remission of the illness and the prevention of symptom relaps. There are a few classifications of antipsychotics and the one most commonly used is into two groups, typical and atypical, based on their receptor potential. Atypical antipsychotics block serotonin, histamine and adrenergic receptors in combination with dopamine receptors, which makes them easily tolerable for the patients due to significant decrease in the severity of their side effects in comparison to the typical ones. Moreover, atypical antipsychotics help improve cognitive and emotional disturbances which usually accompany typical symptoms of psychoses. This is why antipsychotics can be used for treatment of depression, bipolar disorder, personality disorders, OCD, dementia etc. It is important to be extremely cautious when administering antipsychotics to children, elderly, pregnant women or patients with severe physical disorders. With most of the above mentioned groups, significantly lower doses are needed to achieve the therapeutic effect. Antipsychotics are becoming more and more widely used which is why it is crucial to have knowledge of their mechanism of action and possible side effects.

Keywords: antipsychotics, psychosis, schizophrenia, bipolar disorder



### 3. UVOD

Kako bismo razumjeli mehanizme djelovanja i razloge za primjenu različitih skupina antipsihotika, potrebno je uvodno objasniti etiologiju i klinička obilježja psihotičnih poremećaja.

Psihotični poremećaji su poremećaji čije glavno obilježje predstavlja gubitak testiranja realiteta zbog bihevioralnih, emocionalnih i kognitivnih poremećaja. Za postavljanje dijagnoze psihotičnog poremećaja potrebno je prisustvo sumanutih ideja i/ili halucinacija (1). Razlikuju se psihički poremećaji kod kojih su psihotična svojstva definirajuća i oni kod kojih mogu postojati, ali nisu uvjet za postavljanje dijagnoze (2). Poremećaji koji zahtijevaju prisutnost psihotičnih simptoma, kod postavljanja dijagnoze uključuju shizofreniju, poremećaje slične shizofreniji, perzistirajuće sumanute poremećaje, akutne i prolazne psihotične poremećaje, inducirana sumanuta stanja, shizoafektivne poremećaje i druga neorganska psihotična stanja. Poremećaji kod kojih psihotični simptomi nisu nužno prisutni su manija i depresija u bipolarnom afektivnom poremećaju, veliki depresivni poremećaj, razne vrste demencija i poremećaji ličnosti. Shizofrenija je tipični predstavnik psihotičnih poremećaja. Prvi opis kliničke slike shizofrenije dao je Emil Kraepelin kad je za shizofreniju uveo naziv *dementia praecox* kojim je istaknuo da bolest ima rani početak uz oštećenje kognitivnih sposobnosti (3). Naziv shizofrenija (grč. *shisos* – rascjep) uveo je Eugen Bleuler 1911. čime je izrazio postojanje rascjepa između emocija i mišljenja.

### 4. EPIDEMIOLOGIJA SHIZOFRENIJE

Prema procjeni Svjetske zdravstvene organizacije, shizofrenija je jedna od deset bolesti koje uzrokuju najveću invalidnost u svijetu (4). U različitim dijelovima svijeta u posljednjih stotinjak godina, otkad se vode epidemiološki podaci, incidencija joj je podjednaka i iznosi 1,5/10000, a prevalencija oko 1%. Zbog stabilnosti prevalencije i incidencije zaključuje se da se radi o

poremećaju s pretežno genetskim podrijetlom. Početak bolesti je najčešće u mlađoj dobi, raniji u muškaraca, nego u žena (18-25 godina, odnosno 25-35 godina u prosjeku) (5). Kod žena se često viđa početak nakon četrdesete godine života, dok je to kod muškaraca znatno rjeđe (6). Smatra se da estrogeni imaju značajan protektivan učinak na dopaminske neurone zbog čega se kod žena povećani rizik za recidiv shizofrenije viđa postpartalno i za vrijeme menopauze (7).

## 5. ETIOLOGIJA SHIZOFRENIJE

### 5.1 Genetika

Istraživanja za identifikaciju gena odgovornih za shizofreniju su brojna. Još uvijek nije pronađen konkretan gen za kojeg bi se moglo tvrditi da je u podlozi nastanka shizofrenije. Međutim, istraživanjima su pronađeni geni DISC1 i NRG1 koji uz odgovarajuće epigenetske čimbenike mogu biti uzrokom pojave bolesti koja nužno ne mora biti shizofrenija, već može odgovarati maniji ili bilo kojoj drugoj bolesti s psihotičnim simptomima (8). Geni ne kodiraju direktno mentalnu bolest, ponašanje ili ličnost, već kodiraju aminokiseline i time mogu potaknuti sintezu genski promijenjenih proteina koji onda kodiraju promijenjene molekule te tako utjecati na neurorazvojne procese, npr sintezu ili aktivnost enzima, receptora i ostalih komponenti uključenih u neuralni razvoj i funkciju (9). Studije su pokazale kako su u složeni proces nastanka shizofrenije uključene različite promijenjene molekule što je nastalo kao rezultat promjena u genskom kodu, a to su molekule za razgradnju neurotransmitora, parametri oksidativnog stresa, kofaktori raznih enzima, itd (10). Epidemiološke studije i studije obitelji i blizanaca pokazuju također značajnost genetske komponente u nastanku shizofrenije. Za dvojajčanog blizanca shizofrenog bolesnika vjerojatnost pojave shizofrenije je 8%, za jednojajčanog 47%, za dijete s jednim shizofrenim roditeljem 12%, a za ono s oba shizofrena roditelja 40% (11). Genetička istraživanja, bez obzira na to što nude

kombinacije različitih rizičnih varijanti gena koje pogoduju shizofreniji, kažu da samo zajednički učinak više genskih varijacija, od kojih svaka zasebno nema gotovo nikakav učinak, mogu objasniti oko 30% varijacija rizika od razvoja shizofrenije (12).

## 5.2 Čimbenici okoline

Najčešće proučavan čimbenik okoline koji potencijalno ima utjecaj na pojavu shizofrenije je socioekonomski status. Dokazano je da je siromaštvo povezano s povećanom incidencijom shizofrenije, no nije utvrđeno je li posljedica ili uzrok bolesti (13). Ostali čimbenici okoline su različiti perinatalni i prenatalni čimbenici od kojih je u najvećoj mjeri istraživana izloženost infekcijama, upravo zbog nađene povećane incidencije shizofrenije kod djece majki koje su u drugom trimestru trudnoće preboljele gripu (14). Razvijena je takozvana “two-hit” hipoteza koja objašnjava utjecaj čimbenika okoline, bilo da je riječ o infekcijama ili nekom neodređenom čimbeniku. Prvi udarac predstavlja genetička vulnerabilnost za bolest, a drugi udarac su čimbenici okoline koji u kombinaciji s genetskom predispozicijom rezultiraju abnormalnostima u umnažanju neurona (15). Malnutricija, odnosno pothranjenost majke ima također značajnu ulogu. Nađena je povećana incidencija shizofrenije u osoba majki koje su gladovale za vrijeme trudnoće (16). Životna dob oca iznad 50 nosi povećan rizik za razvoj neurorazvojnih poremećaja, pa tako i shizofrenije. To je najvjerojatnije posljedica akumulacije „de novo“ mutacija nastalih tijekom života (17). Migranti su skupina povećanog rizika za razvoj psihotičnih poremećaja, posebno shizofrenije. Ponajviše se to odnosi na one koji su pri dolasku u novu sredinu imali manje od tri godine (18). Ipak, najčešći čimbenik okoline povezan s pojavom shizofrenije je zlouporaba kanabisa u adolescenciji. Procjenjuje se da je rizik za pojavu psihoze u osoba koje konzumiraju kanabis, a imaju genetsku predispoziciju, do 3 puta veći nego za opću populaciju (19). Općenito, pretpostavlja

se da će razvoju bolesti kao što je shizofrenija pridonijeti rijetke genetičke varijante s relativno velikim individualnim učinkom ili mnogo genetičkih varijanti s malim individualnim učinkom (20).

### 5.3 Neurorazvojna teorija

Prema neurorazvojnoj teoriji shizofrenija je bolest koja nastaje kao posljedica pogrešne proliferacije i migracije neurona tijekom intrauterinog života (21). U pubertetu se događa završna reorganizacija sinaptičkih mreža za vrijeme koje se stvaraju prekobrojne sinapse kojih i većina nestaje u tom razdoblju, a upravo te nove sinaptičke mreže dolaze u interakciju s abnormalnostima nastalim u ranom razvojnom razdoblju (22). Može se zaključiti da je neurorazvojna teorija objedinjenje većine poznatih čimbenika rizika i objašnjenje njihovog međudjelovanja čiji je konačan rezultat razvoj shizofrenije ili potencijalno neke druge psihoze. Međutim, sama neurorazvojna teorija nije dovoljna za potpuno pojašnjenje etiologije shizofrenije s obzirom na to da se njome ne može objasniti pojavnost shizofrenije u adolescenciji niti razlog učinkovitosti antipsihotika u njezinu liječenju. Neurodegenerativna teorija čini dobru nadopunu neurorazvojnoj. Njome se objašnjavaju strukturne i kemijske promjene nastale u mozgu. Idealno objašnjenje etiologije shizofrenije činila bi teorija koja govori kako je začetak bolesti poremećaj neuralnog razvoja, odnosno oštećenja nastalih prenatalno koji u odrasloj dobi, uz odgovarajuće okolišne čimbenike, potenciraju nastanak degenerativnih promjena mozga (9).

### 5.4 Neurotransmitorska teorija

Teorija o biološkoj osnovi psihoza započela je upotrebom prvog antipsihotika, odnosno slučajnim opažanjem djelovanja lijekova na neurotransmitorski dopaminski sustav. Prema dopaminskoj teoriji psihoza nastaje zbog hiperprodukcije dopamina u ventralnom striatumu, što bi označavalo presinaptički poremećaj. Antipsihotici prve generacije su antagonisti dopamina, što ide u prilog

dopaminskoj teoriji (23). Dodatna potvrda dopaminskoj teoriji je činjenica da agonisti dopamina kao npr. amfetamin, kokain i bromokriptin mogu izazvati psihotične reakcije. Ova teorija objašnjava pozitivne simptome, no nije adekvatna za objašnjenje kognitivnih smetnji i negativnih simptoma. Istraživanja su pokazala smanjenu aktivnost dopamina u prefrontalnom korteksu, koja je potencijalno uzrok hiperaktivnosti dopamina subkortikalno, što bi objasnilo kognitivne simptome (24), dok bi se negativni simptomi mogli bolje povezati s disfunkcijom u drugim neurotransmitskim sustavima. Glutamatni sustav se povezuje sa shizofrenijom na više načina, ali najuvjerljiviji je upravo onaj koji ga povezuje s dopaminskom disfunkcijom. Jedan od načina regulacije dopaminskih neurona su upravo glutaminički projekcije u dopaminergičke jezgre striatuma. Smanjena koncentracija glutamata, koji je stimulator lučenja GABA-e, glavnog inhibitornog neurotransmitora u mozgu, za posljedicu ima povećano lučenje dopamina, što rezultira psihotičnim simptomima. Ovu teoriju potvrđuje djelovanje tvari poput ketamina koji su blokatori glutaminičkog lučenja koji izazivaju u pojedinaca psihotične simptome upravo zbog povećane aktivnosti dopamina. Za ulogu serotonina u shizofreniji također postoje pretpostavke u smislu hipersenzitivnosti postsinaptičkih serotoninergičkih receptora (25), a uz to je poznato kako 5-HT<sub>2a</sub> receptori sudjeluju u modulaciji otpuštanja dopamina, glutamata, GABA-e i ostalih neurotransmitora u korteksu, limbičkom sustavu i striatumu (26). Medikamentnim djelovanjem na taj sustav ublažavaju se negativni simptomi shizofrenije.

## 6. OSTALI PSIHOTIČNI POREMEĆAJI

Među ostalim psihotičnim poremećajima podrazumijevaju se poremećaji za čiju je dijagnozu također nužna prisutnost sumanutih ideja i/ili halucinacija, ali i poremećaji koji uopće ne moraju imati psihotična obilježja. Uz simptome sumanutih ideja, često se javlja i psihomotorna agitiranost i agresivnost pri čemu je nužna primjena istih modaliteta liječenja kao i kod shizofrenije. Postoje i

preklapanja između različitih poremećaja, primjerice kod preklapanja simptoma bipolarnog poremećaja i shizofrenije postavlja se dijagnoza shizoafektivnog poremećaja. Kod takvog poremećaja je nejasno koji simptomi bi mogli biti dominantni, simptomi poremećaja raspoloženja ili možda psihotičnosti. Model kontinuuma najjednostavnije objašnjava prirodu shizoafektivnog poremećaja; govori kako je na jednom kraju spektra psihijatrijskih poremećaja shizofrenija, a na drugom poremećaji raspoloženja. Shizoafektivni poremećaj čini sredinu tog spektra, odnosno kombinacija je podjednako pozitivnih simptoma shizofrenije s manijom, hipomanijom ili depresijom (28). S obzirom na prirodu simptoma shizoafektivnog poremećaja, ali i ostalih poremećaja sa psihotičnim simptomima koji ne zadovoljavaju kriterije za shizofreniju, terapija antipsihoticima je u potpunosti opravdana, bez obzira na to što antipsihotici nisu uvijek registrirani za liječenje nekih od ovih poremećaja (29). Primjenu lijekova primarno određuje klinička slika poremećaja, a ne prethodno određena indikacijska područja.

