

# Psihofarmakološki pristup u dječjoj i adolescentnoj psihijatriji

---

**Sigur, Vlatka**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*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:105:147741>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-25**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Vlatka Sigur**

**Psihofarmakološki pristup u dječjoj i adolescentnoj psihijatriji**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za psihijatriju KBC-a „Zagreb“ i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Zorane Kušević i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

# SADRŽAJ

Sažetak .....	
Summary .....	
Uvod .....	1
„Off label“ primjena lijekova u dječjoj i adolescentnoj psihijatriji .....	3
Farmakodinamika i farmakokinetika psihofarmaka u pedijatrijskoj populaciji.....	5
Uvod .....	5
Podjela psihofarmaka.....	6
Farmakodinamika psihofarmaka.....	6
Farmakokinetika psihofarmaka.....	7
Psihostimulansi.....	10
Uvod .....	10
Predstavnicima.....	10
Mehanizam djelovanja.....	11
Nuspojave .....	12
Nestimulativni lijekovi za liječenje ADHD-a.....	13
Uvod .....	13
Predstavnicima.....	13
Antipsihotici .....	15
Uvod .....	15
Tipični antipsihotici (predstavnicima) .....	15
Atipični antipsihotici (predstavnicima).....	16
Indikacije za primjenu .....	18
Nuspojave .....	19
Dugodjelujući antipsihotici.....	20
Antidepresivi .....	22
Uvod .....	22
Podjela i predstavnicima .....	22
Nuspojave .....	25
Stabilizatori raspoloženja .....	26
Uvod .....	26
Predstavnicima.....	26

Nuspojave .....	28
Anksiolitici .....	29
Uvod .....	29
Benzodiazepini .....	29
Nebenzodiazepinski anksiolitici .....	30
Lijekovi za liječenje enureze .....	31
Predstavnici .....	31
Zaključak .....	33
Zahvale .....	34
Literatura .....	35
Životopis .....	41

## SAŽETAK

### Psihofarmakološki pristup u dječjoj i adolescentnoj psihijatriji

Vlatka Sigur

Psihofarmaci su heterogena skupina lijekova koja svojim djelovanjem mijenjaju moždanu funkciju dovodeći do privremene promjene percepcije, raspoloženja, svijesti i ponašanja. Najvažnije predstavnike ove skupine lijekova čine psihostimulansi, antipsihotici, antidepresivi, stabilizatori raspoloženja, anksiolitici.

Primjena psihofarmaka u pedijatrijskoj dobi ima brojne specifičnosti budući da djeca nisu „mali ljudi“ nego populacija sa potpuno različitim stupnjem neurorazvoja i različitim farmakokinetским i farmakodinamičkim svojstvima koji se pritom i značajno mijenjaju od dojenačke dobi do srednje i kasne adolescencije. Provođenje kvalitetnih kliničkih studija na djeci je uvijek etički otežano pa se najčešće poseže za primjenama psihofarmaka ispitanim na odrasloj populaciji sa adekvatnom regulacijom doze, no zbog već ranije navedenih bioloških razlika pedijatrijska populacija većinom doživljava veći broj ili intenzitet nuspojava unatoč dokazanom djelovanju lijeka.

Unatoč svemu tome, primjena psihofarmaka je u porastu na globalnim razinama, a primijećen je i sve veći trend „off label“ primjene lijekova u pokušaju individualiziranog liječenja pacijenta i oslanjanja na empirijski dokazane kliničke prakse.

Cilj ovog rada je ukazati na suvremene probleme i zapreke uspješnog i sigurnog farmakološkog liječenja pacijenata pedijatrijske dobi i u preglednom obliku istražiti suvremene kliničke trendove i smjernice terapijskog medikamentoznog liječenja u dječjoj i adolescentnoj psihijatriji, kao i relevantne kliničke studije i legislative u ovom subspecijaliziranom području.

Ključne riječi: psihofarmaci, djeca, adolescenti, „off label“

## SUMMARY

Psychopharmacological approach in children and adolescent psychiatry

Vlatka Sigur

Psychopharmaceuticals make up a diverse group of medications which can alter brain functions resulting in a temporary change in perception, mood, consciousness and behaviour. These are five main types of psychotropic drugs which are psychostimulants, antipsychotics, antidepressants, mood stabilizers and anxiolytics.

The use of psychopharmaceutical drugs in pediatric patients is specific since children are not "little people" but a population with completely different degrees of neurodevelopment and different pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, which change significantly from infancy to middle and late adolescence. There are a lot of ethical qualms in conducting quality clinical studies in children, so the psychopharmaceutical drugs most commonly used in younger age groups are the ones that have been tested for use on adult patients with addition of adequate dose regulation. But, due to the previously mentioned biological differences, the pediatric population experiences a greater number and/or intensity of side effects despite proven drug effects.

Despite all this, the use of these drugs is on the rise worldwide, and there is also a growing trend of "off label" use of drugs in an attempt to individualize patient care and rely on empirically proven clinical practices.

The aim of this paper is to point out current problems and obstacles in successful and safe pharmacological treatment of pediatric patients and to explore current clinical trends and guidelines for therapeutic drug use in child and adolescent psychiatry, as well as relevant clinical studies and legislation in this subspecialized area.

Key words: psychopharmaceuticals, children, adolescents, off label

## UVOD

Psihofarmaci su heterogena skupina lijekova koja svojim djelovanjem mijenjaju moždanu funkciju dovodeći do privremene promjene percepcije, raspoloženja, svijesti i ponašanja. Najvažnije predstavnike ove skupine lijekova čine psihostimulansi, antipsihotici, antidepresivi, stabilizatori raspoloženja i anksiolitici.

U dječjoj i adolescentnoj dobi primjena farmakološkog liječenja mnogo je specifičnija i kompleksnija i zahtjeva rad psihoterapeuta subspecializiranog za pedijatrijsku populaciju.

Primjena psihofarmaka u pedijatrijskoj dobi ima brojne specifičnosti budući da djeca nisu „mali ljudi“ nego populacija sa različitim stupnjevima neurorazvoja i različitim farmakokinetičkim i farmakodinamičkim svojstvima koji se pritom i značajno mijenjaju od dojenačke dobi do srednje i kasne adolescencije stoga učinkovita i sigurna primjena psihofarmaka u ovoj populaciji zahtjeva od psihijatra opsežno znanje razvojne neuropsihijatrije, razvojne psihologije i razvojne farmakodinamike i farmakokinetike, njihovo međudjelovanje te utjecaj socijalnih čimbenika na bolest i liječenje. Stoga, česta praksa psihofarmakološkog liječenja djece i adolescenata na isti način kao u odrasloj populaciji samo u umanjenim dozama ne može biti rješenje budući da temeljni principi djelovanja lijekova neće biti isti. Takva praksa pridonosi percepciji smanjenog djelovanja psihofarmakologa u djece i adolescenata, povećava broj i težinu nuspojava te mistificira cijelo područje pedijatrijske psihofarmakologije (1–3).

Drugi problem predstavljaju sociološki faktori koji mogu utjecati na cijeli proces psihijatrijskog liječenja, a samim time i njegovog farmakološkog dijela. Iako je trenutno u zemljama zapadnjačke kulture i na socijalnim medijima prisutan trend osvješćivanja mentalnog zdravlja i poboljšavanja mentalne higijene („mental health awareness“), stavovi i javno mnijenje o psihijatriji i mentalnom zdravlju su još uvijek često puni znanstveno neutemeljenih psiholoških činjenica i stereotipa, a nerijetko je prisutan i strah. Na to se nadovezuje i strah od psihofarmaka za koje se često smatra da mijenjaju osobu ili da osoba na psihofarmakološkoj terapiji postaje „zombie“ bez vlastitog identiteta. Kad tome pridodamo činjenicu da su djeca i adolescenti u sociološkom smislu vunerabilna skupina u svakoj, pa tako i u našoj populaciji, i sami možemo pretpostaviti da će se svaki negativan stav, strah ili zadržka prema psihijatriji, u ovom slučaju konkretno psihofarmacima, samo još eksponencijalno pojačati.



Otpor roditelja prema psihofarmacima je čest i velik problem (1–4). Društvena mnijenja se često preslikavaju, bilo to svjesno ili nesvjesno ne samo na roditelje već i na ljude različitih struka koje su u direktnom svakodnevnom kontaktu s djecom i samim time imaju utjecaj na roditelje. To uključuje profesije kao što su odgajatelji, učitelji, socijalni radnici i slično (3). Često navedeni razlozi otpora roditelja prema psihofarmacima su strah od ovisnosti, nemogućnost prihvaćanja djetetove bolesti, mišljenje da lijekovi mijenjaju ponašanje u tolikoj mjeri da ne dopuštaju djetetu da razvije vlastiti identitet ili da se djetetu mijenja njegov urođeni karakter (3,5). Psihijatar je u neugodnoj situaciji kad je njegova ideja liječenja u konfliktu sa stavovima roditelja budući da su psihofarmacima osobiti lijekovi po tome što uvijek moramo imati pristanak roditelja za njihovu primjenu (2). Također u djece, a nešto manje u adolescentima, roditelji su osobe koje administriraju lijek i negativni stavovi o psihofarmacima mogu uzrokovati pogrešan pristup kao što su smanjivanje propisane doze lijeka zbog straha od nuspojava ili prerano ukidanje terapije zbog vlastite percepcije izostanka učinka na djetetu (3).

Posljednji veliki problem je otežanost provođenja kliničkih ispitivanja na djeci i adolescentima, posebice djece mlađe od 14 godina. Brojne prepreke od strane etičkih komisija kao što su stroge legislative i komplicirane procedure ispitivanja i odobravanja lijekova za ovu populaciju demotivira farmaceutske kompanije da ulažu vrijeme i novac u razvitak psihofarmaka za djecu i odrasle. Posljedično značajan broj primjene lijekova u ovoj populaciji je takozvana „off-label“ primjena (1,3,6).

Psihofarmakološka terapija, osim u hitnim stanjima kao što su psihoza, nikada nije prva metoda liječenja u pedijatrijskoj populaciji, a i kada se primjenjuje uvijek se kombinira s drugim terapijskim metodama koja uključuje samu pedijatrijsku populaciju kao i njihove roditelje (4).

Načelno se liječenje psihofarmacima počinje s vrlo niskim dozama koje zatim povisujemo do optimalne terapijske doze („Start low, go slow.“) sa preferiranjem doziranja s obzirom na tjelesnu težinu (mg/dan/tjelesna masa) (1,2).

