

# Mjesto i uloga dugodjelujućih antipsihotika u liječenju shizofrenije

---

**Benčić, Morena**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:862759>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-27**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Morena Benčić**

**Mjesto i uloga dugodjelujućih antipsihotika u  
liječenju shizofrenije**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2024.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za psihijatriju Vrapče pod vodstvom izv. prof. prim. dr. sc. Miroslava Hercega i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

## Popis kratica

5-HT – 5-hidroksitriptamin, serotonin

DKA – dijabetička ketoacidoza

DPA – antipsihotik s dopaminskim parcijalnim agonizmom

DRA – antipsihotik s pretežno dopaminskim antagonističkim djelovanjem prema ostalim receptorima

DRAS – antipsihotik selektivni antagonist dopaminskih receptora

EPS – ekstrapiramidni simptomi

GABA – gama-aminomaslačna kiselina (engl. *gamma-aminobutyric acid*)

GAF – opća procjena funkcioniranja (engl. *Global Assessment of Functioning*)

HHS – hiperglikemični hiperosmolarni sindrom

ITM – indeks tjelesne mase

KBT – kognitivno-bihevioralna terapija

MKB-11 – Međunarodna klasifikacija bolesti, 11. revizija

MNS – maligni neuroleptički sindrom

OKP – opsesivno-kompulzivni poremećaj

PANNS skala – Pozitivna i negativna sindromska skala (engl. *Positive and Negative Syndrome Scale*)

PP1M – jednomjesečni paliperidon palmitat

PP3M – tromjesečni paliperidon palmitat

SDA – antipsihotik s pretežno serotoninско-dopaminskim antagonizmom prema ostalim receptorima

SF-36 – Upitnik zdravstvenog statusa (engl. *Short Form Health Survey*)

# SADRŽAJ

|  |    |
|--|----|
| SAŽETAK.....                                   |    |
| SUMMARY.....                                   |    |
| 1. SHIZOFRENIJA.....                           | 1  |
| 1.1. Epidemiologija.....                       | 1  |
| 1.2. Etiologija.....                           | 1  |
| 1.3. Klinička slika.....                       | 3  |
| 1.4. Dijagnoza i klasifikacija.....            | 6  |
| 1.5. Liječenje.....                            | 7  |
| 1.5.1 Farmakološke metode liječenja.....       | 7  |
| 1.5.1.1. Antipsihotici.....                    | 7  |
| 1.5.1.2. Ostali lijekovi.....                  | 8  |
| 1.5.2. Psihosocijalne metode liječenja.....    | 9  |
| 1.5.3. Psihoterapija.....                      | 9  |
| 1.6. Suradljivost u liječenju.....             | 10 |
| 2. ANTIPSIHOTICI.....                          | 13 |
| 2.1. Klasifikacija.....                        | 13 |
| 2.1.1. Klasični antipsihotici.....             | 13 |
| 2.1.2. Antipsihotici nove generacije.....      | 16 |
| 3. DUGODJELUJUĆI ANTIPSIHOTICI.....            | 19 |
| 3.1. Farmakokinetika.....                      | 19 |
| 3.2. Dugodjelujući klasični antipsihotici..... | 20 |
| 3.2.1 Haloperidol dekanolat.....               | 20 |

|   |    |
|---|----|
| 3.2.2. Flufenazin dekanolat.....                                      | 20 |
| 3.3. Dugodjelujući antipsihotici nove generacije.....                 | 21 |
| 3.3.1 Risperidon.....   | 21 |
| 3.3.2. Olanzapin pamoat.....  | 21 |
| 3.3.3. Paliperidon palmitat.....                                      | 22 |
| 3.3.4. Aripiprazol monohidrat.....                                    | 23 |
| 3.4. Uloga dugodjelujućih antipsihotika u liječenju shizofrenije..... | 24 |
| 4. ZAKLJUČAK.....   | 26 |
| 5. ZAHVALE.....   | 26 |
| 6. LITERATURA.....  | 27 |
| 7. ŽIVOTOPIS.....   | 31 |