## 7. ANTIPSIHOTICI

### 7.1 Klasifikacija antipsihotika

Najčešća je podjela antipsihotika na tipične i atipične antipsihotike. Glavna razlika između te dvije skupine je u tome što tipični antipsihotici imaju veliki afinitet isključivo za dopaminergične receptore u nigrostrijatalnom sustavu, djelujući tako samo na pozitivne simptome shizofrenije, bez učinka na negativne, te učestalo izazivajući ekstrapiramidne nuspojave. Atipični antipsihotici imaju veći afinitet za mezolimbicke dopaminergičke receptore i/ili veći afinitet za 5-HT<sub>2</sub> serotoninске receptore, rjeđe izazivaju ekstrapiramidne nuspojave, te imaju učinak na pozitivne i negativne simptome. Također, postoji podjela antipsihotika s obzirom na receptorski sustav na kojem ostvaruju svoje djelovanje, bilo da je antagonističko ili agonističko, pa se tako razlikuju

serotoninsko-dopaminski antagonisti, dopaminski antagonisti, multireceptorski antagonisti i parcijalni dopaminski agonisti. Uz to, uvažena je i podjela na tri generacije gdje prvu generaciju predstavljaju stariji tipični antipsihotici, a drugu i treću noviji atipični. Pregled nekih od antipsihotika po skupinama nalazi se u tablici 1.

Tablica 1.

<b>Farmakološki učinak</b>	<b>1. generacija</b>	<b>2. generacija</b>	<b>3. generacija</b>
<b>Serotoninsko-dopaminski Antagonisti</b>	promazin, klorpromazin levomepromazin (neselektivni)		risperidon, ziprasidon, sertindol, paliperidon (selekt.)
<b>Dopaminski antagonisti</b>	haloperidol, flufenazin (neselekt.)	zুক্লোপেন্টিকсол (neselekt) sulpirid (selekt)	amisulprid (selekt.)
<b>Multireceptorski antagonisti</b>		klozapin	olanzapin, kvetiapin, asenapin
<b>Parcijalni agonisti dopaminskih receptora</b>			aripiprazol, kariprazin

## 7.2 Mehanizam djelovanja antipsihotika

Primarno mehanizam djelovanja antipsihotika polazi od njihovog učinka na dopaminskim receptorima. Postoji pet vrsta dopaminskih receptora, a primarni cilj antipsihotika je učinak na D2 receptorima. Postoje i antipsihotici s afinitetom za D1 i D4 receptore, međutim tvari bez afiniteta za D2 ne pokazuju antipsihotički učinak. Među antipsihoticima postoji razlika u načinu djelovanja na D2 receptor. Razlikuju se u apsolutnom afinitetu vezanja za D2, što se iskazuje u obliku konstante

inhibicije ( $K_i$ ), čija manja vrijednost ukazuje na veći afinitet vezanja za receptor. Zatim postoje razlike u čvrstoći vezanja koja se iskazuje kao brzina disocijacije s D2 receptora, koja značajno varira među pojedinim antipsihoticima (2).

Antipsihotici su po svojem djelovanju antagonisti koji blokiraju učinak dopamina, bez direktnog učinka na receptor, no najnovija generacija antipsihotika su parcijalni agonisti, koji osim što sprječavaju učinak dopamina imaju i učinak na dopaminski receptor, slabiji od učinka samog dopamina. Najbolji način za opis djelovanja antipsihotika je razmatranje omjera afiniteta za D2 receptore i afiniteta za ostale neurotransmitske sustave, primarno serotoninški, kolinergički, adrenergički i histaminski o čemu ovisi konačni učinak antipsihotika. Antipsihotik koji ima veći afinitet za određeni receptor će u manjoj koncentraciji lijeka prvo zauzeti te receptore, a tek u višim dozama i ostale receptore za koje ima manji afinitet, što će odrediti konačan terapijski učinak.

S obzirom na stupanj okupiranosti receptora postoje tri skupine antipsihotika. Snažni antagonisti D2, koji u visokoj dozi dosežu blokadu 80% i više D2 receptora, slabi antagonisti D2, koji niti u visokoj dozi ne zauzimaju više od 60% D2 receptora te parcijalni agonisti D2 receptora. Stupanj okupiranosti receptora važan je zbog njihove djelotvornosti prema pozitivnim simptomima, ali i pojave i intenziteta nuspojava. Naime, pokazano je da se antipsihotični učinak ne javlja kod okupiranosti receptora manjoj od 50%, zbog čega je potrebno poznavati afinitet pojedinog antipsihotika za receptore prilikom odluke o korištenoj dozi. Istraživanjima je utvrđeno kako je blokada između 65% do 80% D2 receptora terapijski najučinkovitija, iako kod terapije održavanja remisije može biti dovoljna blokada <65% (30). Iznimno je važna mogućnost smanjenja postotka blokade D2 receptora zbog sprječavanja nastanka dopaminske suprasenzitivne psihoze (31). To je psihoza koja nastaje uslijed kompenzatornog porasta broja D2 receptora zbog njihove snažne i dugotrajne blokade. Kod pacijenata kod kojih se ne može postići poboljšanje simptoma bez obzira



na postojanu blokadu D2 receptora govori se o terapijski rezistentnoj psihozi. Prevelik postotak okupiranosti D2 receptora antipsihotikom značajan je i zbog velike vjerojatnosti pojave ekstrapiramidalnih nuspojava do kojih dolazi kod blokade >80% D2 receptora u nigrostrijatalnom putu (30). Taj učinak se najviše zapaža kod starijih, tzv. „tipičnih“ antipsihotika. Također snažnom blokadom dopaminskih receptora dolazi do hiperprolaktinemije. Antipsihotici novije generacije imaju značajno manju učestalost ekstrapiramidnih nuspojava prvenstveno zbog nižeg stupnja okupiranosti D2 receptora pri terapijskim dozama, ali i zbog različitog stupnja afiniteta prema drugim receptorima. Upravo različita kombinacija afiniteta prema različitim receptorima omogućuje jedinstvenu kombinaciju učinaka svakog pojedinog antipsihotika.

Antipsihotici primarno djeluju na simptome psihoze bez mogućnosti djelovanja na sam uzrok simptoma, isključivo zbog činjenice što je uzrok psihoze u presinaptičkoj hiperprodukciji dopamina, a antipsihotici djeluju na postsinaptičku blokadu dopamina, čime ne smanjuju njegovu proizvodnju, samo poništavaju učinak njegove povećane koncentracije. Nakon prekida terapije, simptomi psihoze se vrata.

Djelovanjem antipsihotika na D2 receptore postiže se supresija isključivo pozitivnih simptoma shizofrenije, štoviše blokadom receptora u ventralnom striatumu može doći do pogoršanja negativnih simptoma, dok blokada u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu pogoršava kognitivne simptome (2).

Na negativne simptome primarno učinak ima modulacija serotoninskog sustava, odnosno učinak antipsihotika na serotoninske receptore i to prvenstveno na 5-HT1a, 5-HT2a, 5-HT2c, 5-HT3, 5-HT6 i 5-HT7 (32). Parcijalni agonistički učinak na 5-HT1a receptorima rezultira porastom koncentracije dopamina u prefrontalnom korteksu te kao rezultat ima ublažavanje negativnih

simptoma i kognitivne disfunkcije. Antagonizam na 5-HT<sub>2a</sub> receptorima uzrokuje porast dopamina u frontalnom korteksu čime ublažava negativne simptome, ekstrapiramidalne nuspojave i akatizije, odnosno pojačava antipsihotični učinak uz ublažavanje nuspojava nastalih blokadom D<sub>2</sub> receptora. 5-HT<sub>2c</sub> antagonizam povećava koncentraciju dopamina u nukleus accumbensu i prefrontalnom korteksu što omogućuje antipsihotiku anksiolitički i antidepresivni učinak uz poboljšanje kognitivnih funkcija i sporovalnog spavanja (2). Djelovanje na opisana tri serotoninska receptora je ujedno i najvažnije i temelj je podjele antipsihotika na tipične i atipične. Antagonizam 5-HT<sub>3</sub> receptora pokazuje antiemetički učinak, 5-HT<sub>6</sub> antagonizam povećava sekreciju BDNF-a koji ima neuroprotektivan učinak u stanjima stresa i potiče lučenje acetilkolina što rezultira poboljšanjem kognitivnih funkcija (33). 5-HT<sub>7</sub> antagonizam rezultira poboljšanjem spavanja uz anksiolitički i antidepresivni učinak.

Osim učinka na dopaminski i serotoninski sustav, neki antipsihotici ostvaruju svoje učinke i preko adrenergičkih receptora. U stanjima povećanog stresa, noradrenalin djeluje na inače slabije osjetljive  $\alpha$ <sub>1</sub> receptore te tako pogoršava funkcioniranje prefrontalnog korteksa, što ima štetne učinke na radnu memoriju. U stanju mirovanja noradrenalin primarno djeluje na  $\alpha$ <sub>2</sub> receptore.  $\alpha$ <sub>2</sub> receptori nalaze se na presinaptičkim dopaminergičkim završecima u prefrontalnom korteksu te se njihovom aktivacijom povećava lučenje dopamina (34). Antipsihotici uglavnom djeluju ili na  $\alpha$ <sub>1</sub> ili  $\alpha$ <sub>2</sub> receptore, rijetki su antagonisti obiju vrsta receptora. Najveći problem je tolerancija koja se s vremenom razvija na antagoniste adrenergičkih receptora zbog čega je neophodna titracija doze.

Histaminski sustav također ima ulogu u području djelovanja antipsihotika. Blokada H<sub>1</sub> receptora primarno je zaslužna za suzbijanje nesanice, koja je jedan od problema u nekih psihotičnih pacijenata. Također, blokada histaminskih receptora uz snažnu blokadu 5-HT<sub>2c</sub> receptora, zaslužna je za porast tjelesne težine kao jedne od nuspojava nekih atipičnih antipsihotika (2).

### 7.3 Nuspojave antipsihotika

Nuspojave antipsihotika su brojne i prvenstveno ovise o kombinacijama neurotransmitorskih sustava na koje pojedini lijek ima antagonistički učinak, pa se tako razlikuju za svaki pojedini antipsihotik. Najznačajniji problem u kliničkoj praksi predstavljaju ekstrapiramidne nuspojave i metabolički sindrom, dok se ostale nuspojave javljaju sporadično kod pojedinaca.

**Ekstrapiramidne nuspojave** se u pravilu vežu uz upotrebu tipičnih antipsihotika, dok se uz atipične javljaju iznimno rijetko. Ekstrapiramidne nuspojave dijelimo na rane i kasne. Rane, odnosno akutno nastale ekstrapiramidne nuspojave uključuju distoničke reakcije, akatiziju i parkinsonizam, dok je tardivna diskinezija kasna ekstrapiramidna nuspojava nastala kroničnom upotrebom tipičnih antipsihotika. Ekstrapiramidne nuspojave akutno nastaju zbog blokade dopaminergičkih D2 receptora u nigrostriatumu i posljedične hiperfunkcije acetilkolinergičkog sustava, dok kroničnom upotrebom tipičnih antipsihotika dolazi do hipersenzibilizacije D2 receptora, što može ostati kao trajna promjena. Atipični antipsihotici imaju značajno manje ekstrapiramidnih nuspojava, dijelom zbog toga što pokazuju značajno manji potencijal u blokadi dopaminergičkih receptora, te im je za postizanje terapijskog učinka potreban manji postotak okupiranosti D2 receptora, a uz to često pokazuju i antikolinergički učinak. Osim toga, međudnos antagoniziranja 5-HT<sub>2</sub> receptora i posljedičnog oslobađanja dopamina, koji se natječe za D2 receptore s antipsihotikom smanjuje incidenciju ekstrapiramidnih nuspojava (24).

Rane ekstrapiramidne nuspojave pojavljuju se najčešće kod primjene viših doza tipičnih visokopotentnih antipsihotika, tipa haloperidola. Smanjuju se ili potpuno nestaju smanjenjem doze lijeka.

Akutne distoničke reakcije javljaju se u približno 10% bolesnika. Predstavljaju sporu, trajnu mišićnu kontrakciju ili spazam, koji u pravilu zahvaća vrat, čeljust, jezik, a ponekad i donje ekstremitete ili cijelo tijelo i javlja se obično u prvih nekoliko dana od početka terapije. Mogu se javiti i kombinirane distoničke reakcije, a po život opasne su distonije larinksa. Češće su kod mlađih muškaraca uz korištenje tipičnih antipsihotika u većim dozama i pareneteralnoj primjeni. Međutim javljaju se i kod žena te pri nižim dozama u nekim slučajevima (35).