## „OFF LABEL“ PRIMJENA LIJEKOVA U DJEČJOJ I ADOLESCENTNOJ PSIHIJATRIJI

„Off label“ primjena lijeka označava svaku primjenu lijeka koja se koristi izvan odobrene indikacije za taj lijek, primjena izvan ranga propisane doze, primjena lijeka dulje od propisanog trajanja primjene, drugačiji način primjene lijeka od propisanog, kao i primjena lijeka ispod minimalne dobi propisanoj od proizvođača lijeka. Iako bi laiku na prvi pogled ovo zvučalo zastrašujuće ili kao pogrešan nesavjestan postupak liječnika, činjenica je da je „off label“ primjena lijekova u dječjoj i adolescentnoj psihijatriji česta praksa. Također važno je prije svega reći da „off label“ primjena lijeka nije ilegalna niti kontraindicirana praksa. Štoviše, Begovac i suradnici u svojoj knjizi napominju kako se neprimjenjivanje „off label“ lijekova može smatrati neetičnim budući da europski i svjetski trendovi u kliničkoj praksi uveliko koriste ovakav pristup liječenja te se on može pozitivno karakterizirati kao „individualni pokušaj liječenja“ ili „liječenje u interesu pacijenta“. (6)

Ovakva primjena medikamenata najčešće znači da lijekovi nisu striktno odobreni za korištenje u određenoj populaciji od strane nadležne agencije za lijekove (Halmed – Hrvatska Agencija za lijekove i medicinske proizvode, EMA – european medicines agency/ europska agencija za lijekove, FDA – Food and drug administration/američka agencija za hranu i lijekove ), najčešće zbog nedostatka znanstvenih istraživanja i relevantnih medicinskih podataka o sigurnosti korištenja, no lijekovi su dugogodišnje korišteni u empirijskoj terapiji (sigurnost im je ispitana za drugu indikaciju ili na odraslima) te se uobičajeno nalaze u međunarodnim kliničkim smjernicama za liječenje pojedinih bolesti i stanja.

Trendovi velikog udjela „off label“ primjene lijekova slični su svugdje u svijetu. Brojne studije pokazuju kako su „off label“ primjene lijekova i do 70% (6) Danska studija iz 2016. godine pokazuje sljedeće rezultate za „off label“ upotrebu po sljedećim skupinama lijekova: melatonin 100%; antipsihotici 95.6%; benzodiazepini 72.5%; antidepresivi 51.1% te autori navode da su dobiveni rezultati koreliraju s rezultatima njemačke studije s kojom su radili usporedbe.

Skupina lijekova koja ima najmanju, skoro statistički irelevantnu „off label“ primjenu su psihostimulansi i nestimulativni lijekovi za liječenje ADHD-a (7) Potreba za većim brojem istraživanja je velika, a to je prepoznala i EMA koja je 2007. godine uvela „The Paediatric Regulation“ sa ciljem boljeg razvoja lijekova za pedijatrijsku populaciju. Ovom regulativom se stimuliraju istraživanja i autorizacije upotrebe lijekova na dječjoj populaciji. Glavni mehanizam provedbe ove regulacije je osnivanje regulatornog tijela (Paediatric Committee -

PDCO) koje organizira vrste studije koje farmaceutske kompanije moraju zadovoljiti u sklopu takozvanih PIPsa (paediatric investigation plans).

EMA evaluacije primjećuju porast trenda razvoja i dostupnosti pedijatrijskih lijekova putem svojih planski osmišljenih inicijativa bilo nagradama, bilo legislativno nametnutim obavezama naspram farmaceutskih proizvođača.(8)

Istaknula bih i činjenicu da se "off label" indikacije mijenjaju s vremenom, da je danas sve više lijekova koji su do nedavno imali "off label" indikaciju, a danas su odobreni od strane nadležnih regulatornih agencija, no i "off label" indikacije se sve više proširuju, pa je sukladno tome za očekivati kako će se u sljedećim desetljećima sve više i više psihofarmaka primjenjivati u pedijatrijskoj populaciji sa sličnim odobrenim indikacijama kao i u odrasloj populaciji.

Kao što sam ranije spomenula, psihofarmaci su specifična skupina lijekova čak i u okvirima općenitog pedijatrijskog liječenja po tome da liječnik psihijatar treba dobiti suglasnost roditelja za propisivanje lijeka. U slučaju „off label“ primjene medikamentozne terapije ova činjenica još više dobiva na značaju. Psihijatar treba biti posebno transparentan s roditeljima i objasniti zašto se odlučuje za takav terapijski pristup. Begovac i suradnici preporučuju da roditelji daju svoj informirani pristanak pri svakoj takvoj terapijskoj proceduri. (6)

# FARMAKODINAMIKA I FARMAKOKINETIKA PSIHOFARMAKA U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI

## Uvod

Psihofarmakologija je grana farmakologije koja se bavi tvarima i lijekovima koji mijenjaju moždanu funkciju i time dovode do privremene promjene percepcije, raspoloženja, svijesti i ponašanja. Zajedničkim imenom ih nazivamo psihofarmacima. Kada govorimo o velikoj skupini psihofarmaka važno je naglasiti da se radi o iznimno heterogenoj skupini tvari i lijekova koji imaju različitu farmakodinamiku i farmakokinetiku.

Farmakodinamika je dio farmakologije koja se bavi proučavanjem promjena u organizmu koje uzrokuje neka tvar ili lijek, odnosno proučava mehanizam djelovanja lijeka i odgovor organizma na administrirani lijek.

S druge strane, farmakokinetika je dio farmakologije koji proučava što se događa s nekom tvari ili lijekom u organizmu. U farmakokinetika svojstva lijeka spada način apsorpcije lijeka, distribucija u organizmu, metabolizam lijeka i ekskrecija.

Kao što sam već spomenula, psihofarmaci su iznimno heterogena skupina lijekova s različitim farmakodinamskim i farmakokinetičkim svojstvima, a situaciju s korištenjem lijekova u pedijatrijskoj populaciji dodatno komplicira činjenica da farmakodinamski i posebno farmakokinetički mehanizmi u pedijatrijskoj populaciji nisu dovoljno razjašnjeni niti dovoljno istraženi.

U Republici Hrvatskoj koriste se različite skupine psihofarmaka. Broj psihofarmaka koji su službeno odobreni u liječenju psihijatrijskih bolesti i stanja u pedijatrijskoj populaciji od Halmed-a, nadležne regulatorne agencije za Republiku Hrvatsku je godinama u porastu, no prevalencija „off label“ uporabe je također velika, što je u skladu sa europskim i svjetskim trendovima.

## Podjela psihofarmaka

Psihofarmake koje danas koristimo možemo podijeliti u nekoliko skupina lijekova. To su anksiolitici (lijekovi koji se koriste u otklanjanju osjećaja straha i napetosti), hipnotici (lijekovi koji se koriste za liječenje nesanice), antipsihotici (lijekovi koji se koriste u liječenju psihotičnih epizoda i simptoma), antidepresivi (lijekovi koji se koriste u liječenju poremećaja sniženog raspoloženja) i psihostimulansi (lijekovi koji potiču funkcioniranje središnjeg živčanog sustava i podižu raspoloženje). Svaka od ovih skupina lijekova ima zajedničko što svojim mehanizmom djelovanja uzrokuju promjenu u funkcioniranju organizma – npr. kod anksiolitika svaki od lijekova iz te skupine ima zajednički krajnji rezultat, a to je otklanjanje osjećaja straha, no mehanizam kojim dovodi do tog krajnjeg rezultata je različit. Zato se kaže da je i farmakodinamika svakog od tih lijekova različita.

## Farmakodinamika psihofarmaka

Najčešće psihofarmaci djeluju na specifične proteinske receptore, ionske kanale, membranske transportere ili enzime u središnjem živčanom sustavu (6). Ovisno o mjestu na koje djeluje određeni psihofarmak doći će i do različitog krajnjeg rezultata. Bitno je za spomenuti u pedijatrijskoj populaciji da je središnji živčani sustav tkivo koje se brzo razvija i sazrijeva, pa tako neki lijekovi u različitim fazama odrastanja mogu imati i različiti učinak te različitu odobrenu i "off label" indikaciju (6). U najčešćem broju slučajeva psihofarmaci djeluju na neki od neurotransitorskih sustava u središnjem živčanom sustavu. Najznačajniji sustavi su serotoninergički, dopaminergički, noradrenergički, kolinergički, glutaminergički i GABAergički.

Na serotoninergički sustav najčešće djeluju psihofarmaci koji se koriste za podizanje raspoloženja, liječenje depresije i opsesivno kompulzivnog poremećaja. Upravo je za opsesivno kompulzivni poremećaj u RH odobreno korištenje fluvoksamina, antidepresiva iz skupine inhibitora ponovne pohrane serotonina za liječenje opsesivnog kompulzivnog poremećaja u djece starije od 6 godina (9).

Psihofarmaci koji djeluju na dopaminergički sustav obično pripadaju skupini antipsihotika. U Hrvatskoj je danas odobreno nekoliko lijekova koji se koriste u različitim indikacijama u pedijatrijskoj populaciji. Primjeri su haloperidol koji se koristi u liječenju Tourettovog

sindroma ili antipsihotici novijih generacija (ziprasidon ili aripiprazol) koji se koriste u liječenju maničnih epizoda u bipolarnom afektivnom poremećaju i shizofreniji u maloljetne djece. Noradrenergički put ima važnu ulogu u liječenju noćne enureze u pedijatrijskoj populaciji. U Republici Hrvatskoj odobren je lijek amitriptilin koji se koristi u djece starije od 6 godina.

Zadnji važan sustav za psihofarmake je GABAergički sustav. Na taj sustav djeluju lijekovi iz skupine anksiolitika, prvenstveno benzodiazepini. Danas je u RH diazepam odobren za liječenje anksioznosti i nesanice kod djece starije od 6 godina (9).

Ovdje želim napomenuti kako psihofarmaci koji su odobreni za liječenje u dječjoj dobi su većinom odobreni i za liječenje u odrasloj dobi, a farmakodinamska svojstva u pedijatrijskoj i odrasloj populaciji su ista (10). Međutim, farmakokinetička svojstva su različita, stoga je važno obratiti pažnju na njih prilikom propisivanja lijekova u pedijatrijskoj populaciji.

## Farmakokinetika psihofarmaka

Već sam spomenula da su najvažnija farmakokinetička svojstva nekog lijeka način njegove apsorpcije u organizam, raspodjela aktivne tvari lijeka kroz naš organizam, način na koji se lijek metabolizira i u konačnici način na koji se izlučuje iz organizma. Obzirom da organizam djeteta fiziološki drugačije ustrojen od organizma odrasle osobe, za očekivati je kako će farmakokinetička svojstva u pedijatrijskoj populaciji biti drugačija nego u odrasloj populaciji (10). Opće je prihvaćeno kako se u pedijatrijskoj populaciji lijekovi doziraju u nižim dozama nego u odraslih osoba („Start low, go slow.“). Dotaknut ću se nekih od farmakokinetičkih svojstava lijeka koje je bitno poznavati kada dogovorimo o psihofarmakoterapiji u pedijatrijskoj populaciji.

Svojstvo apsorpcije lijeka jako ovisi o formulaciji lijeka. Razlikujemo dvije osnovne skupine formulacija lijekova – enteralne formulacije i parenteralne formulacije. Vrlo je važno spomenuti kako je u liječenju djece nepisano pravilo da je enteralna formulacija prihvatljivija zato što se izbjegava primjena lijeka putem injekcije bilo intramuskularnim, subkutanim ili intravenskim putem. Parenteralna primjena lijeka stvara svojevrsni stres za dijete, pa se koristi samo u nužnim situacijama kada nije moguća enteralna primjena ili je od vitalne važnosti da se lijek administrira što ranije i tako ubrza apsorpcija jer je općenito apsorpcija lijeka brža parenteralnim putem nego enteralnim putem. Danas se u pedijatrijskoj populaciji prednost daje

enteralnim pripravcima u obliku tekućih otopina sirupa, oralnih suspenzija ili šumećih pripravaka koji se otapaju u vodi, sve s ciljem da psihofarmakoterapija bude prihvatljivija pedijatrijskoj populaciji.