## SAŽETAK

Mjesto i uloga dugodjelujućih antipsihotika u liječenju shizofrenije

Morena Benčić

Shizofrenija je skupina kroničnih psihičkih bolesti koje se klasificiraju kao psihoze. Stalne je incidencije u vremenu i prostoru. Najčešće se pojavljuje između 15. i 35. godine života. Bolest je multifaktorijalne etiologije, a hipoteza koja najbolje objašnjava etiologiju je model dijateza-stres. Simptomi shizofrenije dijele se na pozitivne, negativne, kognitivne, agresivno-hostilne i afektivne. U najvećem broju slučajeva bolest je dugotrajnog tijeka te je potrebna dugotrajna terapija antipsihoticima. Uz terapiju antipsihoticima, dostupne metode liječenja su psihosocijalne metode i psihoterapija. Slaba adherencija na terapiju je velik problem u liječenju shizofrenije te u prosjeku iznosi 40 %. Povezuje se s povećanim rizikom za relaps, rehospitalizaciju, suicidalnost i brže kognitivno propadanje oboljele osobe. Neke od intervencija koje mogu poslužiti za poboljšanje adherencije su: psihosocijalne metode, dugodjelujući antipsihotici, elektronički podsjetnici, dostupnost usluge i financijski poticaji. Antipsihotici se prema kliničkim svojstvima dijele na klasične i antipsihotike nove generacije. Glavna karakteristika klasičnih antipsihotika je antagonizam D<sub>2</sub> receptora, a antipsihotika nove generacije antagonizam D<sub>2</sub> i 5-HT<sub>2A</sub> receptora te parcijalni agonizam D<sub>2</sub> i 5-HT<sub>1A</sub> receptora. Dugodjelujući antipsihotici su formulacije antipsihotika u obliku intramuskularnih injekcija. Neke od prednosti njihove uporabe u liječenju shizofrenije su veća adherencija na terapiju, manji rizik od relapsa, bolje funkcioniranje oboljelih i poticanje neuroplastičnosti. Dugodjelujući antipsihotici pokazuju brojne benefite u liječenju osoba oboljelih od shizofrenije te mogu doprinijeti boljoj kvaliteti života oboljelih.

Ključne riječi: shizofrenija, liječenje, dugodjelujući antipsihotici, adherencija

## SUMMARY

The place and role of long-acting antipsychotics in the treatment of schizophrenia

Morena Benčić

Schizophrenia is a group of chronic mental illnesses classified as psychoses. It has a consistent incidence over time and space, most commonly occurring between the ages of 15 and 35. The illness has a multifactorial etiology, with the diathesis-stress model being the most explanatory hypothesis. Symptoms of schizophrenia are categorized as positive, negative, cognitive, aggressive-hostile, and affective. In the majority of cases, the illness follows a prolonged course, requiring long-term therapy with antipsychotics. Alongside antipsychotic therapy, available treatment methods include psychosocial interventions and psychotherapy. Poor adherence to therapy is a significant problem in schizophrenia treatment, averaging around 40%. It is associated with an increased risk of relapse, rehospitalization, suicidality, and faster cognitive decline in affected individuals. Some interventions that can improve adherence include psychosocial methods, long-acting antipsychotics, electronic reminders, service availability, and financial incentives. Antipsychotics are classified based on their clinical properties into classical and second-generation antipsychotics. The main characteristic of classical antipsychotics is D<sub>2</sub> receptor antagonism, while second-generation antipsychotics exhibit antagonism of D<sub>2</sub> and 5-HT<sub>2A</sub> receptors and partial agonism of D<sub>2</sub> and 5-HT<sub>1A</sub> receptors. Long-acting antipsychotics are formulations of antipsychotics administered via intramuscular injection. Some advantages of their use in treating schizophrenia include increased therapy adherence, reduced risk of relapse, improved functioning in patients, and promotion of neuroplasticity. Long-acting antipsychotics demonstrate numerous benefits in treating individuals with schizophrenia and can contribute to a better quality of life for affected individuals.

Key words: schizophrenia, treatment, long-acting antipsychotics, adherence



# **1. SHIZOFRENIJA**

## **1.1. Epidemiologija**

Shizofreniju karakterizira stalna postojanost u vremenu i prostoru što znači da je postojanost bolesti zabilježena još u najranijim povijesnim dokumentima te da se pojavljuje u svim dijelovima svijeta. Incidencija iznosi 10-40 na 100 000 ljudi u jednoj godini te je konstantna. Međutim, poznato je da je shizofrenija učestalija u nekim dijelovima svijeta, u gradovima, u muškaraca, osoba nižeg socioekonomskog statusa, a poglavito beskućnika. Dob u kojoj se bolest pojavljuje je između 15 i 40 godina, a najčešće između 15. i 35. godine života (1).