Akatizija, kao najčešća od akutnih ekstrapiramidnih nuspojava, je subjektivni osjećaj nemira, pretežno prisutnog u nogama, te u svezi s tim i jake potrebe za stalnim kretanjem, što stvara anksioznost kod bolesnika i smanjuje terapijsku suradljivost. Može se pojaviti bilo kada tijekom liječenja antipsihoticima i diferencijalno dijagnostički ju je teško razlučiti od nemira uslijed psihičkog stanja ili nekog drugog neurološkog zbivanja. Javlja se u 20 do 25% bolesnika na terapiji tipičnim antipsihoticima (35).

Parkinsonizam se sastoji se od trijasa simptoma: rigor, tremor i akinezija. Žene su pogođene češće. Poremećaj se može javiti bilo kada tijekom terapije, a rizični faktori uključuju stariju dob, više doze antipsihotika, pozitivnu anamnezu i postojeći poremećaj bazalnih ganglija (35). Javlja se u 15% bolesnika. Rigor predstavlja ekstremnu krutost mišića, poput olovne cijevi. Mišić se opire pokretu i najbolje se ispituje na podlaktici, gdje se podlaktica pomiče po tipu „zupčanika“ (36). Akinezija je karakterizirana licem poput maske, apatijom, bradikinezijom i nedostatkom pokreta. Može se zamijeniti s negativnim simptomima shizofrenije ili katatonijom, zbog čega je potreban oprez pri postavljanju dijagnoze.

Tremor čine ujednačeni ritmični oscilirajući pokreti, koji su tipično sporiji od drugih tremora i vidljivi su u mirovanju. Tremor može biti unilateralan i bilateralan. Treba ga razlikovati od tremora

drugih uzroka npr. Parkinsonova bolest, Wilsonova bolest i sl. Neparkinsonski tremor je finiji, brži i sklon je pogoršanju kod voljnih pokreta, a često ga prati nistagmus, ataksija i ubrzan govor (36).

Terapija ekstrapiramidnih nuspojava ovisi o vrsti nuspojave. Distonija se najefikasnije liječi intramuskularnom injekcijom antikolinergika. Kod parkinsonizma se primarno snizuju doze antipsihotika, a ako time nije postignut željeni učinak, u terapiju se uključuje antikolinergik ili slabi dopaminski agonist. Ako nuspojava i dalje perzistira potrebno je uvesti atipični antipsihotik u terapiju umjesto tipičnog. Akatizija najlošije odgovara na terapiju od svih ekstrapiramidnih nuspojava. Prvi korak u terapiji je smanjenje doze antipsihotika, a ako to nije učinkovito uvodi se beta-blokator (propranolol) i benzodiazepini (lorazepam, klonazepam) (35).

Tardivna diskinezija je kasna ekstrapiramidna nuspojava i prezentira se nevoljnim koreoatetoidnim pokretima, osobito lica, usana i jezika pri dugotrajnoj primjeni antipsihotika (rijetko kraće od 6 mjeseci). U dugotrajnom liječenju klasičnim antipsihoticima vjerojatno i do 20% bolesnika razvije tardivnu diskineziju, a od toga 10% u teškom obliku. Veći rizik imaju žene, djeca, starije osobe, osobe kod kojih je prisutna neka druga ekstrapiramidna nuspojava i osobe s poremećajem raspoloženja. Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze Huntingtonova bolest, Wilsonova bolest, Tourettov sindrom i sl. Jednom razvijena tardivna diskinezija je ireverzibilna i progresivna, iako u 5-40% bolesnika dolazi do povlačenja kliničke slike prekidom antipsihotičke terapije. Također, zabilježeni su slučajevi poboljšanja simptoma tardivne diskinezije bez obzira na nastavak antipsihotičke terapije (35), ali i poboljšanje kod zamjene tipičnih antipsihotika klopazinom, za kojeg se pretpostavlja da omogućuje spontano povlačenje simptoma, iako ih u nekim slučajevima i sam može izazvati (37, 38).

**Metaboličke nuspojave** povezuju se s atipičnim antipsihoticima i uključuju metabolički sindrom s pojavom prekomjerne tjelesne težine, intoleranciju glukoze, rezistenciju na inzulin i dislipidemiju. Metabolički sindrom je skup poremećaja koji uključuje poremećaj regulacije masti u tijelu, neosjetljivost na inzulin, povišen krvni tlak i abdominalni tip pretilosti. Bolesnici koji pate od ovog sindroma imaju povećan rizik za obolijevanje od kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa tip II. Metabolički sindrom uključuje prekomjernu težinu, poremećaj masnoća u krvi, poremećen metabolizam glukoze, hipertenziju, upalu koja pogoduje razvoju ateroskleroze, povišene vrijednosti jetrenih enzima i mokraćne kiseline. Kriteriji za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma nalaze se u tablici 2.

Tablica 2.

<p>Kriteriji Američke organizacije NCEP (National Cholesterol Education Program, 2001.)</p>	<p>trbušna debljina &gt;104 cm (m), &gt;88 (ž) uz 3 sljedeća kriterija:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• razine glukoze na tašte <math>\geq 6.1</math> mmol/L</li> <li>• serumski trigliceridi <math>\geq 1.7</math> mmol/L</li> <li>• serumski HDL kolesterol &lt; 1.03 mmol/L (m) &lt;1.29 mmol/l (ž)</li> <li>• krvni tlak <math>\geq 130/85</math> mmHg</li> </ul>
<p>Kriteriji WHO</p>	<p>Netolerancija glukoze ili rezistencija na inzulin uz 2 ili više od:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipertenzija &gt;160/90 mmHg</li> <li>• trigliceridi &gt; 1.7 mmol/l i/ili HDL &lt;0.9 (m) i &lt;1.0 (ž)</li> <li>• struk /bokovi &gt; 0.9 (m) i 0.85 (ž)i/ili &gt; ITM 30</li> <li>• albuminurija &gt;20 mg/min ili albuminurija/kreatinurija &gt;20 mg/g</li> </ul>
<p>Kriteriji Internacionalnog udruženja za diabetes</p>	<p>Glavni kriterij: opseg struka &gt; 94 cm (m), &gt;80 cm (ž) + 2 od 4 dodatna kriterija:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HDL &lt; 1,03 mmol/l (m); &lt;1,29 mmol/l (ž)</li> <li>• trigliceridi <math>\geq 1,7</math> mmol/l</li> <li>• RR <math>\geq 130</math> mm Hg sistolički; <math>\geq 85</math> mm Hg dijastolički</li> <li>• GUK &gt; 5,6 mmol/l</li> </ul>

Porast tjelesne težine nije o dozi ovisna nuspojava i u pravilu ima tendenciju usporavanja između 6 i 12 mjeseci od početka terapije. Točan mehanizam porasta tjelesne težine uzrokovanog

antipsihoticima još uvijek nije u potpunosti razjašnjen. Poznato je da anatagonizmom na histaminskim H1 receptorima i serotoninским 5-HT<sub>2C</sub> receptorima dolazi do porasta tjelesne težine (35). Osim tih receptora, pretpostavka je da postoje još neki, do sad neistraženi, receptori koji uzrokuju porast lipida u krvi, kao i inzulinsku rezistenciju, s obzirom da su metaboličke nuspojave zabilježene i kod antipsihotika koji nemaju antagonističko djelovanje na H1 i 5-HT<sub>2C</sub> receptorima (39). Neka istraživanja sugeriraju povezanost antagonizma na H1, α<sub>1A</sub> i 5-HT<sub>2C</sub> receptorima s pojavom pretilosti, a također je istraživanjima pronađena korelacija između neidentificiranog podtipa muskarinskog receptora i porasta tjelesne težine (40).

Ostale nuspojave obuhvaćaju kardiovaskularne nuspojave u obliku tahikardije, ortostatske hipotenzije te različitih promjena u EKG-u u obliku depresija ST spojnice, prolongiranih T valova, itd. Zatim hiperprolaktinemija je nuspojava koju prati galaktoreja, menstrualni poremećaji, amenoreja i anovulacija kod žena te impotencija i azospermija s ili bez galaktoreje i ginekomastije kod muškaraca. Od hematoloških nuspojava javljaju se leukopenija sa smanjenjem broja leukocita ispod  $3.5 \times 10^9/l$  i brojem granulocita do  $1.5 \times 10^9/l$ , granulocitopenija se javlja pri smanjenju granulocita ispod  $1.5 \times 10^9/l$ , a agranulocitoza ispod  $0.5 \times 10^9/l$ . Uz upotrebu klopazina specifično je učestalije nego kod ostalih tipičnih i atipičnih antipsihotika zabilježena agranulocitoza.

Agranulocitoza se u 95% slučajeva javlja unutar prvih šest mjeseci od početka terapije klopazinom i rizik za pojavu agranulocitoze najveći je u prva tri mjeseca (50). Također, moguća je i pojava trombocitopeničke i netrombocitopeničke purpure, hemolitičke anemije i pancitopenije pretežito uz upotrebu fenotiazinskih antipsihotika (klorpromazin, flufenazin) (36). Hematološke nuspojave su potencijalno opasna komplikacija antipsihotičnog liječenja i potreban je oprez i praćenje krvne slike posebno kod korištenja klopazina. Periferni antikolinergički učinci mogu uzrokovati gastrointestinalne nuspojave poput proljeva, opstipacije, mučnine i povraćanja. Također, u osjetljivih



bolesnika mogu se javiti kožne reakcije preosjetljivosti. U tablici 3 nalaze se nuspojave povezane s djelovanjem na pojedine receptore.

Tablica 3.

Učinak na receptor	Nuspojava
Antagonizam D2	EPS, hiperprolaktinemija, pogoršanje Parkinsonove bolesti, poremećaj kontrole impulsa, dopaminska psihoza
5-HT1A - parcijalni agonizam	Vrtoglavica
Antagonizam 5-HT2A	Vrtoglavica, sedacija
Antagonizam 5-HT2C	Smanjen osjećaj sitosti – porast tjelesne težine, pospanost, vrtoglavica, sedacija, ↓ inzulinska osjetljivost
Antagonizam 5-HT3	Porast tjelesne težine
Antagonizam 5-HT6	Pospanost
Blokada $\alpha$ 1 adrenergičkog receptora	Hipotenzija, refleksna tahikardija, pospanost, sedacija, nazalna kongestija
Blokada $\alpha$ 2 adrenergičkog receptora	Hipertenzija, pojačana budnost
Blokada H1	Porast tjelesne težine, sedacija, vrtoglavica kod naglog ustajanja
Blokada M1	Smetenost, oslabljeno pamćenje
Blokada M2-M4	Suha usta, opstipacija, tahikardija, hipertenzija, zamućenje vida, retencija urina

Još jedna potencijalno po život opasna reakcija na antipsihotike je maligni neuroleptički sindrom.

**Maligni neuroleptički sindrom** je pojava koju može izazvati bilo koji od antipsihotika i etiologija mu nije sasvim razjašnjena. Predstavlja idiosinkratsku, životno ugrožavajuću komplikaciju liječenja antipsihoticima, ali i drugim psihofarmacima, koju karakterizira hiperpireksija, rigiditet miškulature, stupor, agitacija, hipertenzija, tahikardija, leukocitoza, mioglobinurija i povišen CPK i LDH. To stanje je važno na vrijeme prepoznati te ukinuti antipsihotičnu terapiju. Liječenje je simptomatsko i prema kliničkoj procjeni može se dati elektrokonvulzivna terapija i/ili uvesti mišićni relaksator dantrolen uz agoniste dopaminskih receptora (41).

#### 7.4 Pojedinačni prikaz važnijih antipsihotika

##### 7.4.1 Amisulprid

Amisulprid je selektivni blokator D2 i D3 receptora, te antagonist 5-HT<sub>7</sub> receptora. S obzirom na to da ne djeluje snažno na niti jedan drugi neurotransmitorski sustav, njegove terapijski učinak i nuspojave ograničeni su primarno na antagonizam dopaminskih receptora. Visoko je selektivan za dopaminske receptore u limbičkom sustavu, ali ne i u striatumu zbog čega je rizik od ekstrapiramidnih nuspojava manji nego kod tipičnih antipsihotika (42). Također, u nižim dozama, 50 do 300 mg/dan, amisulprid facilitira otpuštanje dopamina u striatumu i limbičkom sustavu, čime djeluje i na negativne simptome shizofrenije. Ekstrapiramidne nuspojave blagog do srednjeg intenziteta pojavljuju se u niskim i visokim dozama amisulprida, no incidencija je manja nego kod tipičnih antipsihotika haloperidola ili flufenazina te su o dozi ovisne (43). Kod neuroendokrinih nuspojava zabilježena je slična incidencija kao kod haloperidola, prvenstveno u visokoj dozi amisulprida, 600 mg/dan, a najviše učinka je pokazano na povećanom noćnom i dnevnom lučenju prolaktina te dnevnoj stimulaciji lučenja TSH (43). Amisulprid također inducira o dozi ovisnu

prolongaciju QT-intervalu, što predstavlja rizik za pojavu ventrikularnih aritmija kao npr. torsades de pointes. Poseban oprez je potreban kod bolesnika na terapiji diureticima zbog mogućeg elektrolitnog disbalansa. Također, zabilježeno je pogoršanje simptoma bolesti kod bolesnika s Parkinsonovom bolesti na terapiji amisulpridom, te sniženje praga za epileptični napadaj u bolesnika s epilepsijom. Ostale nuspojave, poput pretjerane ekscitacije ili nesаницe, su značajno rjeđe nego kod ostalih antipsihotika. Glavna indikacijska područja za koja je amisulprid registriran su terapija pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije kod odraslih (44). Preporučene doze prikazane su u tablici 4.