Jednom kad se psihofarmak apsorbira u organizmu, dolazi do njegove raspodjele po različitim tkivima. Većina psihofarmaka su liposolubilni pa prolaze kroz krvno-moždanu barijeru i ulaze u središnji živčani sustav gdje imaju svoje učinke. Važno je za napomenuti kako je bitno sniziti dozu u pedijatrijskoj psihofarmakologiji upravo zbog brže raspodjele lijeka u dječjem organizmu i bržeg "zasićenja" ciljnih receptora, ionskih kanal, transportera ili enzima. Ukoliko se doza ne snizi, veća je mogućnost nastanka štetnih nuspojava lijekova.

Kod propisivanje psihofarmaka iznimno je važno dobro znati način na koji se oni metaboliziraju u organizmu. Kako se većinom radi o liposolubilnim tvarima, njihov metabolizam se u pravilu odvija u jetri, pa se zbog toga parenteralno administrirani lijekovi brže metaboliziraju. To je još jedan od razloga zašto se kod djece preferiraju enteralne formulacije lijekova. Metabolizam psihofarmaka u jetri u najvećem je broju slučajeva posredovan enzimskim sustavom citokrom P450 (takozvani CYP enzimi).

Liječenje psihofarmacima u pedijatrijskoj populaciji je složeno, a ovisno o indikaciji može se koristiti više različitih psihofarmaka u paralelnom, multimodalitetnom liječenju. Neki od tih psihofarmaka mogu ulaziti u međusobne interakcije koje mogu biti pozitivne ili negativne. Pozitivne interakcije znače da dva lijeka međusobno pojačavaju učinak, dok negativne interakcije znače da dva lijeka međusobno smanjuju učinak. Kod doziranja psihofarmaka je bitno popratiti CYP enzime kojima se pojedini psihofarmaci metaboliziraju jer se najčešće interakcije među lijekovima događaju upravo zbog inaktivacije ili pojačane aktivacije CYP enzima. Zato je u pedijatrijskoj psihofarmakoterapiji jako važno znati točan mehanizam metaboliziranja pojedinih lijekova kako ne bi došlo do neželjenih interakcija u multimodalitetnoj terapiji.

Većina psihofarmaka se iz organizma izlučuje putem urina ili fecesa. Važna "mjerna jedinica" za izlučivanje lijekova iz organizma je poluvrijeme eliminacije lijeka, tzv.  $t_{1/2}$ . Ono nam označava vrijeme potrebno da neka tvar izgubi polovicu svoje farmakološke aktivnosti. Što je poluvrijeme eliminacije lijeka duže, to znači da se lijek duže zadržava u organizmu, odnosno da je potrebno rjeđe doziranje tog lijeka. To bi značilo da je poluvrijeme eliminacije lijeka bitna vrijednost kada govorimo o doziranju lijekova u populaciji. Većinom je poluvrijeme eliminacije lijeka identično u pedijatrijskoj i odrasloj populaciji. Ipak, kod doziranja psihofarmaka u

pedijatrijskoj populaciji treba biti oprezan. Štoviše, u različitim fazama odrastanja djece isti psihofarmak se različito dozira. Spomenula sam kako su psihofarmaci liposolubilni lijekovi, pa je tako njihova raspodjela najbrža u dojenačkoj dobi kada dolazi do porasta ukupnog udjela masnog tkiva u organizmu, dok se u pubertetu ukupan udio masnog tkiva u organizmu smanjuje, pa sukladno tome se smanjuje brzina raspodjele psihofarmaka. S druge strane, CYP enzimi koji su najaktivniji enzimi u metabolizmu psihofarmaka su gotovo potpuno inaktivni u vrijeme dojenačkog razdoblja, dok vrhunac svoje aktivnosti za vrijeme odrastanja postižu u doba prije ulaska u pubertet (10,11).

Stoji nepisano pravilo da se lijekovi u djetinjstvu doziraju prema tjelesnoj masi, što je danas najispravniji pristup doziranju psihofarmaka kod djece (6). Pritom, važno je naglasiti da brži metabolizam i povećana glomerularna filtracija u djece zahtijevaju veći broj miligrama lijeka po kilogramu (2,3,11). U pedijatrijskoj populaciji još je jedno nepisano pravilo da liječenje psihofarmacima kreće sa gotovo ispodterapijskim dozama koje se postupno povećavaju. Početna visoka doza lijeka u djece može biti toksična jer upravo zbog različitih farmakodinamskih i farmakokinetičkih faktora djeca na lijekove reagiraju drukčije nego odrasli (2,3,11). U konačnici se može zaključiti kako je doziranje psihofarmaka u pedijatrijskoj populaciji iznimno složeno i uvelike ovisi o razdoblju odrastanja djeteta, a sličnost farmakokinetičkog djelovanja odraslima možemo očekivati tek kod adolescenata.



# PSIHOSTIMULANSI

## Uvod

Psihostimulansi su terapija prvog izbora za liječenje ADHD-a (attention deficit hyperactivity disorder). Budući da se kao početak dječje psihoterapije često uzima rad Bradlya iz 1937. koji prvi opisuje djelovanje amfetamina kod djece s poremećajima ponašanja (3) ovi lijekovi su jedni od najistraženijih lijekova od dječje psihofarmakologije. U prilog tome neke studije pokazuju da je „off label“ primjena lijekova u liječenju ADHD-a skoro zanemariva u usporedbi sa ostalim psihofarmacima (7).

## Predstavnic

Glavni predstavnici su metilfenidat i različiti derivati amfetamina, kao npr D-amfetamin i L-amfetamin (6,9).

Mnogi izvori na temelju različitih randomiziranih kliničkih studija pokazuju kako oba lijeka imaju skoro približan klinički učinak u liječenju ADHD-a (6,9). U knjizi Lewis`Child and Adolescent Psychiatry proučavano je više statistički značajnih rezultata više randomiziranih studija, koji su uspoređivali primjenu brzo- i sporo djelujućih spojeva metilfenidata i amfetamina s placebo. Signifikantni kratkoročni i dugoročni klinički učinak pokazao se s svim gore navedenim lijekovima s nešto manjim razlikama. Dokle je liječenje amfetamina procentualno pokazalo bolji klinički učinak, bilo je povezano s nešto češće izraženim nuspojavama (9). No detaljnim pretraživanjem literature pronadjena Cortese S, Adamo N i sur. pronadjena su 133 dvostruko slijepa randomizirana kontrolirana istraživanja, u kojem su statistički značajnim rezultatom pokazalo metilfenidat kao lijek izbora kod djece i adolescenata, a kod odraslih amfetamin (9).

U zadnjih par desetljećima bilježi se značajan rast broja novih formulacija metilfenidata i amfetamina, uključujući oralne i transdermalne prepravke. Kako se istovremeno bilježi i rast broja dijagnosticirane djece s ADHD-om, pogotovo u adolescenata, raste i zabrinutost za zloupotrebu ovih pripravaka (13).

## Mehanizam djelovanja

Mehanizmi djelovanja ova dva lijeka su slična, ali ne ista. Metilfenidat potiče otpuštanje pohranjenog dopamina te blokira ponovnu prohranu dopamina i noradrenalina na presinaptičkim dopaminskim receptorima. Naime, amfetamin isto blokira prohranu dopamina i noradrenalina, ali uz to selektivno promovira otpuštanje nosintetiziranog dopamina na presinapsama. Upravo ovo djelovanje bi moglo biti razlog mogućeg boljeg ishoda pri liječenju s amfetaminima (6,9).

Iako su farmakokinetički poluživoti amfetamina i metilfenidata jako različiti, farmakodinamski su pak jako slični (6). Brzo otpuštajući metilfenidat i derivati L- i D-amfetamin pokazuju bihevioralne efekte 30 do 60 minuta nakon ingestije, vrh koncentracije u krvi između 90-150 minute, dokle se klinički učinak može uočiti i do 3 sata nakon samog uzimanje. Brzodjelujući amfetamin ima nešto kasniji početak djelovanja te sami klinički učinak čak do 7 sati nakon ingestije (9). Uz mehanizam brzog otpuštanja, na europskom tržištu postoje i metilfenidat i derivati amfetamina s odgođenim otpuštanjem, kao što su Ritalin SR ili Concerta ER (komercijalni nazivi) u različitim dostupnim dozama (6,9).

Naime, potrebno je naglasiti da je svakom pacijentu potrebno individualno pristupiti, naročito jer se farmakokinetika mijenja kroz život te nije ista u male djece, pubertetu, ranoj, odnosno kasnoj adolescenciji. Uz to ne smijemo zaboraviti na genetsku komponentu koja sigurno ima utjecaja na individualno reagiranje na lijekove (2).

Prilikom uvođenja bilo kojeg lijeka kod djece, posebno psihostimulansa, potrebno je početi s najnižom dozom, te je polagano, ovisno o djelovanju i eventualnim nuspojavama, povećavati do željenom kliničkog učinka. Dubravka Kocijan Hercigonja i sur. (3) preporučuju kod djece iznad 6 godina početi s 0,3-0,7 mg/kg metilfenidata, odnosno 5 mg 1-3 puta na dan, maksimalno do 60 mg/dan, a kod djece već od 3 godine s 0,15-0,5 mg/kg dekstroamfetamina, što znači s 2,5 mg 1-2 puta na dan, maksimalno do 40 mg/dan. Kako bi minimalizirali rebound efekt, preporučuju se tri doze metilfenidata na dan, s tim da zadnja bude upola manja od prve dvije (9). Zbog nešto duljeg djelovanja amfetamina dovoljne su dvije doze na dan. Manje doze su se pokazale kao bolje za poboljšanje kognitivnih stavki, dokle pak veće za bihevioralne simptome ADHD-a (9).

U Hrvatskoj je odobren samo dugodjelujući metilfenidat (Concerta ER) (6), dokle je puno širi spektar lijekova i formulacija odobren u Americi od Američke agencije za hranu u lijekove, kao npr. prva i druga generacija sporo djelujućeg metilfenidata, D- i L-amfetamina.

## Nuspojave

Obzirom da je metilfenidat jedan od najpropisivanijih lijekova za liječenje ADHD-a, svako dugotrajno psihotropno liječenje djeteta izaziva sumnju na moguće štetne neurološke i eventualno psihijatrijske posljedice (14).

Kao najčešće nuspojave psihostimulansa navode se pak mučnina, bolovi u trbuhu, smanjen rast, smanjen apetit, nesаница i poremećaji spavanje, dokle pak nešto rjeđe glavobolja, tikovi, povišeni krvni tlak, tahikardija te izuzetno rijetko iznenadna srčana smrt (6,9).

Kvantitativna analiza longitudinalnih studija od Faraone SV, Biederman J i sur. pokazala je da liječenje psihostimulansima statistički značajno negativno utječe na visinu i težinu. Kvalitativna analiza je pak pokazala da deficit rasta ovisi o dozi lijeka, kako metilfenidata, tako i amfetamina. Sami prestanak terapija može dovesti do normalizacije visine i težine (15). Upravo iz ovog razloga je izuzetno važna redovita kontrola visine i težine kod sve djece s kroničnom terapijom psihostimulansima, kako bi se na vrijeme uočila stagnacija rasta djece.