Tablica 4.

Indikacija	Početna doza	Maksimalna doza
Shizofrenija u odraslih	400-800 mg/dan	1200 mg/dan
Shizofrenija s predominantno negativnim simptomima	50-300 mg/dan	300 mg/dan

#### 7.4.2 Aripiprazol

Aripiprazol je antipsihotik specifičan po tom što pokazuje antipsihotički učinak visokim stupnjem okupiranosti D2 receptora, a s malom incidencijom ekstrapiramidnih nuspojava i bez porasta prolaktina. Antagonist je D2 i D3 receptora, dok na D2 receptorima djeluje i kao parcijalni agonist, što se dovodi u vezu sa smanjenom incidencijom ekstrapiramidnih nuspojava. Pokazuje afinitet i za serotoninske receptore i to kao parcijalni agonist na 5-HT1A te antagonist na 5-HT2A i 5-HT2B receptorima. Također, ima antagonistički učinak na H1 i  $\alpha$ 1 receptore. Najučestalije zabilježene nuspojave kod aripiprazola su nesаницa i agitacija, dok je incidencija metaboličkih nuspojava,

dislipidemije i porasta tjelesne težine, znatno manja nego kod ostalih atipičnih antipsihotika, prvenstveno olanzapina (45). Glavne kliničke indikacije za koje je aripiprazol registriran su terapija shizofrenije u odraslih i adolescenata starijih od 15 godina i terapija bipolarnog poremećaja, uključujući srednje do teške epizode manije i prevenciju relapsa maničnih epizoda (44). Preporučene terapijske doze nalaze se u tablici 5.

Tablica 5.

Indikacija	Početna doza	Titracija doze	Ciljna doza
Shizofrenija u odraslih	10-15 mg/dan	-	10-15 mg/dan
Shizofrenija u adolescenata	2 mg/dan	2 mg/dan kroz 2 dana, 5 mg/dan kroz 2 dana	10 mg/dan
Manične epizode BAP	15 mg/dan	-	15 mg/dan

#### 7.4.3 Haloperidol

Haloperidol, predstavnik tzv. tipičnih antipsihotika, snažan je antagonist D2 receptora već pri niskim dozama zbog čega je učinkovit kod akutnih psihotičnih dekompenzacija. Zbog snažnog antagonizma D2 receptora, haloperidol izaziva ekstrapiramidne nuspojave, te hiperprolaktinemiju značajno učestalije od ostalih antipsihotika (46). Od ostalih nuspojava zabilježene su gastrointestinalne i kardiovaskularne nuspojave. Kliničke indikacije za primjenu haloperidola u odraslih su shizofrenija (akutna dekompenzacija i sprječavanja relapsa), ostale psihoze, manija i hipomanija, poremećaji ponašanja u vidu agresivnosti i hiperaktivnosti kod mentalno zaostalih osoba, kratkotrajno liječenje umjerene do teške psihomotorne agitacije, agresivnog ili po sebi i okolinu opasnog ponašanja te Touretteov sindrom. Indikacije kod djece su poremećaji ponašanja

udruženi s hiperaktivnošću i agresijom, Tourettov sindrom i shizofrenija (47). Preporučene doze prikazane su u tablici 6.

Tablica 6.

	Pojedinačna doza	Maksimalna doza
Odrasli	Srednje teški simptomi: 0.5mg–2mg Teški i rezistentni simptomi: 3mg–5mg.	100 mg/dan
Djeca	0,05mg/kg/dan–0,15mg/kg/dan	6 mg/dan

#### 7.4.4 Kariprazin

Kariprazin je noviji atipični antipsihotik čiji mehanizam djelovanja je sličan aripiprazolu. Parcijalni je agonist D2 i D3 receptora, s većim afinitetom za D3. Također, pokazuje parcijalni agonizam za 5-HT1A receptore te antagonizam za 5-HT2B receptore. Zbog ovakvog farmakološkog profila, kariprazin ne uzrokuje klinički relevantnu učestalost hiperprolaktinemije kao ni metaboličke nuspojave u vidu dislipidemije, inzulinske rezistencije i porasta tjelesne težine. Nuspojave koje su zabilježene u pojedinim bolesnika su nesanica, akatizija, sedacija, mučnina i konstipacija.

Incidencija ekstrapiramidnih nuspojava značajno je manja nego kod ostalih atipičnih antipsihotika (48). Kliničke indikacije za koje je kariprazin registriran su liječenje shizofrenije u odraslih (49). Preporučena početna doza kariprazina je 1,5 mg jedanput na dan. Ako je potrebno, doza se nakon toga može polagano povećavati po 1,5 mg do maksimalne doze od 6 mg/dan.

#### 7.4.5 Klozapin

Klozapin, s obzirom na receptorski potencijal, jedan je od najsloženijih antipsihotika, iz čega proizlazi i njegova učinkovitost u terapiji rezistentne shizofrenije. Pri maksimalnoj dozi ne okupira D2 receptore više od 65%, zbog čega ima malen potencijal za razvoj ekstrapiramidnih nuspojava. Ima veći afinitet prema D4 receptorima u odnosu na D2, te veći afinitet za dopaminske receptore u limbičkom sustavu, nego u striatumu. Djeluje antagonistički i na 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub> i 5-HT<sub>7</sub> receptore. Terapijski učinak ostvaruje i s pomoću aktivnog metabolita N-desmetiklozapina koji poboljšava kogniciju jer djeluje agonistički na M<sub>1</sub> receptore. Antagonističkim učinkom na H<sub>1</sub> i  $\alpha$ <sub>1</sub> receptorima izaziva sedaciju već pri niskim dozama, koja se s vremenom i povećanjem doze povlači. Incidencija ekstrapiramidnih nuspojava je niža u odnosu na tipične antipsihotike zbog kombinacije učinaka na dopaminskim i serotoninskim receptorima, no klozapin pokazuje neke specifične i potencijalno životno ugrožavajuće hematološke nuspojave od kojih je najučestalija agranulocitoza. Agranulocitoza se u 95% slučajeva javlja unutar prvih šest mjeseci od početka terapije klozapinom i rizik za pojavu agranulocitoze najveći je u prva tri mjeseca zbog čega je potrebna redovita kontrola krvne slike kod pacijenata na terapiji klozapinom (50). Također, terapija klozapinom uzrokuje porast tjelesne težine i u nekih pacijenata inzulinsku rezistenciju koja može biti i posljedica povišene tjelesne težine kod predisponiranih osoba. Od ostalih nuspojava učestalije su zabilježeni sedacija, sniženje praga za epi napadaj, mučnina, konstipacija i eozinofilija kao rijetka, ali životno ugrožavajuća nuspojava (50). Kliničke indikacije za koje je klozapin registriran su shizofrenija u bolesnika s teškim, neliječivim neurološkim nuspojavama na ostale antipsihotike, terapija rezistentne psihoze i za psihotične simptome u sklopu Parkinsonove bolesti, ako ostala terapija nije učinkovita (44). Preporučene doze prikazane su u tablici 7. Dnevnu dozu je moguće povećati do maksimalne i to dodavanjem 50 do 100 mg tjedno. U dozama preko 450 mg/dan

zabilježena je češća pojava grand-mal epileptičnih napadaja. Kod starijih osoba preporučena dnevna doza je 12,5 mg/dan s mogućim povećanjem doze po maksimalno 25 mg.

Tablica 7.

Indikacija	Početna doza	Doza	Titracija doze	Ciljna doza	Maksimalna doza
	1.dan	2.dan			
Shizofrenija u odraslih	12,5 mg	25 mg	25-50 mg/dan kroz 2-3 tjedna	300 mg/dan	900 mg/dan

#### 7.4.6 Kvetiapin

Kvetiapin ima kemijsku strukturu vrlo sličnu klopazinu, on je 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, D<sub>1</sub> i D<sub>2</sub> antagonist te ima izražen antihistaminski, antikolinergički i antiadrenergički učinak. Razlike se očituju osobito pri različitim dozama i različitim formulacijama lijeka. Vrlo važno svojstvo mu je H<sub>1</sub> antagonizam koji vjerojatno pridonosi poboljšanju spavanja, što može biti značajno kod poremećaja koje prati nesanica, ali isto tako može biti važna nuspojava u obliku dnevne sediranosti, posebno u kombinaciji s blokadom M<sub>1</sub> i  $\alpha$ <sub>1</sub> receptora. Kvetiapin je i antagonist na 5-HT<sub>2C</sub> receptorima što u kombinaciji s antagonizmom na H<sub>1</sub> receptorima uzrokuje povećanje tjelesne težine. Ne pokazuje afinitet prema nigrostrijatalnim dopaminskim neuronima, što je razlog niskoj incidenciji ekstrapiramidnih nuspojava kod terapije kvetiapiinom. Sedacija, koja je posljedica velikog afiniteta kvetiapina za H<sub>1</sub> receptore, je jednako učestala kao kod upotrebe tipičnog antipsihotika klorpromazina. Zbog antagonizma na  $\alpha$ <sub>1</sub> receptorima moguća je pojava ortostatske hipotenzije, bez značajnih promjena u EKG-u. Porast tjelesne težine je manje značajan nego kod olanzapina i klopazina, ali se ipak bilježi i to u srednjem stupnju (51). Kliničke indikacije za koje je

kvetiapin preporučeni su shizofrenija u odraslih, uključujući terapiju održavanja remisije kod stabilnih bolesnika, terapija BAP, uključujući srednje do teške epizode manije te bipolarnu depresiju i kao augmenaticija terapije unipolarne depresije (44). Poseban oprez potreban je kod doziranja starijih osoba kod kojih je početna doza 25 mg/dan i povećava se titracijom po 25-50 mg/dan dok se ne postigne terapijski učinak. Preporučene doze nalaze se u tablici 8.

Tablica 8.

Indikacija	Početna doza	Terapijski raspon	Maksimalna doza
Shizofrenija (odrasli)	1. dan: 50 mg, 2. dan: 100 mg, 3. dan: 200 mg, 4. dan: 300 mg	300 - 450 mg/dan	750 mg/dan
BAP – manija	1. dan: 100 mg, 2. dan: 200 mg, 3. dan: 300 mg, 4. dan: 400 mg	400 - 800 mg/dan	800 mg/dan
BAP – depresija	1. dan: 50 mg, 2. dan: 100 mg, 3. dan: 200 mg, 4. dan: 300 mg	300 mg/dan	300 mg/dan

#### 7.4.7 Olanzapin

Olanzapin je strukturno sličan klozapinu, no razlikuje ga snažniji afinitet za D2 receptore. Ipak, afinitet za D2 receptore mu je slabiji od afiniteta haloperidola, zbog čega iznimno rijetko izaziva ekstrapiramidne nuspojave, čemu dodatno pridonosi i antimuskarinski učinak. Osim na D2 receptorima, antagonisti je i D1, D3, D4 i D5 dopaminskih receptora. Također, pokazuje antagonistički učinak na serotoninske 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>6</sub> receptore, H<sub>1</sub> i H<sub>2</sub> receptore, M<sub>5</sub> muskarinske receptore i  $\alpha$ <sub>1</sub> i  $\alpha$ <sub>2</sub> receptore. Antagonističkim učinkom na H<sub>1</sub> i 5-HT<sub>2C</sub>-receptorima uzrokuje povećanje apetita i u skladu s time tjelesne težine te ima i dijabetogeni potencijal.



Kontraindiciran je kod bolesnika s glaukomom uskog kuta i bolesnika s Parkinsonovom bolešću. Također, javlja se i sedacija kao nuspojava, ali i kao poželjan učinak kod pacijenata koji pate od nesanicе (52). Kliničke indikacije za koje je preporučena terapija olanzapinom su shizofrenija u odraslih, terapija održavanja remisije u stabilnih pacijenata sa shizofrenijom i terapija umjerenih do teških epizoda manije u BAP (44). Preporučene doze nalaze se u tablici 9.

Tablica 9.

Indikacija	Početna doza	Terapijska doza	Maksimalna doza
Shizofrenija	10 mg/dan	5-20 mg/dan	20 mg/dan
BAP - manija	15 mg/dan - monoterapija, 10 mg/dan u kombiniranoj terapiji	5-20 mg/dan	20 mg/dan

#### 7.4.8 Risperidon

Risperidon, u usporedbi s novijim antipsihoticima, pokazuje veći afinitet za D2-receptore pri čemu je zasićenost dopaminskih receptora u striatumu u standardnim dozama 70–75%. Zbog povišenja doze i manjka antikolinergičkog učinka ima i veći potencijal za izazivanje ekstrapiramidnih nuspojava, u višim dozama, u odnosu na ostale atipične antipsihotike, no ipak manji u odnosu na starije antipsihotike zbog snažnog antagonističkog učinka na 5-HT<sub>2A</sub> receptorima. Osim toga, pokazuje antagonistički učinak na 5-HT<sub>1C</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> i 5HT<sub>1A</sub> receptore, te slabiji antagonizam H<sub>1</sub> i  $\alpha$ <sub>2</sub> receptora. Antagonističkim učinkom na 5-HT<sub>2A</sub> i  $\alpha$ <sub>2</sub> receptorima pri nižim dozama može imati i antidepresivni učinak. Može izazvati prolaznu ortostatsku hipotenziju zbog blokade  $\alpha$ <sub>1</sub>-receptora u počecima primjene. Prijapizam je moguća nuspojava zbog blokade  $\alpha$  adrenergičkih receptora. Nema sedativni učinak zbog niskog afiniteta za H<sub>1</sub>-receptore (46). Indikacije za koje je preporučena

primjena risperidona uključuju shizofreniju u odraslih, umjerene do teške epizode manije u BAP-u, simptome agresije u Alzheimerovoj bolesti koji ne odgovaraju na ostalu terapiju te simptome agresije kod djece starije od 5 godina i adolescenata s poremećajima ponašanja (44). Preporučene doze risperidona nalaze se u tablici 10.

Tablica 10.

Indikacija	Početna doza (1.dan)	Titracija doze	Doza 2. Dan terapije	Ciljana doza	Maksimalna doza
Shizofrenija	2 mg	1-2 mg/dan	Do 4 mg	4-6 mg	16 mg
BAP	2 mg	1 mg/dan	Do 3 mg	3 mg	6 mg
Shizofrenija/BAP (stariji)	0,5 mg 2x/dan	0,5 mg 2x/dan	Do 1 mg 2x/dan	1-2 mg 2x/dan	2 mg 2x/dan
Agresija u Alzheimerovoj b.	0,25 mg/dan	0,25 mg 2x/dan svaki drugi dan	-	0,5-1 mg 2x/dan	1 mg 2x/dan
Poremećaj ponašanja 5-18 god, >50 kg	0,5 mg/dan	0,5 mg 2x/dan svaki drugi dan	-	0,5-1,5 mg/dan	1,5 mg/dan
Poremećaj ponašanja 5-18 god, <50 kg	0,25 mg/dan	0,25 mg 2x/dan svaki drugi dan	-	0,25-0,75 mg/dan	0,75 mg/dan

#### 7.4.9 Sertindol

Sertindol pokazuje visoku selektivnost za D2 receptore, 5-HT<sub>2</sub> i  $\alpha$ <sub>1</sub> receptore. Njegova posebnost je antagonizam 5-HT<sub>2C</sub> receptora koja, uz izostanak antimuskarinskog i antikolinergičkog učinka

dovode do povoljnog djelovanja na kognitivne funkcije shizofrenih bolesnika. Zbog blokade  $\alpha_1$  receptora izaziva ortostatsku hipotenziju, a također i vrlo značajnu nuspojavu čini produženje QT intervala u EKG-u, zbog čega je potreban poseban oprez kod osoba s ostalim kardiovaskularnim rizičnim čimbenicima (53). Sertindol je registriran za liječenje shizofrenije u odraslih. Njegova početna doza je 4 mg i povećava se po 4 mg dok se ne dosegne terapijska doza od 12-20 mg/dan. U iznimnim slučajevima maksimalna dnevna doza može biti 24 mg (54).

#### 7.4.10 Ziprasidon

Ziprasidon je antipsihotik koji ima veći afinitet prema 5-HT<sub>2A</sub> receptorima u odnosu na D<sub>2</sub> receptore, zbog čega u niskim dozama ne postiže svoj antagonistički učinak na D<sub>2</sub> receptorima i kao rezultat takvog djelovanja ima smanjenu incidenciju ekstrapiramidnih nuspojava. Također pokazuje antagonistički učinak na 5-HT<sub>2C</sub>, 5HT<sub>7</sub> i 5-HT<sub>1D</sub> receptorima te H<sub>1</sub>,  $\alpha_1$  i  $\alpha_2$  receptorima. Ziprasidon je i 5-HT<sub>1A</sub> agonist zbog čega ima pozitivan učinak na depresivne simptome. Nema metaboličkih nuspojava u smislu porasta tjelesne težine, dislipidemije ili inzulinske rezistencije (55). Registriran je za terapiju shizofrenije i agitacije kod shizofrenije u odraslih, terapiju maničnih i miješanih epizida kod BAP-a i kao augmentacija terapije BAP-a uz litij ili valproat (44). Preporučene doze nalaze se u tablici 11.

Tablica 11.

Indikacija	Početna doza	Maksimalna doza
Shizofrenija	Oralno: 20 mg 2x/dan	80 mg 2x/dan
Agitacija kod shizofrenih bolesnika	IM: 10-20 mg	40 mg/dan

## 8. PROPISIVANJE ANTIPSIHOTIKA

### 8.1 Liječenje shizofrenije i ostalih psihoza

Osim shizofrenije, koja je prethodno detaljno opisana i koja je glavna registrirana indikacija za primjenu svih ranije opisanih antipsihotika, antipsihotici se koriste i u liječenju svih ostalih poremećaja sa psihotičnim simptomima. Biološka osnova svih psihotičnih poremećaja slična je i ima temelj u poremećenoj dopaminskoj neurotransmisiji koja čini osnovu za kliničku pojavu karakterističnih simptoma psihoze, odnosno halucinacija, deluzija i generalno gubitka sposobnosti testiranja realiteta. Doziranje i titiranje doze je specifično za svaki poremećaj i ovisi o više faktora, primjerice o trajanju simptoma i periodu koji je prošao bez liječenja, s obzirom na to da su kronificirane psihoze rezistentnije na terapiju. Klozapin i olanzapin su pokazali veću učinkovitost u terapiji rezistente psihoze u odnosu na ostale antipsihotike, stoga su oni terapija izbora u terapijski rezistentnijih psihotičnih poremećaja (35). Također kod akutne psihotične dekompenzacije i dalje se prednost daje haloperidolu bez obzira na širok spektar teških nuspojava, upravo zbog brzog nastupa njegovog djelovanja i parenteralnog brzodjelujućeg pripravka. Osim brzodjelujućeg parenteralnog pripravka haloperidola, postoje tzv. depot preparati različitih antipsihotika koji predstavljaju formulacije lijeka s produljenim otpuštanjem. Oni se primjenjuju kod pacijenata s kojima nije postignuta dobra suradnja u vezi svakodnevnog, redovitog uzimanja oralnih pripravaka antipsihotika. Procjenjuje se da je otprilike 50% pacijenata slabije suradljivo u uzimanju oralne terapije (56), stoga se ovako i kod njih postiže adekvatna terapijska doza lijeka te uspješna prevencija relapsa simptoma. Slabija suradljivost je specifična posebno za bolesnike s prvim psihozama te su antipsihotici s produljenim otpuštanjem svakako terapijska opcija kod liječenja te skupine bolesnika. Važno je napomenuti specifičnost terapijskog algoritma kod terapije prvih psihoza, s obzirom da su to u pravilu osobe mlađe životne dobi kojima se može vratiti svakodnevno

funkcioniranje na razinu na kojoj je bilo prije pojave psihotičnih simptoma. Terapija izbora kod takvih osoba su atipični antipsihotici u niskoj dozi koja se vrlo pažljivo i polagano titrira do minimalne doze s kojom je vidljiv terapijski učinak. Prednost atipičnim antipsihoticima u ovom slučaju daje se zbog očuvanja kognicije bolesnika te zbog manje mogućnosti razvoja teških nuspojava u odnosu na tipični antipsihotik. Praćenje nuspojava je od iznimne važnosti kod ovih bolesnika s obzirom na njihovu veću osjetljivost na nuspojave lijeka, posebno na povećanje tjelesne težine, sedaciju i ekstrapiramidne nuspojave (57). Također, prednost se daje monoterapiji u slučajevima kada je to moguće i nema dodatnih simptoma koje je potrebno liječiti dodatnim lijekom.

## 8.2 Primjena antipsihotika u terapiji bipolarnog afektivnog poremećaja

Bipolarni afektivni poremećaj (F31), prema MKB-10, označava poremećaj raspoloženja u kojem su postojale barem dvije epizode poremećaja raspoloženja između kojih je bila uspostavljena remisija. Mogu se javiti u obliku dvije epizode manije ili hipomanije, depresija i manija ili depresija i hipomanija. Prema DSM-5 postoji tip I i tip II bipolarnog poremećaja. Kod tipa I je postojala barem jedna epizoda manije, a kod tipa II izmjenjuju se depresija i hipomanija. Prema intenzitetu simptoma manična epizoda može biti hipomanična (F31.0), manična bez psihotičnih simptoma (F31.1) i manična sa psihotičnim simptomima (F31.2). Kod depresivne epizode se razlikuje blaga (F31.3), teška bez psihotičnih simptoma (F31.4) i teška sa psihotičnim simptomima (F31.5).

Antipsihotici pokazuju antimanični učinak, s obzirom na vrlo sličnu etiologiju poremećaja neurotransmitorskih sustava kod shizofrenije i manije. Indikacija za primjenu antipsihotika je akutna faza, ali i faza održavanja remisije manije, a također i kontrola kod agresivnog i agitiranog ponašanja koje može nastupiti u maniji. Kod akutne faze, posebno u slučaju agresivnog ponašanja,

primjenjuju se tipični antipsihotici, haloperidol najčešće, zbog brzog nastupa terapijskog učinka. Potreban je oprez kod visokih doza haloperidola zbog pojave ekstrapiramidalnih nuspojava. Istraživanja su pokazala da je kod BAP češća incidencija ekstrapiramidalnih nuspojava, najvjerojatnije zbog polifarmakoterapije u koju je uključen litij kao stabilizator raspoloženja koji kad se kombinira s antipsihoticima povećava njihovu toksičnost kod osoba s BAP-om (58). Depresija sa psihotičnim simptomima je još jedna indikacija u ovom poremećaju, ali također antipsihotici pokazuju i značajan antidepresivni učinak pa su indicirani i u teškoj bipolarnoj depresiji bez psihotičnih simptoma. Korištenje atipičnih antipsihotika u liječenju BAP-a je opravdano, ali specifično za konkretan lijek i konkretnu epizodu bolesti. U liječenju manije postoje dokazi o korisnosti svih atipičnih antipsihotika s obzirom na njihova antimanična svojstva. Kod depresije u sklopu BAP najučinkovitiji pokazao se kvetiapin. Istraživanja učinka terapije bipolarnе depresije kvetiapienom su pokazala nizak rizik za promjenu u maniju, što daje prednost kvetiapinu nad antidepresivima u terapiji bipolarnе depresije (59). Lijek izbora za terapiju manije je u prvom redu stabilizator raspoloženja litij ili valproat, no monoterapija atipičnim antipsihoticima se također pokazuje učinkovitom. Često je potrebna politerapija sa stabilizatorom raspoloženja i atipičnim antipsihotikom u kombinaciji. Prema preporukama FDA olanzapin, risperidon, kvetiapin, aripiprazol i asenapin su među antipsihoticima najučinkovitiji u terapiji manije u kombinaciji sa stabilizatorom raspoloženja (2).

### 8.3 Primjena antipsihotika u terapiji depresije

U terapiji unipolarnе depresije (F32) primarno se uvodi odgovarajući antidepresiv. U slučaju terapijske rezistencije, jedna od mogućih strategija liječenja je tzv. augmentacija atipičnim antipsihotikom. Augmentacija označava kombiniranu terapiju, u ovom slučaju jednog ili više antidepresiva s antipsihotikom. Općenito, najčešće korištene strategije augmentacije u kliničkoj

praksi su s drugom generacijom antipsihotika i litijem (60). Studije su pokazale aripiprazol, olanzapin, kvetiapin i risperidon kao najučinkovitije antipsihotike u augmentaciji antidepresiva kod rezistentne unipolarne depresije (61). Službeno odobrenje za korištenje u unipolarnoj depresiji ima kvetiapin, kao dodatak antidepresivima kod slabog terapijskog odgovora na monoterapiju antidepresivima u SAD-u i EU. FDA je odobrila aripiprazol za istu indikaciju u SAD-u kao i olanzapin u kombinaciji s fluoksetinom. Ostali antipsihotici nisu službeno registrirani za ovu indikaciju, ali se po potrebi u slučaju terapijske rezistencije koja nalaže njihovo uvođenje i oni koriste (62). Preporučene doze antipsihotika u terapiji unipolarne depresije su niže od terapijskih doza za psihotične poremećaje (63). Također, važna opservacija u studijama terapije unipolarne depresije antipsihoticima je veća osjetljivost na nuspojave antipsihotika u usporedbi sa shizofrenim pacijentima (64). Primjerice aripiprazol, kod kojeg se u shizofrenih pacijenata bilježi minimalan porast tjelesne težine, kod pacijenata s unipolarnom depresijom je pokazao značajnu veću incidenciju te nuspojave (65).