Nerijetko djeca s ADHD-om imaju ili nesanicu ili pak neku vrstu poremećaja spavanja, te se ne može uvijek pripisati nuspojavama. U manjoj studiji Davidsona F, Rigneya G i Rusaka B i sur. na 50 novo dijagnosticirane još neliječene djece pokazali su da psihostimulansi imaju statistički signifikantno pozitivan utjecaj na djecu koja su prije uzimanje terapije imala nesanicu ili poremećaj spavanja. Uz to se uz osnovne značajke spavanja mogu predvidjeti povećane nuspojave poremećaja spavanja uz liječenje (16).

Rezultati više studija i meta analiza pokazuju da terapijom psihostimulansima može doći do pojave tikova ili do pogoršanja postojećih tik-poremećaja (9,17,18).

Iako rijetko, neka djeca i adolescenti imaju kardiovaskularne nuspojave tijekom liječenja s psihostimulansima. Iz tog razloga je jako važno monitoriranje krvnog tlaka i frekvencije srca prije uvođenja same terapije. Hennissen L, Bakker MJ i sur. su sistematičkim pregledom literature iz 18 kliničkih ispitivanja pokazali statistički signifikantni utjecaj metilfenidata na sistolički tlak, te utjecaj amfetamin na sistolički i dijastolički tlak, kao i na frekvenciju srca (19).

# NESTIMULATIVNI LIJEKOVI ZA LIJEČENJE ADHD-A

## Uvod

Druga novija opcija koja nam stoji na raspolaganju su nestimulativni lijekovi za liječenje ADHD-a. U ovoj skupini lijekova nalaze se amoksetin, bupropion, klonidin i guanfacin.

Nažalost niti jedan od ovih lijekova nije odobren za uporabu u Hrvatskoj.

## Predstavnic

### **Atomoksetin**

Atomoksetin je selektivni NA inhibitor ponovne pohrane noradrenalina koji je odobrena 2002. u Americi od Američke agencije za hranu i lijekove kao lijek za ADHD- Od tada do danas odobrena je skoro u 100 zemalja svijeta (20). U Hrvatskoj je bio odobren do nedavno, ali od 2017. ga ne možemo više naći na našem tržištu (6).

Poluživot ( $T_{1/2}$ ) je oko 4 sata, što znači da se mora uzimati dva puta na dan. Dnevna doza je 0,8-1,2 mg/kg (9), s tim da se uvijek počinje s najnižom dozom te se postepeno titrira, ovisno o djelovanju. Smanjen rast, nesanica, kao i zlouporaba lijeka manja je nego u psihostimulansima, dokle su kardiovaskularne nuspojave izraženije. Zbog povišenog sistoličkog i dijastoličkog tlaka, kao i frekvencije srca je statistički signifikantno povišen rizik za kardiovaskularne komplikacije (19–21). Izuzetno rijetke nuspojave pri liječenju s atomoksetinom su hepatitis i suicidalnost (3,9,20).

Komercijalni naziv lijeka je Strattera.

### **Bupropion**

Bupropion je inhibitor ponovne pohrane dopamina i noradrenalina te predstavlja jedan od obećavajućih lijekova u liječenju ADHD-a kod djece, a i odraslih. Zbog nedostatka dovoljno velikih randomiziranih studija s liječenjem bupropinom djece s ADHD-om su nam podaci o učinkovitosti samog djelovanja za sada izuzetno ograničeni. Ng QX u svom preglednom radu predstavlja obećavajuće informacije o pozitivnom djelovanju bupropiona pri liječenju ADHD-

a kod djece (22). Najčešće nuspojave su agitacija, nesanica, mučnina, osip, opstipacija, povraćanje i tremor (9).

U Hrvatskoj nije odobren, a najpoznatiji komercijalni naziv je Wellbutrin.

### **Klonidin i guanfacin**

Klonidin i guanfacin su selektivni alfa-2 adrenergički agonisti koji se već dva desetljeća koriste za liječenje ADHD-a i tikova, iako su od strane Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) bila odobrena samo za liječenje arterijske hipertenzije. Od prije par godine su dugooptuštajuće forme oba lijeka od FDA odobrena za liječenje ADHD-a kod djece (9). Metaanaliza od 12 randomiziranih kontroliranih studija pokazuje da monoterapija alfa-2 agonistima statistički signifikantno ublažava simptome hiperaktivnosti i smanjenje pažnje kod djece s ADHD-om (23). Zbog ograničenih podataka iz kliničkih studija o učinkovitosti i doziranju lijeka, potrebno je posebno pripaziti na moguće nuspojave, kao što su umor, somnolencija, iritabilnost, hipotenzija, bradikardija te eventualno produljenje QTc-a. Iz tog razloga je je kardiovaskularno monitoriranje potrebno provoditi prije te na tjednoj bazi nakon uvođenja terapije.

# ANTIPSIHOTICI

## Uvod

Antipsihotici ili neuroleptici su skupina lijekova koji se primarno koriste u liječenju psihotičnih poremećaja poput shizofrenije, ali imaju svoju primjenu i u liječenju drugih psihijatrijskih stanja poput autizma, ADHD-a, bipolarnog afektivnog poremećaja (BAP-a) i drugih (6,24). Važno je napomenuti značaj točnog dijagnosticiranja ovakvih poremećaja kako bi mogli primijeniti najbolju dostupnu terapiju i izbjegli postavljanje netočne dijagnoze s obzirom da većina slučajeva s psihotičnim elementima u ovoj dobi ali i kod odraslih ne ispunjava kriterije psihijatrijske bolesti (25). Kada govorimo o primjeni antipsihotika u dječjoj i adolescentnoj dobi još uvijek postoji određena kontroverza, s obzirom na nuspojave te činjenicu da je otežano istraživanje radi etičkih razloga, odnosno vulnerabilnosti skupine o kojoj se radi, stoga većina današnjih spoznaja dolazi iz studija na odrasloj populaciji (3). Unatoč tome, u posljednjim desetljećima došlo je do značajnog porasta primjene antipsihotika u cijelom svijetu pa tako i u Republici Hrvatskoj, upravo u dječjoj i adolescentnoj dobi (6,26). Antipsihotike dijelimo u dvije skupine, prva generacija ili tzv. tipični antipsihotici i druga generacija ili tzv. atipični antipsihotici. Brojne studije uspoređuje ove dvije skupine lijekova, njihove prednosti i nedostatke i potencijalne dugoročne posljedice. Zbog nedostatka istraživanja ne preporučuje se primjena antipsihotika kod djece mlađe od 5 godina, a ukoliko se primjenjuje onda je to „off label“ primjena. Također se kod djece i adolescenata ne preporučuje primjena dugodjelujućih antipsihotika (27).

## Tipični antipsihotici (predstavnici)

Tipični antipsihotici se još nazivaju i prvom generacijom antipsihotika, te djeluju kao antagonisti D2 dopaminskih receptora. Klorpromazin je predstavnik, otkriven 1951 godine te se koristio u liječenju shizofrenije. Dijelimo ih u nekoliko skupina prema biokemijskom sastavu: fenotijazini (klorpromazin, flufenazin, tioridazin), tioksanteni (tiotiksen), dibenzoksazepini (loksapin), dihidroindoli (molindon), butirofenoni (haloperidol, droperidol), difenilbutilpiperidini (pimozid), benzamidi (sulpirid, amisulprid), benzizoksazol (risperidon) (24,28).

Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) je odobrila primjenu sljedećih antipsihotika prve generacije u dječjoj i adolescentnoj dobi za navedene indikacije i dob (9)

### **Klorpromazin**

Indiciran je u terapiji teških poremećaja ponašanja s izrazitom agresijom, eksplozivnim ponašanjem te hiperaktivnosti s pretjeranom motoričkom aktivnošću u dobi od 1-12 godina. Može se davati peroralno ili intramuskularno. S pojavom novijih antipsihotika značajno opada njegova primjena (9).

### **Molindon**

Indiciran je u liječenju rano nastale shizofrenije, te se može davati u dobi od 12 godina na dalje (9).

### **Haloperidol**

Prema FDA-u indiciran je u liječenju shizofrenije, hiperaktivnosti, psihoze i Touretteovog sindroma u dobi od 3 godine na dalje. U usporedbi s nisko potentnim antipsihoticima puno češće uzrokuje ekstrapiramidalne simptome, ali manje sedira. Niže doze od onih koji se primjenjuju u akutnoj psihozi se primjenjuju kod liječenja tikova i poremećaja ponašanja autističnih pacijenata (9).

### **Perfenazin I Tioridazin**

Indicirani u liječenju shizofrenije od 12 godine na dalje (9).

U Republici Hrvatskoj od predstavnika tipičnih antipsihotika indicirana je primjena Haloperidola u dobi od 13-17 godina kod shizofrenije, 6-17 godina kod poremećaja ponašanja I 10-17 godina kod Tourettovog sindroma. (6)

## Atipični antipsihotici (predstavnici)

Atipični antipsihotici se još nazivaju i drugom generacijom antipsihotika, te djeluju kao antagonisti D2 dopaminskih i serotoninskih receptora. Američka agencija za hranu i lijekove je odobrila 12 atipičnih antipsihotika od 2016. godine : risperidon, olanzapin, kvetiapin,

ziprasidon, aripiprazol, paliperidon, asenapin, lurasidon, iloperidon, kariprazin, breksiprazol i klozapin (9)

### **Risperidon**

Prema FDA-u indiciran je u liječenju iritabilnosti kod autistične djece u dobi od 5 godina na dalje, maničnih epizoda BAP-a u dobi od 10 godine na dalje i shizofrenije u dobi od 13 godine na dalje (9).

### **Aripiprazol**

Prema FDA-u indiciran je u liječenju iritabilnosti kod autistične djece u dobi od 6 godina na dalje, maničnih epizoda BAP-a u dobi od 10 godine na dalje i shizofrenije u dobi od 13 godine na dalje (9).

### **Kvetiapin**

Prema FDA-u indiciran je u liječenju maničnih epizoda BAP-a od 10 godine na dalje i shizofrenije u dobi od 13 godine na dalje (9).

### **Olanzapin**

Prema FDA-u indiciran je u liječenju maničnih ali i depresivnih epizoda BAP-a od 10 godine na dalje i shizofrenije u dobi od 13 godine na dalje (9).

### **Paliperidon i Asenapin**

Indicirani su u dobi 10 godina na dalje, Paliperidon za shizofreniju, a Asenapin za manične epizode u bipolarnom poremećaju (4).

U Republici Hrvatskoj od atipičnih antipsihotika indicirana je primjena: Risperidona kratkotrajno kod agresije pri intelektualnim teškoćama od 6. Godine I u poremećajima ponašanja adolescenata, Aripiprazola kod shizofrenije od 15 godine I manične ili mješovite epizode BAP-a od 13. Godine, Paliperidona kod shizofrenije od 15 godine, Klozapina kod refrakterne shizofrenije od 16. godine.

Dodatni lijekovi odobreni od strane Halmeda, ali ne i FDA-a jesu: sulpirid čija je primjena indicirana od 14. godine za liječenje anksioznih I depresivnih poremećaja I shizofrenije i biperiden koji se koristi u liječenju ekstrapiramidalnih nuspojava antipsihotika (1).