#### 8.4 Primjena antipsihotika u terapiji poremećaja hranjenja

Glavni i osnovni cilj liječenja poremećaja hranjenja je uspostava normalne tjelesne težine i zdravih obrazaca hranjenja, te svjetske smjernice ističu psihoterapiju kao glavnu terapijsku metodu kod ovih bolesnika. Zasad nije mnogo znanstvenih dokaza koji upućuju na korisnost upotrebe psihofarmaka u terapiji poremećaja prehrane, osim kod pojave komorbiditeta koji su kod ovih bolesnika brojni i u najvećem broju uključuju poremećaje iz anksioznog spektra te poremećaje raspoloženja.

Istraživanja psihofarmakološke terapije poremećaja prehrane, posebno anoreksije nervose (F50.0), su u porastu, ponajviše ona u kojima se primjenjuju atipični antipsihotici (66). Simptomi poput jakog poremećaja u percepciji vlastitog tijela, negiranje ozbiljnosti vlastitog stanja i narušenog zdravlja su vrlo slični deluzijama i rigidnom mišljenju koje se javlja u psihotičnih poremećaja. Kod

nekih bolesnika s anoreksijom nervosom mogu se javiti i glasovi koji podržavaju anoreksiju i javljaju se u teškim oblicima bolesti što govori u prilog hipotezi da i poremećaji prehrane imaju karakteristike psihotičnosti (67). Neurobiološka istraživanja anoreksije nervose otkrila su poremećaje u dopaminskom i serotoninском sustavu, no poremećaj u serotoninu može se povezati s gladovanjem, dok poremećaj dopamina govori u prilog hipotezi da postoji i biološka predispozicija za razvoj anoreksije nervosa (68). Epigenetske studije pronašle su supresiju gena za dopaminski transporter, što za posljedicu ima smanjenu količinu dopaminskog transportera (69). PET studije pronašle su da pojačana serotoninска aktivnost u striatumu dovodi do smanjenog vezanja dopamina za D2 i D3 receptore, što uzrokuje simptome anksioznosti te rigiditeta u mišljenju kod bolesnika s poremećajem hranjenja (70). Iz navedenih studija može se zaključiti da postoji određeni poremećaj u neurotransmisiji, posebno u dopaminskom sustavu što opravdava kliničku primjenu antipsihotika, bez obzira na terapijske smjernice. Od atipičnih antipsihotika najviše je istraživан olanzapin, za kojeg se pokazalo da pozitivno djeluje na povećanje tjelesne težine kod bolesnika s anoreksijom nervosom, no isto tako uzrokuje inzulinsku rezistenciju i povećanu glikemiju (71). Također, olanzapin je pokazao pozitivan učinak na smanjenje opsesivnih misli o hrani i kalorijskom unosu (72). Osim olanzapina, istraživан je i risperidon koji također pokazuje pozitivne učinke na porast tjelesne težine te porast fleksibilnosti mišljenja uz smanjenje anksioznih simptoma, a od nuspojava zabilježene su hiperprolaktinemija, sedacija i vrtoglavica (73). Bez obzira na pozitivne rezultate istraživanja nekih od atipičnih antipsihotika, potrebne su veće studije kako bi se pokazao stvaran pozitivan učinak antipsihotika na simptome anoreksije nervose.

Kod bulimije ne postoji dovoljno istraživanja o primjeni antipsihotika u terapiji, neka istraživanja opisala su pozitivne ishode terapije aripiprazolom kod kojih je došlo do uspostave normalnih obrazaca hranjenja, smanjenje opsesivnih misli o hrani te poboljšanje osobnog doživljaja vlastitog



tijela (74). Olanzapin i klopazin pokazali su negativan učinak u terapiji bulimije, ali i ostalim poremećajima hranjenja u smislu povećanja učestalosti epizoda kompulzivnog prejedanja (72,75) .

### 8.5 Primjena antipsihotika kod poremećaja ličnosti

Različite poremećaje ličnosti karakterizira različita simptomatologija pa se tako razlikuju i mogućnosti uvođenja antipsihotika u njihov klinički tretman. Shizotipni poremećaj ličnosti prema DSM-5 karakterizira obrazac ponašanja u kojem pojedinac ne ulazi u bliske intimne odnose koji mu stvaraju nelagodu, ima različite kognitivne i perceptivne distorzije, paranoidne ideje, uz istaknuto ekscentrično ponašanje u vidu načina odijevanja te neobičnih vjerovanja u nadrealno i sl. Primjena antipsihotika u terapiji shizotipnog poremećaja ličnosti još uvijek je tema različitih diskusija i istraživanja. Amisulprid se pokazao uspješnim u smanjenju kognitivnih distorzija kod shizotipnog poremećaja (76), također risperidon se pokazao donekle učinkovitim u ublažavanju kognitivnih i perceptivnih distorzija (77). Antipsihotici prema dosadašnjim istraživanjima imaju umjeren učinak na kogniciju i percepciju i nešto bolji učinak na kontrolu bijesa, ljutnje i impulzivnosti (78). Međutim, ne postoje još uvijek velike randomizirane studije koje bi mogle dati konačnu ocjenu o korisnosti antipsihotika u ublažavanju simptoma shizotipnog poremećaja.

Prema DSM-5 glavni simptomi „borderline poremećaja ličnost“ (ili emocionalno nestabilna ličnost) su patološko izbjegavanje osjećaja napuštenosti, bilo da je napuštanje realno ili nerealno, zatim obrazac nestabilnih interpersonalnih odnosa koje karakterizira alteriranje između krajnosti potpune idealizacije do potpune devaluacije, impulzivnost koja potencijalno vodi u samodestrukciju u vidu zlouporabe psihoaktivnih supstanci, rizičnih seksualnih odnosa, kompulzivnog prejedanja, itd., suicidalno ponašanje najčešće u obliku samoozljeđivanja ili prijetnji suicidom, epizode nekontroliranih ispada bijesa uz istovremeni osjećaj unutarnje praznine. Kod borderline

poremećaja ličnosti nalazi se nešto više studija o primjeni antipsihotika za ublažavanje nekih od simptoma. Simptomi koji se odnose na interpersonalnu patologiju su značajno ublaženi aripiprazolom, na simptome vezane uz afektivnu disregulaciju najznačajniji utjecaj ima haloperidol te olanzapin i aripiprazol kao atipični antipsihotici, dok je impulzivnost u ponašanju najbolje kontrolirana aripiprazolom, a olanzapin pomaže ublažavanju kognitivnih i percepcijskih smetnji. Međutim, nisu pronađeni dokazi o učinkovitosti antipsihotika na ublažavanje simptoma koji su specifičniji borderline poremećaju ličnosti, a to su osjećaj napuštenosti, kronični osjećaj unutarnje praznine te problemi s identitetom (79).

Antisocijalni poremećaj ličnosti karakterizira ponašanje koje znatno odstupa od društvenih normi uz često kršenje zakona, učestalo laganje kako bi se ostvarila osobna korist ili profit, impulzivnost, agresivnost i iritabilnost, manjak osjećaja za vlastitu i tuđu sigurnost, nemogućnost zadržavanja zaposlenja, potpuni manjak empatije. Korištenje antipsihotika u antisocijalnom poremećaju ličnosti nije istraživano u većim studijama, postoje pojedinačni prikazi bolesnika koji su stavljeni na terapiju atipičnim antipsihotikom. Hirose (2001) opisuje slučaj bolesnika s antisocijalnim poremećajem ličnosti kojem je uvedena terapija risperidonom te je uspješno eliminirana agresija i impulzivnost u ponašanju. Međutim, za potvrdu djelotvornosti antipsihotika u ovih pacijenata potrebne su studije s većim brojem subjekata.

Generalno gledano, antipsihotici imaju mjesto u terapiji bolesnika s poremećajem ličnosti u slučaju komorbiditeta psihotičnog karaktera ili modulaciji simptoma samog poremećaja ličnosti kojima je karakteristika snažna agitacija i agresija, no u liječenju simptoma koji su tipični za pojedini poremećaj još uvijek nisu našli svoju primjenu.

## 8.6 Primjena antipsihotika kod opsesivno kompulzivnog poremećaja

Opsesivno kompulzivni poremećaj (F42) karakterizira prisutnost opsesivnih misli uz kompulzivne radnje. Opsesivne misli podrazumijevaju rekurentne i trajne misli i porive koje su bolesniku nepoželjne i intruzivne te izazivaju anksioznost u bolesnika. Bolesnik nastoji ignorirati ili suprimirati te misli s drugim mislima ili radnjama, koje predstavljaju kompulzije. Kompulzije su prisilne ponavljajuće radnje koje bolesniku smanjuju anksioznost izazvanu opsesivnim mislima. Mnoge studije su istraživale augmentaciju antipsihotikom, prvenstveno atipičnim, u terapiji OKP-a. Terapija izbora za OKP su antidepresivi, tako da je istraživana augmentacija antidepresivne terapije antipsihotikom. Aripiprazol, haloperidol i risperidon pokazali su se značajno učinkovitijim u odnosu na placebo u kombinaciji s odgovarajućim antidepresivom (81). Po službenim smjericama, kod OKP-a koji ne pokazuje zadovoljavajući terapijski rezultat na terapiji antidepresivom, preporuka je augmentacija atipičnim antipsihotikom (82). Bez obzira na činjenicu da je u podlozi OKP-a poremećaj u serotoninergičkoj neurotransmisiji (83), sve više istraživanja sugerira i mogućnost postojanja poremećaja u dopaminergičkoj neurotransmisiji, što bi objasnilo uspješnu kliničku primjenu antipsihotika u terapiji OKP-a (84,85).

## 8.7 Primjena antipsihotika kod demencija

Demencije su najčešći psihijatrijski poremećaj u starijoj životnoj dobi i s obzirom na globalno starenje stanovništva predstavljaju rastući javnozdravstveni problem, koji je veliko opterećenje za bolesnika, ali i za njegovu obitelj. Kod svih vrsta demencija upotreba antipsihotika se preporučuje prvenstveno kod pogoršanja simptoma u smislu pojave jake agitacije i agresije te psihotičnih simptoma. Prema smjericama Američkog psihijatrijskog društva pristup terapiji dementnih bolesnika antipsihotikom razlikuje se od uobičajene kliničke primjene antipsihotika. Prvo,

preporuka je ne koristiti antipsihotike dok simptomi nisu značajne ozbiljnosti u smislu agitacije i/ili psihoze kojom ugrožavaju sebe ili svoju okolinu. Terapiju antipsihotikom potrebno je započeti s najnižom mogućom dozom te ju postepeno titrirati po potrebi do ublažavanja simptoma. Ako pacijent ima teške nuspojave na terapiju antipsihotikom, terapiju je potrebno ukinuti ili ako je moguće titrirati dozu, s obzirom na to da je šteta za pacijenta u tom slučaju veća nego korist od terapije antipsihotikom. U slučaju potrebe za uvođenjem antipsihotika kod akutne dekompenzacije pacijenata s demencijom, potrebno je nastojati izbjegavati primjenu haloperidola (86).

S obzirom na to da su bolesnici s demencijom u pravilu osobe starije životne dobi, vrijede sve mjere opreza u primjeni antipsihotika kao i za starije osobe koje ne boluju od demencije. Naime, kod starijih osoba se ekstrapiramidni simptomi pojavljuju pri okupiranosti D2 receptora >60%, hiperprolaktinemija kod okupiranosti >66%, za razliku od mlađih osoba kod kojih je to sa >73%. Terapijski prozor kod starijih osoba je između 50 i 60% okupiranosti D2 receptora, što objašnjava zašto su kod starijih osoba potrebne niže doze antipsihotika (30,87).

#### 8.8 Primjena antipsihotika u trudnoći

Za primjenu antipsihotika u trudnoći još uvijek nisu usuglašene službene preporuke. Općenito, preporuča se oprez pri primjeni i primjena samo kad je to apsolutno neizbježno kako bi se izbjegla mogućnost perinatalnih i neonatalnih komplikacija. Jednako tako, oprez je potreban i kod dojenja. Svi antipsihotici prolaze placentalnu barijeru i to olanzapin 72%, haloperidol 66%, risperidon 49%, kvetiapin 24% (88). Žene koje su na terapiji antipsihoticima koji imaju hiperprolaktinemiju kao nuspojavu imaju teškoće već prilikom začeća, stoga se preporuča primjena antipsihotika koji nemaju to svojstvo u slučaju kad žena planira trudnoću. Što se tiče teratogenosti antipsihotika, prema FDA svi su antipsihotici skupina B ili C što predstavlja skupinu umjerenog rizika, osim

zotepina koji ima najviši rizik i skupina je D ili X. Period maksimalnoga teratogenog rizika je od 17. do 60. dana nakon začeća. U tom je periodu važno procjeniti je li veći rizik od relapsa psihoze ili štetnog utjecaja na razvoj fetusa. Terapiju je moguće privremeno ukinuti u tom periodu, no nakon 60. dana prema potrebi, ponovno uvesti antipsihotičku terapiju i to u prilagođenoj dozi jer trudnoća mijenja farmakokinetiku lijeka. Liječenje se nastavlja u najmanjoj mogućoj učinkovitoj dozi uz oprezno konstantno praćenje učinka terapije. Kod terapije tipičnim antipsihoticima u trudnoći ne postoje adekvatna istraživanja koja nalaze povišen rizik od pojave malformacija u fetusa. Velika je vjerojatnost da je rizik od komplikacija povišen u drugom i trećem trimestru i uključuje moguće simptome sustezanja, ekstrapiramidne simptome, respiratorne probleme, konvulzije i prolazno usporavanje neurorazvoja. Metaboličke su komplikacije rijetke. Neke studije pokazuju povišen rizik od prijevremenog porođaja i spontanog pobačaja, a postoje i suprotni rezultati, osobito u odnosu prema atipičnim antipsihoticima (89). Što se tiče terapije atipičnim antipsihoticima u trudnoći, također nema dovoljno dokaza o štetnosti u smislu povećanja incidencije fetalnih malformacija. Dokazano je da novorođenčad izložena atipičnim antipsihoticima ima višu incidenciju povećanog rasta i rodne težine u odnosu prema trudnoći s tipičnim antipsihoticima (90). Može doći do pojave neonatalne hipoglikemije te je povećan rizik od pretilosti, kardiovaskularnih poremećaja i dijabetesa. Najviši rizik od metaboličkih promjena opisan je za olanzapin i klozapin, dok se ostali antipsihotici ne povezuju s metaboličkim promjenama u trudnoći. Klozapin se smatra antipsihotikom relativno niskoga teratogenog rizika, potrebno je praćenje leukocita u novorođenčadi koja su bila izložena klozapinu u trudnoći tijekom prvih 6 mjeseci. Povišen je rizik od konvulzija i agranulocitoze, te od gestacijskog dijabetesa. Kod olanzapina incidencija fetalnih malformacija nije značajno viša nego u općoj populaciji te nije pokazan povišen rizik od velikih malformacija. U pojedinačnim slučajevima navode se kardiološke malformacije. Postoji povećan rizik od gestacijskog dijabetesa (90). Kod primjene bilo kojeg

antipsihotika u trudnoći vrijede iste mjere opreza, potrebno je održavati trudnicu u remisiji na najnižoj mogućoj dozi, a nakon poroda obavezno vratiti na dozu prije trudnoće kako bi se spriječio relaps psihoze.

#### 8.9. Primjena antipsihotika u dječjoj dobi i adolescenciji

Kod primjene antipsihotika u djece i adolescenata mlađih od 18 godina postoji svega nekoliko antipsihotika koji su službeno odobreni za primjenu u toj populaciji, a to su risperidon, haloperidol, aripiprazol, olanzapin i kvetiapin koji su odobreni samo od FDA. Klozapin je antipsihotik koji nema službeno odobrenje za korištenje u mlađih od 18, ali je pokazao dobre terapijske učinke bez veće incidencije nuspojava u odnosu na odrasle, štoviše pokazalo se da ima bolji antiagresivni učinak i učinak na terapijski rezistentne psihoze u djece. Klozapin se daje u početnoj dozi od 12,5 mg/dan te se po potrebi doza povećava do maksimalno 600 mg/dan, što predstavlja manju dozu u odnosu na maksimalnu preporučenu dozu od 900 mg/dan u odraslih (91). Dugodjelujući depot preparati se ne koriste u mlađih od 18. Indikacije za primjenu antipsihotika su vrlo slične kao u odrasloj dobi, no incidencija shizofrenije je značajno manja nego u odraslih. Uz pojavu shizofrenije prije 13. godine vezuje se nepovoljan tijek bolesti i teža klinička slika. U adolescentnoj dobi, između 13 i 18 godine, shizofrenija se javlja nešto češće te ima povoljniji tijek. Antipsihotici se primjenjuju s posebnim oprezom zbog povećane osjetljivosti na nuspojave. Također, važna razlika u odnosu na odrasle je nepoznat utjecaj antipsihotika na razvoj mozga i tjelesni razvoj. Spektar nuspojava isti je kao i u odrasloj populaciji, no javljaju se češće i pri manjim dozama. Najčešća nuspojava je porast tjelesne težine, a rizik od pojave dijabetesa tip 2 je dva puta veći nego u odraslih (92). Preporučena je monoterapija, osim u slučaju prelaska s jednog na drugi antipsihotik kad je dopuštena kratkotrajna politerapija. Osim u terapiji shizofrenije, antipsihotici se koriste i u terapiji autizma u djece. Aripiprazol i risperidon su se pokazali najučinkovitiji za ublažavanje simptoma

iritabilnosti, stereotipija i hiperaktivnosti, dok se za tipične simptome autizma, poput poremećaja u komunikaciji, nisu pokazali učinkoviti (93). Risperidon se pokazao učinkovitim kod ublažavanja agresivnog ponašanja u djece s poremećajima ponašanja, ali niti kod autizma niti kod poremećaja ponašanja se ne preporuča kao prva linija terapije, već samo u slučaju neuspjeha nefarmakoloških mjera. Bipolarni poremećaj, nije učestao u mlađih od 18 godina, no u slučaju da se javi u toj dobi, jednako kao shizofrenija, ima teži klinički tijek i lošiju prognozu zbog izražene suicidalnosti i brzih izmjena faza manije i depresije (94). Kod BAP-a, najčešće se koristi aripiprazol, jer je pokazao najmanju incidenciju metaboličkih nuspojava i dobru učinkovitost u suzbijanju simptoma agresije i impulzivnosti (95).

Najvažnije što treba imati na umu kod primjene antipsihotika u djece i adolescenata do 18 godina starosti je njihova povećana osjetljivost na nuspojave, zbog čega se terapija počinje najmanjom mogućom dozom i titrira do najmanje moguće doze koja ima terapijski učinak. Također se savjetuju prekidi terapije nakon što se simptomi uspješno uklone.

## 9. ZAKLJUČAK

Antipsihotici su skupina lijekova koja svoj učinak ostvaruje djelovanjem primarno na dopaminski neurotransmitorski sustav (odnosno D2 receptore), bez kojeg ne pokazuju antipsihotični učinak, ali i u slučaju novijih antipsihotika dodatno ostvaruju svoje učinke preko serotoninskih, adrenergičkih i histaminskih receptora. Osim u terapiji psihotičnih poremećaja, pokazali su se djelotvorni i u terapiji mnogih drugih psihijatrijskih bolesti, bilo samostalno ili kao augmentacija drugim psihofarmacima. Potreban je oprez kod njihovog korištenja s obzirom na veliki raspon nuspojava te mogućih interakcija s drugim lijekovima, ako se daju u kombinaciji. Noviji antipsihotici omogućili su liječenje psihijatrijskih poremećaja uz smanjenje incidencije teških nuspojava, prvenstveno ekstrapiramidnih nuspojava. Antipsihotici su osigurali pacijentima kvalitetnu, dugotrajnu i sigurnu remisiju bolesti, koja im omogućava funkcionalni oporavak i bolju kvalitetu život. Psihijatri i ostali liječnici pak imaju snažno oružje u borbi s teškim, devastirajućim simptomima psihoze i drugih bolesti koje nose psihotična obilježja.



## 10. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Almi Mihaljević-Peš na uloženom trudu i vremenu, literaturi i stručnim savjetima prilikom izrade diplomskog rada.

Zahvaljujem i svojoj obitelji i prijateljima na podršci tijekom studija.

## 12. LITERATURA

1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-5. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2013.
2. Mihaljević-Peješ A, Šagud M. Antipsihotici u kliničkoj praksi. Medicinska naklada, Zagreb 2017.
3. Kendler KS. The Genealogy of Dementia Praecox I: Signs and Symptoms of Delusional Psychoses From 1880 to 1900. Schizophr Bull. 2019 Mar 7;45(2):296-304
4. World Health Organisation. Nations for mental health, schizophrenia and public health. Angelo Barbato, ur. [internet] Dostupno na:  
[https://www.who.int/mental\\_health/media/en/55.pdf](https://www.who.int/mental_health/media/en/55.pdf)
5. Fischer BA, Buchanan RW. Schizophrenia in adults: Epidemiology and pathogenesis. U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2013. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/>
6. Löhrs L, Hasan A. Risk factors for the development of schizophrenia. Fortschr Neurol Psychiatr. 2019 Feb;87(2):133-143.
7. McGregor C, Riordan A, Thornton J. Estrogens and the cognitive symptoms of schizophrenia: Possible neuroprotective mechanisms. Front Neuroendocrinol. 2017 Oct;47:19-33.
8. Owen MJ, Craddock N, Jablensky A. The genetic deconstruction of psychosis. Schizophr Bull. 2007 Jul;33(4):905-11.
9. Gupta S1, Kulhara P. What is schizophrenia: A neurodevelopmental or neurodegenerative disorder or a combination of both? A critical analysis. Indian J Psychiatry. 2010 Jan;52(1):21-7.

10. Fryar-Williams S, Strobel JE. Biomarkers of a five-domain translational substrate for schizophrenia and schizoaffective psychosis. *Biomark Res.* 2015;3:3
11. Jukić V, i sur. *Hrvatska psihijatrija početkom 21. stoljeća.* Medicinska naklada, Zagreb 2018.
12. International Schizophrenia Consortium (2009) Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 460:748-752.
13. Agerbo E, Sullivan PF, Vilhjálmsón BJ, Pedersen CB, Mors O, Børglum AD, Hougaard DM, Hollegaard MV, Meier S, Mattheisen M, Ripke S, Wray NR, Mortensen PB. Polygenic Risk Score, Parental Socioeconomic Status, Family History of Psychiatric Disorders, and the Risk for Schizophrenia: A Danish Population-Based Study and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2015 Jul;72(7):635-41.
14. Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry.* 1988 Feb;45(2):189-92.
15. Bayer TA, Falkai P, Maier W. Genetic and non-genetic vulnerability factors in schizophrenia: the basis of the “two hit hypothesis” *J Psychiatr Res.* 1999;33:543–548.
16. Susser ES, Lin SP. Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944-1945. *Arch Gen Psychiatry.* 1992 Dec;49(12):983-8.
17. Byrne M, Agerbo E, Ewald H, Eaton WW, Mortensen PB. Parental age and risk of schizophrenia: a case-control study. *Arch Gen Psychiatry.* 2003 Jul;60(7):673-8.
18. Pedersen CB, Cantor-Graae E. Age at migration and risk of schizophrenia among immigrants in Denmark: a 25-year incidence study. *Am J Psychiatry.* 2012 Oct;169(10):1117-8.

19. De Hert M, Wampers M, Jendricko T, Franic T, Vidovic D, De Vriendt N, et al. Effects of cannabis use on age at onset in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res.* 2011 Mar;126(1-3):270-6.
20. Rees E, O'Donovan MC, Owen MJ. Genetics of schizophrenia. *Curr Opin Behav Sci.*2015;2:8-14.
21. Ismail B, Cantor-Graae E, McNeil TF. Minor physical anomalies in schizophrenia: cognitive, neurological and other clinical correlates. *J Psychiatr Res.* 2000;34:45–56.
22. Limosin F. Neurodevelopmental and environmental hypotheses of negative symptoms of schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2014;26:88.
23. Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. *J Psychopharmacol.* 2015 February ; 29(2): 97–115.
24. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry.* 1991; 148:1474–1486.
25. Bleich A1, Brown SL, Kahn R, van Praag HM. The role of serotonin in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1988;14(2):297-315.
26. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic & clinical pharmacology.* McGraw Hill Medical, 2012.
27. World Health Organisation. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines.* Geneva: World Health Organisation, 1992.
28. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology.* Fourth edition. Cambridge University Press, 2013.
29. Henry C1, Ghaemi SN. Insight in psychosis: a systematic review of treatment interventions. *Psychopathology.* 2004 Jul-Aug;37(4):194-9.