## Indikacije za primjenu

### **Shizofrenija u dječjoj dobi**

Najvažnije se pokazalo rano prepoznavanje i liječenje prve psihotične epizode, te se kreće s primjenom antipsihotika odmah, a zatim s drugim nefarmakološkim metodama liječenja, za razliku od većine drugih psihijatrijskih stanja u dječjoj i adolescentnoj dobi gdje je redoslijed obrnut. Lijek izbora je risperidon, predstavnik atipičnih antipsihotika, dok se od predstavnika tipičnih antipsihotika primijenjuje haloperidol u određenim indikacijama. Kod rezistentnih slučajeva se preporučuje primjena klozapina uz praćenje laboratorijskih nalaza jer može uzrokovati kardiovaskularne nuspojave i agranulocitozu. Također se smatra učinkovitijem kontinuirano liječiti pacijente kako bi se prevenirao relaps u odnosu na intermitentno liječenje pri svakoj psihotičnoj epizodi, te ih se nakon prve epizode liječi minimalno 2 godine, a ukoliko je više faza onda 5 godina. Uz farmakološko liječenje, veliku važnost u liječenju imaju psihoterapijske suportivne mjere, bihevioralne terapija, edukacija obitelji, socioterapija i integrirani pristup liječenju (2,6).

### **BAP**

Bipolarni afektivni poremećaj karakteriziran je promjenama raspoloženja odnosno izmjenama epizoda manije, hipomanije, depresije i miješanih simptoma. Sve se češće prepoznaje u dječjoj i adolescentnoj dobi. Najčešći manični simptom u dječjoj dobi je iritabilnost, a kod adolescenata hiperaktivnost. Učestali su i psihijatrijski komorbiditeti. Rana pojava simptoma BAP-a je povezano s težom kliničkom slikom i višim stopama suicida (29). Američka agencija za hranu i lijekove preporučuje liječenje maničnih epizoda kod djece i adolescenata s aripiprazolom, kvetiapiinom, risperidonom, olanzapinom, a depresivnih kombinacijom olanzapina i fluoksetina (9,29). Kirino i suradnici su istraživali primjenu aripiprazola u dječjoj i adolescentnoj dobi za liječenje BAP-a te zaključili da je njegova primjena u ovoj dobi sigurna jer se dobro podnosi, učinkovitost je jednaka kao kod ostalih antipsihotika, a pokazuje nižu stopu nuspojava tipično uočenih kod drugih antipsihotika poput sedacije, povećanja tjelesne težine, hiperprolaktinemije i ekstrapiramidalnih simptoma (30).

Ostale indikacije za liječenje antipsihoticima su autizam, ADHD i delirij.

## Nuspojave

S obzirom na porast propisivanja antipsihotika u dječjoj dobi u posljednjem desetljeću brojna istraživanja su napravljena o efikasnosti ali i nuspojavama. Prednost pri korištenju atipičnih predstavnika nad tipičnima uzrokovano je smanjenjem rizika od određenih nuspojava koje su česte kod tipičnih antipsihotika kao što su ekstrapiramidalni simptomi, ali se ne smiju zanemariti nuspojave koje su česte kod atipičnih antipsihotika poput povećanog rizika debljanju, metaboličkim poremećajima, kardiovaskularnim bolestima i dijabetesu tipa 2. Pri odabiru vrste antipsihotika moraju se uzeti u obzir brojni faktori poput obiteljske anamneze, kliničkog pregleda, psihijatrijske evaluacije, socijalnog funkcioniranja, laboratorijskih nalaza, efikasnost lijeka, tolerancija, farmakokinetika i farmakodinamika, ali najviše na izbor antipsihotika djeluje profil nuspojava (6,24,31).

Nuspojave se mogu kategorizirati prema receptorima koje određeni antipsihotici blokiraju. D2 dopaminske receptore blokiraju antipsihotici prve generacije te je taj učinak asociran s ekstrapiramidalnim simptomima koji se očituju ranom diskinezijom, akatizijom i parkinsonizmima. Liječe se primjenom antikolinergika (biperiden) ili promjenom antipsihotika. Antipsihotici prve generacije također blokiraju H1 histaminske receptore što uzrokuje sedaciju (ovaj učinak je najizraženiji kod Klorpromazina). Blokiranje Alfa adrenergičkih receptora može uzrokovati ortostatsku hipertenziju na početku terapije. Druge nuspojave koje mogu nastati jesu prolaktinemija, galaktoreja, amenoreja, izrazito rijetko leukopenija i trombocitopenija (28). Novija generacija antipsihotika ima prednost u terapiji jer je manja učestalost navedenih nuspojava. Istraživanja su pokazala da je kod primjene atipičnih antipsihotika povećan rizik od porasta tjelesne mase kod odraslih, ali su djeca osjetljivija na metaboličke abnormalnosti i sklonija debljanju od odraslih (24). Uz navedeni rizik od porasta tjelesne mase poznato je da antipsihotici utječu na metabolizam glukoze, krvni tlak, razinu triglicerida i kolesterola što sve dovodi do metaboličkog sindroma koji u konačnici povećava rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti i šećerne bolesti tipa 2. Iz tog razloga se danas kod uvođenja u terapiju svakom pacijentu uzme osobna i obiteljska anamneza, odredi tjelesna težina i visina, koncentracija glukoze i lipida u krvi, omjer struka te krvni tlak (28,32). Krause i suradnici su napravili meta analizu 28 randomiziranih kliničkih ispitivanja objavljenih između 1967. i 2017. godine koja su uspoređivala efikasnost antipsihotika promatrajući prvenstveno poboljšanje simptoma, ali i nuspojave, socijalno funkcioniranje, kvalitetu života i odgovor na liječenje. Ova meta analiza je sveukupno uključila 3003 pacijenata srednje dobi 14.41 godina, dok ih je 58% bilo muškog

spola. Gotovo svi antipsihotici su se pokazali učinkovitijima od placeba, osim ziprasidona koji nije pokazao efikasnost. Klozapin se pokazao najučinkovitijim od svih drugih analiziranih antipsihotika. Kada su se gledale nuspojave, najmanji rizik od debljanja su pokazali molindon, lurasidon i ziprasidon, dok su najveći rizik od debljanja pokazali klozapin, kvetiapin i olanzapin. Većina antipsihotika je pokazala određenu razinu sedacije. Risperidon, haloperidol, paliperidon i olanzapin su bili u najvišoj mjeri asocirani s hiperprolaktinemijom (33).

Od svih navedenih nuspojava najopasnije i najhitnije stanje je neuroleptički maligni sindrom koji rijetko nastaje kao posljedica primjene antipsihotika u dječjoj dobi. Karakteriziran je trijasom simptoma: hiperpireksijom, muskularnom rigidnosti i poremećenim psihičkim stanjem. Postoji mogućnost multisistemskog zatajenja i smrtnog ishoda, stoga se liječenje provodi najčešće na pedijatrijskim odjelima intenzivne skrbi. ((6,34))

## Dugodjelujući antipsihotici

Dugodjelujući antipsihotici su formulacija antipsihotika koja se često koristi u liječenju odraslih pacijenata koji boluju prvenstveno od shizofrenije ali i drugih psihijatrijskih bolesti kako bi se poboljšao terapijski odgovor i krajnji ishod liječenja kod nesuradljivih pacijenata. Primjenjuju se u obliku intramuskularne injekcije svakih 2 tjedna do nekoliko mjeseci (35). Prema smjernicama za liječenje shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja u Hrvatskoj u dugodjelujućem obliku se primjenjuju: Aripriprazol, Flufenazin, Haloperidol, Olanzapin, Paliperidon, Risperidon i Zuklopentiksol (36).

Dok se kod odraslih učestalo primjenjuju dugodjelujući antipsihotici, kod djece i adolescenata se još uvijek ne preporučuje rutinska primjena. Ukoliko se u terapijskom planu odluči na ovu vrstu terapije, to je „off label“ primjena (6). Prema sveobuhvatnom istraživanju Lytle i suradnika koje je obuhvatilo objavljena izvješća na temu dugodjelujućih antipsihotika primijenjenih kod pacijenata mlađih od 18 godina između 1971. i 2015. godine zaključili su da je podnošljivost, sigurnost i djelotvornost dugodjelujućih antipsihotika slična kao i kod peroralnih antipsihotika. Najčešće zabilježene nuspojave jesu ekstrapiramidalni simptomi, pojačani apetit, sedacija, debljanje, povišene razine prolaktina i galaktoreja. Međutim, analizom literature primijetili su jednu prednost pred peroralnom terapijom, a to je bolji rezultat u liječenju problematičnih slučajeva koji nisu skloni uzimanju peroralne terapije i posljedično tome su loše regulirani. Ove spoznaje se poklapaju s indikacijom postavljenom od strane

Američke Akademije za dječju i adolescentnu psihijatriju za primjenu dugodjelujućih antipsihotika kod adolescenata s shizofrenijom i kroničnim simptomima koji se ne pridržavaju propisanog liječenja (27). Radi nedostatka istraživanja na ovu temu, u Republici Hrvatskoj, kao i u ostatku Europe se ne preporučuje primjena dugodjelujućih antipsihotika u djece i adolescenata.

# ANTIDEPRESIVI

## Uvod

Antidepresivi su raznolika skupina lijekova koji su se u odraslih pokazali učinkovitim u liječenju ne samo depresije, već i raznih drugih poremećaja kao što su opsesivno kompulzivni poremećaj (OKP), anksiozni poremećaji te posttraumatski stresni poremećaj (PTSP). Međutim, podaci o učinkovitosti i sigurnosti primjene ove skupine lijekova u djece i adolescenata i dalje su nejasni. Najveća zabrinutost korištenju antidepresiva je primijećeno povećanje suicidalnosti kod pacijenata liječenim antidepresivima. Ipak, neliječeni depresivni poremećaj sa sobom također nosi veliki rizik od suicida stoga mnoge studije i metanalize, predlažu da prednosti uporabe antidepresiva kod djece i adolescenata nadilaze potencijalne rizike. Unatoč prednostima antidepresivne farmakoterapije, nakon početka terapije antidepresivima u djece i adolescenata preporučaju se česte kontrole i nadziranje suicidalnih misli i intencija. (4,6,9,37)

## Podjela i predstavnici

Antidepresive možemo klasificirati na temelju njihovog: 1) mehanizma djelovanja (selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), neselektivni inhibitori ponovne pohrane monoamina i inhibitori monoamino oksidaze tipa A), zatim 2) kemijske strukture (triciklički amini (TCA)) te 3) ostale, nove antidepresive (bupropion, trazodon, mirtazapin i dr.).

### **Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS, SSRI)**

U monoaminskoj hipotezi o depresiji, serotonin i njegov manjak smatraju se uzrokom depresije te shodno tome, inhibicija ponovne pohrane serotonina povećava koncentraciju serotonina u aksonskoj pukotini i blagotvorno utječe na simptome depresije. Za razliku od drugih skupina antidepresiva, SSRI imaju mali utjecaj na druge neurotransmitere poput dopamina i noradrenalina. Posljedično, SSRI imaju manje nuspojava od inhibitora monoamin oksidaze i tricikličkih antidepresiva zbog ograničenog djelovanja na adrenergičke, kolinergičke i histaminergičke receptore (38).