30. Ikai S, Remington G, Suzuki T, Takeuchi H, Tsuboi T, Den R, et al. A cross-sectional study of plasma risperidone levels with risperidone long-acting injectable: implications for dopamine D2 receptor occupancy during maintenance treatment in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2012 Aug;73(8):1147-52.
31. Chouinard G, Samaha AN, Chouinard VA, Peretti CS, Kanahara N, Takase M, Iyo M. Antipsychotic-Induced Dopamine Supersensitivity Psychosis: Pharmacology, Criteria, and Therapy. *Psychother Psychosom*. 2017;86(4):189-219.
32. Meltzer HY, Nash JF. Effects of antipsychotic drugs on serotonin receptors. *Pharmacol Rev* 1991;43: 587–604
33. Begić D, Jukić V, Medved V. (ur.) Psihijatrija. Medicinska naklada. Zagreb 2015.
34. Uys MM, Shahid M, Harvey BH. Therapeutic Potential of Selectively Targeting the  $\alpha 2C$ -Adrenoceptor in Cognition, Depression, and Schizophrenia-New Developments and Future Perspective. *Front Psychiatry*. 2017 Aug 14;8:144.
35. Lieberman JA, Tasman A. Handbook of psychiatric drugs. John Wiley & sons, Ltd. England 2016.
36. Mihaljević-Peleš A, Šagud M. Ekstrapiramidne, metaboličke i druge nuspojave antipsihotika: sličnosti i razlike. U: Medved V. (ur.) Suvremeno razumjevanje i liječenje shizofrenije. Medicinska naklada, 2011 Zagreb.
37. Bruscas MJ, Gonzalez F, Santos JL, Sanchez E. Tardive dyskinesia associated with clozapine treatment. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007. 263-964
38. Lin C-C, Bai Y-M, Chen J-Y, Liou Y-J. Treatment of clozapine- associated tardive dyskinesia. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008. 599-600
39. Stahl SM: Antipsychotics U: Stahl' s Neuroscience and Mental Health Pocketbook Series, Neuroscience Education Institute press, 2008.

40. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment-- pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther.* 2010 Jan;125(1):169-79.
41. Strawn JR, Keck Jr. PE, Caroff SN. Neuroleptic Malignant Syndrome. *The American Journal of psychiatry* 2007;164:870-876.
42. Perrault G, Depoortere R, Morel E, Sanger DJ, Scatton B. Psychopharmacological profile of amisulpride: an antipsychotic drug with presynaptic D2/D3 dopamine receptor antagonist activity and limbic selectivity. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997 Jan; 280(1):73-82
43. Coukell AJ, Spencer CM, Benfield P. Amisulpride: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy in the Management of Schizophrenia. *CNS Drugs* (1996) 6: 237.
44. Stahl SM. A pocket guide to atypical antipsychotics. Janssen pharmaceutical companies of Johnson & Johnson 2013.
45. Harrison TS, Perry CM. Aripiprazole: A Review of its Use in Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Drugs* (2004) 64: 1715.
46. Yen YC<sup>1</sup>, Lung FW, Chong MY. Adverse effects of risperidone and haloperidol treatment in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004 Mar;28(2):285-90.
47. Mediatelly, baza lijekova [internet].N05AD01 • Haloperidolum. [Pristupljeno 23.4.2019.] Dostupno na: <https://mediately.co/hr/drugs/8cWux7UZzpFLEyfuKpCcHCWnus/haldol-10-mg-tablete>
48. Citrome L. Cariprazine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism, clinical efficacy, safety, and tolerability. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2013 Feb;9(2):193-206.

49. Mediatelly, baza lijekova [internet]. N05AX15 • Cariprazine. [Pristupljeno 23.4.2019.]  
Dostupno na: <https://mediately.co/hr/drugs/5wyCUcemBzMZD7VeVs9kP2PTkie/reagila-1-5-mg-tvrde-kapsule#packagings>
50. Iqbal MM, Rahman A, Husain Z, Mahmud SZ, Ryan WG, Feldman JM. Clozapine: a clinical review of adverse effects and management. *Ann Clin Psychiatry*. 2003 Mar;15(1):33-48.
51. Dev V, Raniwalla J. Quetiapine: A Review of Its Safety in the Management of Schizophrenia *Drug-Safety*.2000;23: 295.
52. Callaghan JT, Bergstrom RF, Ptak LR, et al. Olanzapine: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile. *Clin Pharmacokinet* 1999;37:177.
53. Van Kammen DP, McEvoy JP, Targum SD, et al. A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 1996;24:168.
54. Mediatelly, baza lijekova [internet]. N05AE03 • sertindolum. [Pristupljeno 25.4.2019.]  
Dostupno na:  
<https://mediately.co/hr/drugs/GUOcSA6zQ2zMYB86qYMQl0tqq5w/serdolect-4-mg-filmom-oblozene-tablete#packagings>
55. Stimmel GL, Gutierrez MA, Lee V. Ziprasidone: an atypical antipsychotic drug for the treatment of schizophrenia. *Clin Ther*.2002 Jan;24(1):21-37.
56. Patel MX, Taylor M, David AS. Antipsychotic long-acting injections: mind the gap. *Br J Psychiatry Suppl*. 2009;52:S1-4.
57. Ostojić D, Silić A, Kos S, Čulo I, Savić A. Terapija prve psihotične epizode. Vol. 26 No. 2 *Psihijatrija danas*, 2017;26(2):151-160.
58. Cousins DA, Butts K, Young AH. The role of dopamine in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2009 Dec;11(8):787-806.

59. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol*. 2006 Dec;26(6):600-9.
60. Dold M, Leucht S. Pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: a clinical perspective. *Evid Based Ment Health*. 2014;17:33–37
61. Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo controlled randomized trials. *Am J Psychiatry*. 2009;166:980–991
62. Dold M, Kasper S. Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2017 Mar;21(1):13-23.
63. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry*. 2010;167:686–693.
64. Kato M, Chang CM. Augmentation treatments with second generation antipsychotics to antidepressants in treatment-resistant depression. *CNS Drugs*. 2013;27:11–19.
65. Fava M, Wisniewski SR, Thase ME, Baker RA, Tran QV, Pikelov A, et al. Metabolic assessment of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a pooled analysis of 2 studies. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29:362–367.
66. Garner DM, Anderson ML, Keiper CD, Whynott R, Parker L. Psychotropic medications in adult and adolescent eating disorders: clinical practice versus evidence-based recommendations. *Eat Weight Disord*. 2016 Sep;21(3):395-402.
67. Pugh M, Waller G. The anorexic voice and severity of eating pathology in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2016 Jun;49(6):622-5.
68. Kontis D, Theochari E. Dopamine in anorexia nervosa: a systematic review. *Behav Pharmacol*. 2012 Sep;23(5-6):496-515.



69. Frieling H, Römer KD, Scholz S, Mittelbach F, Wilhelm J, De Zwaan M, et al. Epigenetic dysregulation of dopaminergic genes in eating disorders. *Int J Eat Disord*. 2010 Nov 1;43(7):577-83.
70. Bailer UF, Frank GK, Price JC, Meltzer CC, Becker C, Mathis CA, et al. Interaction between serotonin transporter and dopamine D2/D3 receptor radioligand measures is associated with harm avoidant symptoms in anorexia and bulimia nervosa *Psychiatry Res*. 2013 Feb 28;211(2):160-8.
71. McElroy SL, Guerdjikova AI, Mori N, Keck PE Jr. Psychopharmacologic treatment of eating disorders: emerging findings. *Curr Psychiatry Rep*. 2015 May;17(5):35.
72. Mondtray N, Birmingham CL, Touyz S, Sundakov V, Chapman L, Beumont P. Randomized Controlled Trial of Olanzapine in the Treatment of Cognitions in Anorexia Nervosa. *Australasian Psychiatry* 2005;13(1):72-75.
73. Hagman J, Gralla J, Sigel E, Ellert S, Dodge M, Gardner R, et al. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of adolescents and young adults with anorexia nervosa: a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011 Sep;50(9):915-24.
74. Takaki M, Okabe N. Aripiprazole may be effective as an add-on treatment in bulimic symptoms of eating disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 2015 Feb;35(1):93-5.
75. Gebhardt S, Haberhausen M, Krieg JC, Remschmidt H, Heinzl-Gutenbrunner M, Hebebrand J, et al. Clozapine/olanzapine-induced recurrence or deterioration of binge eating-related eating disorders. *J Neural Transm (Vienna)*. 2007;114(8):1091-5.
76. Koychev I, McMullen K, Lees J, et al. A validation of cognitive biomarkers for the early identification of cognitive enhancing agents in schizotypy: a three-center double-blind placebo-controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22: 469–481.

77. Koenigsberg HW, Reynolds D, Goodman M, et al. Risperidone in the treatment of schizotypal personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64: 628–634.
78. Jakobsen KD, Skyum E, Hashemi N, Schjerning O, Fink-Jensen A, Nielsen J. Antipsychotic treatment of schizotypy and schizotypal personality disorder: a systematic review. *J Psychopharmacol.* 2017 Apr;31(4):397-405.
79. Lieb K, Völlm B, Rücker G, Timmer A, Stoffers JM. Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomised trials. *Br J Psychiatry.* 2010 Jan;196(1):4-12.
80. Hirose, S. Effective treatment of aggression and impulsivity in antisocial personality disorder with risperidone. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2001;55, 161-162.
81. Dold M, Aigner M, Lanzenberger R, Kasper S. Antipsychotic Augmentation of Serotonin Reuptake Inhibitors in Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder: An Update Meta-Analysis of Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2015;18(9).
82. Koran LM, Simpson HB. Guideline watch (March 2013): practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. Arlington, VA: American Psychiatric Association 2013.
83. Aouizerate et al. Updated overview of the putative role of the serotonergic system in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2005 Sep; 1(3): 231–243.
84. Denys D, Zohar J, Westenberg HG. The role of dopamine in obsessive-compulsive disorder: preclinical and clinical evidence. *J Clin Psychiatry* 2004;65:11-17.
85. Ramasubbu R, Ravindran A, Lapierre Y. Serotonin and dopamine antagonism in obsessive-compulsive disorder: effect of atypical antipsychotic drugs. *Pharmacopsychiatry* 200;33, 236-8.

86. Reus VI, Fochtmann LJ, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline on the Use of Antipsychotics to Treat Agitation or Psychosis in Patients With Dementia. *The American Journal of psychiatry* 2016;173(5):543-546.
87. Iwata Y, Nakajima S, Caravaggio F, Suzuki T, Uchida H, Plitman E. Threshold of Dopamine D2/3 Receptor Occupancy for Hyperprolactinemia in Older Patients With Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2016 Dec;77(12):1557-1563.
88. Taylor D, Paton C, Kapur S. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*. 12. izd. Wiley-Blackwell, 2015.
89. Gentile S. Antipsychotic therapy during Early and Late Pregnancy. A systematic Review. *Schizophr Bull* 2008;36:518–44.
90. Galbally M, Snellen M, Power J. Antipsychotic drugs in pregnancy: a review of their maternal and fetal effects *Adv Drug Saf* 2014;5:100–09.
91. Schneider C, Corrigan R, Hayes D, Kyriakopoulos M, Frangou S. Systematic review of the efficacy and tolerability of Clozapine in the treatment of youth with early onset schizophrenia. *European Psychiatry* 2014; 29 (1):1-10.
92. Pramothini P i Khaodhri L. Type 2 diabetes in children and adolescents on atypical antipsychotics. *Curr Diab Rep*. 2015;15(8):623.
93. Ji N i Findling RL. An update on pharmacotherapy for autism spectrum disorder in children and adolescents. *Curr Opin Psychiatry* 2015;28(2):91-101.
94. Díaz-Caneja CM, Moreno C, Llorente C, Espliego A, Arango C, Moreno D. Practitioner review: Long-term pharmacological treatment of pediatric bipolar disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 2014;55(9):959-80.
95. Kirino E. Profile of aripiprazole in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Adolesc Health Med Ther* 2014;27;5:211-2.

### 13. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 13. lipnja 1995. godine u Zadru, gdje sam pohađala Osnovnu školu Stanovi, a potom i opći smjer gimnazije Jurja Barakovića. Studij medicine upisala sam u akademskoj godini 2013./2014. Osim pohađanja redovne nastave, bavila sam se demonstratorskim radom na Zavodu za fiziku i biofiziku (2014.-2015.) Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Osim demonstratorskog rada, sudjelovala sam u organizaciji studentskog kongresa “Slušaj me” (2016., 2017.) te u organizaciji brojnih predavanja i radionica u sklopu projekta Pogled u sebe. U tekućoj akademskoj godini tajnica sam Studentske sekcije za promociju pravilne prehrane i zdravlja. Također, tijekom studija aktivno sam sudjelovala na nekoliko kongresa te sam kao student od 2016. uključena u istraživački rad. Dobitnica sam dekanove nagrade za najbolji studentski znanstveni rad u akademskoj godini 2017./2018.