Od ovih lijekova, na tržištu su trenutno dostupni fluoksetin, sertralin, paroksetin, fluvoksamin, citalopram i escitalopram. Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) odobrila je samo dva lijeka, fluoksetin i escitalopram, za liječenje depresije u djece i adolescenata. Fluoksetin je odobren za korištenje u pacijenata starijih od 8 godina, a escitalopram u starijih od 12 godina (39). Najznačajniji predstavnik ove skupine je fluoksetin kao lijek prvog izbora u liječenju depresije u djece i adolescenata. Taj lijek ima najduže vrijeme eliminacije te s time nosi najniži rizik od suicidalnosti, a i skraćuje vrijeme odgode početka djelovanja antidepresiva. Liječenje ovom skupinom lijekova u djece počinje s najnižom dozom koja se postupno povećava. Istraživanje Hetrick et al. iz 2012. godine pokazalo je samo umjerenu učinkovitost antidepresiva u liječenju depresije u toj skupini pacijenata, a pojavila se zabrinutost zbog povećanja suicidalnosti kod pacijenata na istraživanim antidepresivima u usporedbi s placebo. Ipak, neliječeni depresivni poremećaj sa sobom također nosi veliki rizik od suicida te s toga ovo istraživanje, a i mnoge druge studije i metanalize, predlažu fluoksetin, selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina (SIPPS), kao lijek prvog izbora u liječenju depresivnog poremećaja u djece i adolescenata (4,6,9,37,40).

Najveću učinkovitost u liječenju umjerenog do teškog depresivnog poremećaja u pedijatrijskih pacijenata pokazala je kombinacija fluoksetina i kognitivno bihevioralne terapije (KBT) ili monoterapija fluoksetinom, dok KBT sama nije imala veću učinkovitost od placeba (6,37,41).

Što se tiče ostalih poremećaja, AACD preporuča kombinacijsko liječenje SSRI i kognitivno bihevioralne terapije za djecu i adolescente od 6 do 18 godina oboljele od socijalne anksioznosti, generaliziranog anksioznog poremećaja, separacijske anksioznosti te paničnog poremećaja (42).

SIPPS su se pokazali učinkoviti u liječenju OKP-a u djece i adolescenata, s tim da se kombinacija s KBT-om pokazala učinkovitijom od monoterapije. Podaci o učinkovitosti primjene antidepresiva u liječenju kompulzija u djece oboljele od poremećaja autističnog spektra razlikuju se od autora do autora sa nejasnim zaključcima (9).

Dok je pozitivan utjecaj SSRI kao skupine nepobitan, razlika među pojedinim predstavnicima skupine ostaje nejasna, primarno zbog malog broja randomiziranih studija i malog broja ispitanika na kojem su provedene. Tako odabir pojedinog lijeka diktira primarno farmakodinamika i farmakokinetika, podnošljivost te cijena (40).

### **Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI):**

Selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina karakterizira miješana inhibicija pohrane serotonina i noradrenalina iz sinaptičke pukotine. Venlafaksin također blago inhibira ponovnu pohranu dopamina (43). Ovi lijekovi su venlafaksin, duloksetin, milnacipran te trazodon.

Duloksetin je trenutno jedini predstavnik skupine odobren za liječenje anksioznih poremećaja, točnije, generaliziranog anksioznog poremećaja u djece i adolescenata 7-17g (42). Međutim neke kliničke studije nisu pokazale superiornost duloksetina nad placeboom u liječenju depresije u djece i adolescenata. Iako dokazano efikasna terapijska opcija u liječenju depresivnih poremećaja u odraslih, venlafaksin nije pokazao učinak u liječenju depresije u djece i adolescenata (44).

### **Triciklički antidepresivi (TCA)**

Triciklički antidepresivi djeluju na približno pet različitih neurotransmiterskih putova. Inhibicija ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina iz sinaptičke pukotine je najvjerojatnije zaslužna za njihov antidepresivni učinak (45). Varijacije raznih kemijskih struktura lijekova unutar skupine doprinose količini nuspojava i njihovoj raznolikosti unutar skupine (46). Ovi lijekovi uključuju amitriptilin, imipramin, klomipramin i dezipramin.

Istraživanja su pokazala da je ova skupina lijekova neučinkovita u liječenju depresije u djece, osobito u onih predpubertetske dobi (9,47). Paralelna usporedba klomipramina s fluoksetinom pokazala je da je fluoksetin bolja opcija (48). Lošija sigurnost i gore nuspojave tricikličkih antidepresiva u odnosu na SIPPS-e rezultiralo je relativno rijetkom upotrebom u liječenju anksioznih i depresivnih poremećaja djece i adolescenata.

TCA još uvijek imaju ulogu u liječenju ADHD-a i OKP-a u djece koja su se pokazala otporna na druge linije liječenja.

### **Ostali antidepresivi**

Od ove skupine lijekova treba izdvojiti mirtazapin, antagonist alfa-2 receptora. U odraslih se prepisuje u liječenju anksiozne depresije sa nesanicom, a u pedijatrijskoj populaciji njegova je primjena slabo istražena (9).

# Nuspojave

## **SIPPS**

Djeca i adolescenti generalno dobro podnose liječenje. Većina nuspojava nastupa tokom prvih tjedana liječenja te uključuje suhoću usta, mučninu, proljev, žgaravicu, glavobolju, nesvjesticu, vividne snove, primjene apetita i tjelesne težine, umor, razdražljivost, tremor, bruksizam (42). te bihevioralna aktivacija koja uključuje motoričku nemir, nesanicu te impulzivno i agresivno ponašanje. Bihevioralna aktivacija pokušava se izbjeći sa niskodoznim početkom primjene lijeka te postupnim povećavanjem doze (9).

Najkontroverznija nuspojava SIPPS-a u pedijatrijskoj populaciji je pojava suicidalnosti. 2004. godine čak je izdana i preporuka FDA o opasnostima antidepresiva koji mogu potaknuti autoagresivnost i samom time suicidalnost. Međutim, brojne nove studije su potvrdile da uspješnost liječenja antidepresivima nadmašuje rizik suicidalnosti. Također, istraživanja su pokazala da ne dolazi i do povećane pojave izvršenih suicida (3,4,37,39,49). Usprkos niskom riziku, monitoriranje suicidalnog ponašanja se preporuča tokom prvih mjeseci liječenja i nakon prilagodba doze (3,4,6,9,42).

## **TCA**

Triciklici su skupina lijekova čije su nuspojave uglavnom vezane uz njihov antikolinergički učinak. To uključuje sedaciju, vrtoglavicu, suha usta, pojačano znojenje, dobivanje na težini, urinarnu retenciju, agitaciju i tremor. Također, TCA utječu na produženje QT intervala ovisno o dozi te također snižavaju prag za epileptičke napadaje. Da bi se to izbjeglo, potrebna je velika kontrola doze lijeka te mogućih interakcija sa drugim lijekovima (9,42,47).



# STABILIZATORI RASPOLOŽENJA

## Uvod

Stabilizatori raspoloženja tvore kemijski vrlo raznoliku skupinu lijekova koji se koriste u liječenju akutne manije i kao terapija održavanja bipolarnog afektivnog poremećaja (BAP). Glavni predstavnik ove skupine je litij, jedini stabilizator raspoloženja koji je odobren od Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) za terapiju akutne manije i terapiju održavanja BAP-a u mlađoj populaciji (stariji od 12 godina). Uz terapiju BAP-a, stabilizatori raspoloženja u pedijatrijskoj se populaciji često koriste i za kontrolu agresivnog ponašanja i jake emocionalne nestabilnosti (9).

Uz litij, stabilizatori raspoloženja su i valproat, karbamazepin, lamotrigin, okskarbazepin i topiramat. Također, istraživanja su pokazala da je nekolicina atipičnih antipsihotika učinkovita u tretmanu manije, miješanih epizoda i u terapiji održavanja BAP-a. Štoviše, pokazalo se da je risperidon učinkovitiji u terapiji tih stanja od litija i valproata, ali studije navode i da je pedijatrijska populacija osjetljivija na negativne učinke antipsihotika te preporučaju oprez u prepisivanju te česte opservacije (50,51). Kao rezultat tih istraživanja, stabilizatori raspoloženja uglavnom se koriste u kombiniranoj terapiji sa atipičnim antipsihoticima za akutnu maniju, miješane epizode ili kao terapija održavanja BAP-a.

## Predstavnici

### **Litij**

Čini se da je glavni mehanizam djelovanja litija inhibicija signalnih puteva fosfatidilinozitola i protein kinaze C (9). Prvo istraživanje o učinku litija u usporedbi s placebom u djece i adolescenata sa raznim dijagnozama bipolarnog poremećaja proveli su Geller i sur. 1998. godine. Iako se litij povezo sa poboljšanjem općenitog funkcioniranja tih pacijenata, nije bilo razlike u učinku na simptome manije i depresije u usporedbi sa placebom (52). Od kako su ranije spomenute studije (50,51) dokazale da je risperidon učinkovitiji od litija za liječenje manije u pedijatrijskih pacijenata, atipični antipsihotici su prva linija liječenja tih pacijenata, a litij se koristi u kombinaciji s njima. Litij se također može prepisati za simptome psihomotornog

nemira, agresije i autoagresije u pedijatrijskih pacijenata koji su otporni na druge metode liječenja (2). Zbog njegove toksičnosti i uskog terapijskog indeksa potrebne su česte opservacije pacijenata na ovom lijeku.

### **Valproat**

Indikacije za primjenu valproata su poremećaji ponašanja, impulzivna agresija i eksplozivni poremećaji ponašanja. Manje je dokaza o učinkovitosti primjene ovog lijeka kao monoterapije u djece i adolescenata sa akutnom manijom ili dijagnozom BAP-a, ali u kombinaciji sa atipičnim antipsihoticima odgovor na terapiju je do 80% (9).

### **Karbamazepin**

Karbamazepin je antikonvulziv, u odraslih korišten za razne neurološke i psihijatrijske indikacije. U djece i adolescenata nekolicina studija proučavaju njegov učinak na BAP, agresiju i ADHD otporan na terapiju. Studija Weisler i sur. iz 2006. godine potvrdila je da su kapsule karbamazepina sa produženim otpuštanjem učinkovita terapija akutne manije i miješanih epizoda u pedijatrijskih pacijenata sa BAP tip 1 (53). Ipak, zbog manjka istraživanja, a i interakcija karbamazepina sa drugim lijekovima i njegovih brojnih nuspojava, taj lijek smatra se stabilizatorom raspoloženja treće linije u djece i adolescenata. Koristan je tek kao alternativa liječenju u pacijenata koji imaju teške nuspojave na litiju, valproatu ili atipičnim antipsihoticima.

### **Lamotrigin, topiramat i gabapentin**

Ovi stabilizatori raspoloženja ne preporučaju se kao terapija u djece i adolescenata zbog niske učinkovitosti i jakih nuspojava. Gabapentin, lijek koji se vrlo dobro podnosi u odraslih, u djece izaziva agresivno ponašanje i pogoršanje hiperaktivnosti (9).

# Nuspojave

## **Litij**

Česte nuspojave litija su umor, mučnina, proljev, bolovi u trbuhu, tremor, ataksija i dobivanje na težini. Rizik od glomerularnog oštećenja s dugotrajnim uzimanjem litija je minimalan, ali polidipsija i poliurija česte su pojave zbog litijevog utjecaja na tubularnu reapsorpciju. Litij može biti toksičan čak i u normalnim serumskim razinama. Simptomi toksičnosti uključuju mučninu, proljev, teškoće s koncentracijom i mišićnu slabost. Toksičnost može biti potaknuta dehidracijom, tako da je vrlo važna edukacija djece i njihovih roditelja o dovoljnom unosu tekućine.

## **Valproat**

Nuspojave valproata također su uglavnom gastrointestinalne prirode, a mogu još uključivati i pojačanje apetita, dobivanje na težini, vrtoglavicu i kognitivno zatupljivanje. Valproat je također teratogen pa je u adolescentica prije propisivanja tog lijeka potreban negativan test na trudnoću i početak pouzdane kontracepcijske metode.

## **Karbamazepin**

Karbamazepin od nuspojava može uzrokovati sedaciju, gastrointestinalne probleme i osip. Leukopenija je također česta pojava, ali rijetko progredira u agranulocitozu (9).

# ANKSIOLITICI

## Uvod

Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) nema odobren niti jedan anksiolitik za liječenje anksioznih poremećaja (osim OKP-a) u djece i adolescenata. U toj populaciji savjetuje se primjena kombinirane terapije SIPPS-a i KBT-a (kognitivno bihevioralne terapije) za liječenje anksioznih poremećaja. Uloga benzodiazepina u liječenju anksioznih poremećaja djece i adolescenata je ograničena.

Ipak, od anksiolitika mogu se primijeniti benzodiazepini, najčešće u akutnim, hitnim stanjima. Savjetuje se da njihova primjena bude kratkotrajna i samo kao dodatak drugim vrstama lijekova i psihoterapiji zbog mogućeg razvoja tolerancije (6).

## Benzodiazepini

### **Mehanizam djelovanja**

Benzodiazepini su pozitivni alosterički modulatori receptora za gama amino butiričnu kiselinu (GABA-A). GABA-A je najučestaliji receptor za neurotransmitere u središnjem živčanom sustavu, pogotovo u korteksu i limbičkom sustavu. GABA je intrinzički inhibitorna molekula te interakcija GABA-e s receptorom smanjuje ekscitabilnost neurona (54).

### **Predstavnici**

Begovac i suradnici kao moguće predstavnike spominju alprazolam, bromazepam, lorazepam, oksazepam, klonazepam i diazepam (6).

Efikasnost benzodiazepina- alprazolama i klonazepama, u pedijatrijskoj populacije evaluirana je u 2 randomizirana klinička ispitivanja. U djece s generaliziranim anksioznim poremećajem, dobi od 8-17 godina (srednja dob: 12.6 godina, N=30), nije uočena statistički značajna razlika u kliničkim ishodima u pacijenata liječenih alprazolamom u odnosu na kontrolnu skupinu (55). Također, klonazepam u djece u dobi 7-13 godina (N=15) s dijagnozom socijalne fobije nije pokazao statistički značajnu prednost u odnosu na placebo (56). Važno je napomenuti da, iako metodološki ispravne i informativne, obje su studije provedene na izuzetno malom uzorku te su daljnja istraživanja na većoj populaciji od interesa prije donošenja konačnih zaključaka.

## Nebenzodiazepinski anksiolitici

Nebenzodiazepinski anksiolitik buspiron svoje djelovanje primarno ostvaruje kao snažan parcijalni agonist za serotononski 5HT<sub>1a</sub> receptor. Kauzalni odnos između parcijalnog agonizma na 5HT<sub>1a</sub> i kliničke anksiolize je nejasan (57). Buspiron je odobren za liječenje generaliziranog anksioznog poremećaja u odraslih. Prikazi slučajeva i anegdotalna razina dokaza sugerira potencijalnu efikasnost buspirona u djece i adolescenata oboljelih od anksioznih poremećaja (58–60). Kako bi adekvatno odgovorili na ovu kliničku dvojbu, Strawn et al. evaluirali su rezultate neobjavljenih kliničkih studija. Iako dobro toleriran, buspiron nije pokazao značajnu kliničku korist u odnosu na placebo (61).

## LIJEKOVI ZA LIJEČENJE ENUREZE

Enureza se dijeli na primarnu i sekundarnu, te na dnevnu i noćnu. Važno je naglasiti da se dijagnoza ne postavlja prije 5. godine života, te da je važno isključiti druge moguće uzroke. Primarna enureza podrazumijeva da dijete nikada nije postiglo kontinenciju, a sekundarna da je postiglo i bilo kontinentno barem 1 godinu, zatim ponovno inkontinentno. Liječi se primarno psihoterapijski, ali je sve učestalija primjena farmakoterapije. Psihoterapija je kod primarne efektivna u 20% slučajeva, a kod sekundarne je efektivnija, pogotovo kada je riječ o traumatskom događaju koji je prethodio enurezi. Lijekovi koji su odobreni u Hrvatskoj prema Halmedu jesu dezmopresin i amitriptilin (6,9). Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) je odobrila za ovu indikaciju dezmopresin i imipramin (62).

### Predstavnic

#### **Dezmopresin**

Ovo je prvi lijek izbora u liječenju enureze i analog je antidiuretskom hormonu (ADH) koji djeluje na principu smanjenja proizvodnje urina. Na tržištu postoji u dva oblika, peroralno i sublingvalno. Postoji i nazalni sprej ali je njegova uporaba ukinuta radi visokog rizika od razvoja hiponatrijemije i posljedičnih epileptičnih napadaja (62,63). Lottmann i suradnici su napravili randomiziranu studiju koja je usporedila primjenu dezmopresina peroralno u obliku tableta i u sublingvalnom obliku. U istraživanje su uključili 221 pacijenta u dobi između 5 i 15 godina koji su već uzimali dezmopresin peroralno koje su randomizirali 1:1. Davali su polovici sublingvalnu formulaciju, a drugoj polovici nastavili s peroralnom terapijom, te kasnije proveli upitnik o preferencijama. Zaključili su da je efikasnost podjednaka, ali su pacijenti većinom (56% njih) preferirali sublingvalnu formulaciju nad peroralnim tabletama i to je bilo značajnije statistički kod djece mlađe od 12 godina (64). Dezmopresin se dobro tolerira i relativno je siguran. Rijetka nuspojava je hiponatrijemija i posljedični epileptični napadaji, čiji se rizik može smanjiti ukoliko se slijede preporuke ICCS-a pri čemu se preporuča smanjenje unosa tekućine na do 200ml najkasnije do sat vremena prije spavanja i bez unosa tekućine sve do jutra.

### **Amitriptilin**

Predstavnik je tricikličkih antidepresiva registriran u Republici Hrvatskoj za liječenje enureze. Djeluje na principu antikolinergičkog učinka, na temelju kojega proizlaze najčešće nuspojave poput suhoće usta, gastrointestinalnih simptoma i promjena u ponašanju. Rijede, ali teže nuspojave su aritmije, a u najgorem slučaju smrtni ishod (65).

### **Imipiramin**

Predstavnik je tricikličkih antidepresiva registriran od strane Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) za liječenje enureze. Imipiramin se od šezdesetih godina koristio u liječenju noćne enureze, ali je s pojavom dezmopresina smanjeno njegovo istraživanje i propisivanje. Neke studije predlažu da bi se uzrok smanjene efikasnosti mogao naći u subdoziranju, jer su početne doze niže a većina pacijenata reagira na nešto više doze (65).

## ZAKLJUČAK

Psihofarmakološko liječenje djece i adolescenata je kompleksno područje koje zahtjeva opsežno znanje faza razvoja djeteta u neurološkom i farmakodinamičkom i farmakokinetičkom smislu kao i psihološke karakteristike svake faze razvoja koju moraju obavljati psihijatri subspecijalizirani za liječenje djece i adolescenata.

Psihofarmaci za liječenje djece i adolescenata su malobrojniji i nedovoljno istraženi u odnosu na dostupnu psihofarmakologiju za odraslu populaciju. Iako je sve više istraživanja koja potvrđuju učinkovitost raznih skupina psihofarmaka, još uvijek nema dovoljno dostupnih opcija lijekova pa je bitno velik dio primjene lijekova „off label“.

Psihofarmakološko liječenje nikad nije prva opcija liječenja u dječjoj i adolescentnoj psihijatriji osim u iznimno hitnim slučajevima i uvijek se kombinira sa drugim terapijskim oblicima liječenja.



## ZAHVALE

Zahvaljujem svojim roditeljima, Andreji i Vladimiru, sestri Maji i bakama i djedu na kontinuiranoj podršci tijekom studija. Također, svojim prijateljima Sonji, Mireli, Antei, Dominiku i Josipu zahvaljujem što su uvijek motivacija i podrška.

Posebno zahvaljujem mentorici izv. prof. dr. sc. Zorani Kušević na stripljenju, savjetima i podršci tokom krizinih situacija pri pisanju ovog rada.

## LITERATURA

1. Begovac I, Greguraš S. Uvodni aspekti psihofarmakoterapije u dječjoj i adolescentnoj dobi. In: Dječja i adolescentna psihijatrija. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu Medicinski fakultet; 2021. p. 985–95.
2. Bujas Petković Z. Psihofarmakoterapija u neuropedijatriji. *Paediatrica Croatica*. 2006;50.
3. Kocijan Hercigonja D, Kozarić Kovačić D, Hercigonja V. Psihofarmakoterapija kod djece i adolescenata. *Medicus Vol 11, No 2*. 2002;259–62.
4. Kušević Z. Primjena antidepressiva u dječjoj i adolescentnoj dobi. In: *Antidepressivi u kliničkoj praksi*. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
5. Kepple A, Madaan V. AMERICAN ACADEMY OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY Ethics and Pediatric Psychopharmacology Sponsored by AACAP Ethics Committee [Internet]. Available from: [https://staff.aacap.org/App\\_Themes/AACAP/docs/member\\_resources/ethics/in\\_workplace/Kepple\\_Madaan\\_Ethics\\_and\\_Pediatric\\_Psychopharmacology.pdf](https://staff.aacap.org/App_Themes/AACAP/docs/member_resources/ethics/in_workplace/Kepple_Madaan_Ethics_and_Pediatric_Psychopharmacology.pdf)
6. Mihaljević-Peleš A, Šagud M, Kušević Z. Specifični aspekti psihofarmakoterapije u dječjoj i adolescentnoj dobi. In: Begovac I, editor. *Dječja i adolescentna psihijatrija*. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu Medicinski fakultet; 2021. p. 995–1010.
7. Braüner JV, Johansen LM, Roesbjerg T, Pagsberg AK. Off-Label Prescription of Psychopharmacological Drugs in Child and Adolescent Psychiatry. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2016 Oct;36(5).
8. Paediatric medicines: Overview | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2021 Sep 22]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/paediatric-medicines-overview#action-plan-for%20supporting-development-of-medicines-for-children-section>
9. Andrés Martin E, Riva Ariella Ritvo Professor M, Bloch MH, Associate Professor M, Volkmar FR, Harris Professor of Child Psychiatry IB. *Lewis's child and adolescent psychiatry : a comprehensive textbook*. 5th ed. Martin A, Volkmar FR, Bloch M (Michael H, editors. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018.
10. van den Anker J, Reed MD, Allegaert K, Kearns GL. Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2018 Oct;58.
11. Lim SY, Pettit RS. Pharmacokinetic considerations in pediatric pharmacotherapy. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2019 Sep 16;76(19).
12. Cortese S, Adamo N, del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2018 Sep;5(9).

13. Zuvekas SH, Vitiello B. Stimulant Medication Use in Children: A 12-Year Perspective. *American Journal of Psychiatry*. 2012 Feb;169(2).
14. Krinzinger H, Hall CL, Groom MJ, Ansari MT, Banaschewski T, Buitelaar JK, et al. Neurological and psychiatric adverse effects of long-term methylphenidate treatment in ADHD: A map of the current evidence. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2019 Dec 1;107:945–68.
15. Faraone S v., Biederman J, Morley CP, Spencer TJ. Effect of Stimulants on Height and Weight: A Review of the Literature. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2008 Sep;47(9).
16. Davidson F, Rigney G, Rusak B, Chambers C, Rajda M, Corkum P. Sleep Variables as Predictors of Treatment Effectiveness and Side Effects of Stimulant Medication in Newly Diagnosed Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2021 Jan;42(1).
17. LAW SF, SCHACHAR RJ. Do Typical Clinical Doses of Methylphenidate Cause Tics in Children Treated for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder? *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1999 Aug;38(8).
18. Varley CK, Vincent J, Varley P, Calderon R. Emergence of tics in children with attention deficit hyperactivity disorder treated with stimulant medications. *Comprehensive Psychiatry*. 2001 May;42(3).
19. Hennissen L, Bakker MJ, Banaschewski T, Carucci S, Coghill D, Danckaerts M, et al. Cardiovascular Effects of Stimulant and Non-Stimulant Medication for Children and Adolescents with ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials of Methylphenidate, Amphetamines and Atomoxetine. *CNS Drugs*. 2017 Mar 24;31(3).
20. Reed VA, Buitelaar JK, Anand E, Day KA, Treuer T, Upadhyaya HP, et al. The Safety of Atomoxetine for the Treatment of Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Comprehensive Review of Over a Decade of Research. *CNS Drugs*. 2016 Jul 11;30(7).
21. Liang EF, Lim SZ, Tam WW, Ho CS, Zhang MW, McIntyre RS, et al. The Effect of Methylphenidate and Atomoxetine on Heart Rate and Systolic Blood Pressure in Young People and Adults with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018 Aug 20;15(8).
22. Ng QX. A Systematic Review of the Use of Bupropion for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2017 Mar;27(2).
23. Hirota T, Schwartz S, Correll CU. Alpha-2 Agonists for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Youth: A Systematic Review and Meta-Analysis of Monotherapy and Add-On Trials to Stimulant Therapy. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2014 Feb;53(2).

24. Almandil NB, Wong ICK. Review on the current use of antipsychotic drugs in children and adolescents. *Archives of Disease in Childhood - Education and Practice*. 2011 Sep 7;96(5).
25. McClellan J. Psychosis in Children and Adolescents. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2018 May;57(5).
26. McConville BJ, Sorter MT. Treatment challenges and safety considerations for antipsychotic use in children and adolescents with psychoses. *J Clin Psychiatry*. 2004 Apr 24;65 Suppl 6:9–20.
27. Lytle S, McVoy M, Sajatovic M. Long-Acting Injectable Antipsychotics in Children and Adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2017 Feb;27(1).
28. Chokhawala K, Stevens L. *Antipsychotic Medications*. 2021.
29. Cichoń L, Janas-Kozik M, Siwiec A, Rybakowski J. Clinical picture and treatment of bipolar affective disorder in children and adolescents. *Psychiatria Polska*. 2020 Mar 29;54(1).
30. Kirino E. Profile of aripiprazole in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*. 2014 Nov;
31. Ayub S, Ramtekkar UP, Reiersen AM. Use of Antipsychotic Drugs for Psychotic Disorders in Children. *Current Treatment Options in Psychiatry*. 2018 Mar 27;5(1).
32. Dayabandara M, Hanwella R, Ratnatunga S, Seneviratne S, Suraweera C, de Silva V. Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2017 Aug;Volume 13.
33. Krause M, Zhu Y, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Chaimani A, et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: A network meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*. 2018 Jun;28(6).
34. Berman BD. Neuroleptic Malignant Syndrome. *The Neurohospitalist*. 2011 Jan 1;1(1).
35. Park EJ, Amatya S, Kim MS, Park JH, Seol E, Lee H, et al. Long-acting injectable formulations of antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. *Archives of Pharmacal Research*. 2013 Jun 1;36(6).
36. Ostojić D, Silić A, Šagud M, Savić A, Karlović D, Rojnić Kuzman M, et al. HRVATSKE SMJERNICE ZA LIJEČENJE SHIZOFRENIJE I DRUGIH PSIHOTIČNIH POREMEĆAJA. Zagreb; 2019 Nov.
37. Zhou X, Teng T, Zhang Y, del Giovane C, Furukawa TA, Weisz JR, et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants, psychotherapies, and their combination for acute treatment of children and adolescents with depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2020 Jul;7(7).
38. Chu A, Wadhwa R. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing ; 2021 [cited 2021 Sep 23]. p. 103–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32119293/>

39. Selph SS, McDonagh MS. Depression in Children and Adolescents: Evaluation and Treatment. *Am Fam Physician* [Internet]. 2019 Nov 16 [cited 2021 Sep 23];100(10):609–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31730312/>
40. Hetrick SE, McKenzie JE, Cox GR, Simmons MB, Merry SN. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012 Nov 14;2021(9).
41. Glass RM. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *The Journal of Pediatrics* [Internet]. 2005 Jan 18;146(1):145. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347604009709>
42. Walter HJ, Bukstein OG, Abright AR, Keable H, Ramtekkar U, Ripperger-Suhler J, et al. Clinical Practice Guideline for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Anxiety Disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2020 Oct;59(10).
43. Lambert O, Bourin M. SNRIs: mechanism of action and clinical features. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2002 Nov 10;2(6).
44. Emslie GJ, Prakash A, Zhang Q, Pangallo BA, Bangs ME, March JS. A Double-Blind Efficacy and Safety Study of Duloxetine Fixed Doses in Children and Adolescents with Major Depressive Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2014 May;24(4).
45. Moraczewski J, Aedma KK. Tricyclic Antidepressants. 2021.
46. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, et al. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry*. 2011 Sep 27;44(06).
47. Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Henry DA. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. In: Hazell P, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2002.
48. da Costa CZG, de Morais RMCB, Zanetta DMT, Turkiewicz G, Neto FL, Morikawa M, et al. Comparison Among Clomipramine, Fluoxetine, and Placebo for the Treatment of Anxiety Disorders in Children and Adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2013 Dec;23(10).
49. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, Barbe RP, Birmaher B, Pincus HA, et al. Clinical Response and Risk for Reported Suicidal Ideation and Suicide Attempts in Pediatric Antidepressant Treatment. *JAMA*. 2007 Apr 18;297(15).
50. Geller B. A Randomized Controlled Trial of Risperidone, Lithium, or Divalproex Sodium for Initial Treatment of Bipolar I Disorder, Manic or Mixed Phase, in Children and Adolescents. *Archives of General Psychiatry*. 2012 May 1;69(5).

51. Kowatch RA, Scheffer RE, Monroe E, Delgado S, Altaye M, Lagory D. Placebo-Controlled Trial of Valproic Acid Versus Risperidone in Children 3–7 Years of Age with Bipolar I Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2015 May;25(4).
52. GELLER B, COOPER TB, SUN K, ZIMERMAN B, FRAZIER J, WILLIAMS M, et al. Double-Blind and Placebo-Controlled Study of Lithium for Adolescent Bipolar Disorders With Secondary Substance Dependency. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1998 Feb;37(2).
53. Weisler RH, Hirschfeld R, Cutler AJ, Gazda T, Ketter TA, Keck PE, et al. Extended-Release Carbamazepine Capsules as Monotherapy in Bipolar Disorder. *CNS Drugs*. 2006;20(3).
54. Griffin CE, III, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System–Mediated Effects. *The Ochsner Journal* [Internet]. 2013 [cited 2021 Sep 22];13(2):214. Available from: [/pmc/articles/PMC3684331/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2384331/)
55. SIMEON JG, FERGUSON HB, KNOTT V, ROBERTS N, GAUTHIER B, DUBOIS C, et al. Clinical, Cognitive, and Neurophysiological Effects of Alprazolam in Children and Adolescents with Overanxious and Avoidant Disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1992 Jan;31(1).
56. GRAAE F, MILNER J, RIZZOTTO L, KLEIN RG. Clonazepam in Childhood Anxiety Disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1994 Mar;33(3).
57. Wilson TK, Tripp J. Buspirone. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
58. KRANZLER HR. Use of Buspirone in an Adolescent with Overanxious Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1988 Nov;27(6).
59. Siméon JG. Use of anxiolytics in children. *L'Encephale*. 1993;19(2):71–4.
60. ZWIER KJ, RAO U. Buspirone Use in an Adolescent with Social Phobia and Mixed Personality Disorder (Cluster A Type). *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1994 Sep;33(7).
61. Strawn JR, Mills JA, Cornwall GJ, Mossman SA, Varney ST, Keeshin BR, et al. Buspirone in Children and Adolescents with Anxiety: A Review and Bayesian Analysis of Abandoned Randomized Controlled Trials. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2018 Feb 1;28(1):2–9.
62. Wilson M, Gupta V. Enuresis. StatPearls [Internet]. 2021 Jul 25 [cited 2021 Sep 22]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560565/>
63. Kamperis K, van Herzeele C, Rittig S, vande Walle J. Optimizing response to desmopressin in patients with monosymptomatic nocturnal enuresis. *Pediatric Nephrology*. 2017 Feb 12;32(2).
64. Lottmann H, Froeling F, Alloussi S, El-Radhi AS, Rittig S, Riis A, et al. A randomised comparison of oral desmopressin lyophilisate (MELT) and tablet formulations in children and adolescents with primary nocturnal enuresis. *International Journal of Clinical Practice*. 2007 Jul 26;61(9).

65. National Clinical Guideline C. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. In: Nocturnal Enuresis: The Management of Bedwetting in Children and Young People. London: Royal College of Physicians (UK) Copyright © 2010, National Clinical Guideline Centre.; 2010.

## ŽIVOTOPIS

Rodila sam se u Sisku, 06.01.1993. godine. U Sisku sam završila Osnovnu školu 22. lipnja Sisak. Nakon završetka osnovnoškolskog obrazovanja 2007. godine, obrazovanje sam nastavila u Gimnaziji Sisak. Paralelno sa obližatnim obrazovnim dužnostima također sam stekla i osnovnoškolsko i srednjoškolsko znanje u Glazbenoj školi Frana Lhotke Sisak. Srednju školu sam završila 2011. Godine i upisala Medicinski fakultet u Zagrebu. Aktivno se služim engleskim jezikom, a pasivno talijanskim te poznajem osnove njemačkog jezika. Područja mog interesa su pedijatrija, pedijatriska psihijatrija i endokrinologija.