## **1.2. Etiologija**

Za shizofreniju ni dan danas nije definiran uzrok, no zna se da je bolest multifaktorijalna što znači da je za njen nastanak odgovorno više čimbenika koji djeluju u međusobnoj interakciji. Ti čimbenici su biološki, psihološki i socijalni (1-3).

Neke od teorija koje objašnjavaju etiologiju shizofrenije su:

- genetska teorija,
- teorija strukturne i funkcionalne promjene mozga,
- biokemijske/metaboličke teorije,
- virusna teorija,
- neurodegenerativna/neurorazvojna teorija,
- endokrinološka teorija,
- psihoanalitička teorija,
- model dijateza-stres (1).

Hipoteza koja zasad najbolje objašnjava etiologiju shizofrenije je model dijateza-stres. Ona pretpostavlja da u pojedinca u kojeg postoji predispozicija za nastanak shizofrenije djelovanjem stresora i posljedičnom odgovoru neuroendokrinog i autonomnog živčanog sustava dolazi do pojave simptoma i ispoljavanja bolesti (1,4,5). Walker i Diforio (4) su predstavili model u kojem u predisponiranih pojedinaca stresori (prenatalni, perinatalni i psihosocijalni) aktiviraju sustav hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, hipokampus i dopaminergični sustav koji svojom interakcijom i djelovanjem dovode do egzacerbacije bolesti.

Genetička sklonost za nastanak shizofrenije vidljiva je u rezultatima epidemioloških i genetičkih istraživanja. Epidemiološkim istraživanjima blizanaca pokazano je da heritabilnost shizofrenije iznosi 81 % (2), a populacijskim istraživanjem iz Švedske (6) 64 %. Ti rezultati pokazuju da postoji velika vjerojatnost da roditelj gen koji je rizičan za nastanak bolesti prenese djetetu (2). Kako bi se točno definirali geni koji imaju ulogu u nastanku bolesti, provode se genetička istraživanja kojima je zasad definirano 108 lokusa na genomu koji nose te gene. Većina njih je odgovorna za kodiranje proteina različite funkcije od kojih su najznačajniji geni za dopaminske receptore, proteine glutamatergičkog sustava, kalcijske kanale i sinaptičku plastičnost (7).

U usporedbi sa zdravim osobama, mozak osobe koja boluje od shizofrenije pokazuje strukturne i funkcionalne promjene u području prefrontalnog, frontalnog, temporalnog i primarnog senzornog korteksa, insule te malog mozga. Te se promjene svojom lokalizacijom mogu povezati sa simptomima koji su karakteristični za bolest (1,8).

Dokazana je i razlika u aktivnosti neurotransmitora između oboljelih i zdravih osoba: oboljele osobe u mezolimbickom sustavu imaju povećanu aktivnost dopamina i smanjenu serotonina, a u prefrontalnom i frontalnom korteksu smanjenu aktivnost dopamina i povećanu serotonina. Aktivnost GABAergičkih neurona je također smanjena u oboljelih naspram zdravih osoba (1).

Jedna od teorija shizofrenije je i neurorazvojna i neurodegenerativna, a nastanak bolesti objašnjava kumulativnim oštećenjem mozga koje započinje u fetalnom razvoju, a nastavlja se u adolescenciji (1). Od opstetričkih komplikacija koje su povezane sa shizofrenijom u djeteta navode se: dijabetes majke u trudnoći, porođajna težina < 2500 g, hitni carski rez, kongenitalne malformacije, preeklampsija (9) i asfiksija (9,10).

Psihosocijalne traume iz djetinjstva također mogu biti rizični čimbenici, a od njih se navode: zanemarivanje, seksualno nasilje, emocionalno i fizičko zlostavljanje (11) te vršnjačko nasilje (11,12).

Od ostalih okolišnih čimbenika koji bi mogli utjecati na pojavu shizofrenije u literaturi se spominju: infekcije (13), konzumacija kanabisa (14-16), nezaposlenost, život u prenapučenim uvjetima i primanja ispod granice siromaštva (17).

### **1.3. Klinička slika**

Shizofrenija je skupina bolesti koje spadaju u psihoze odnosno psihotične poremećaje. Glavno obilježje te skupine poremećaja su psihotični simptomi (1). Simptomi koji karakteriziraju shizofreniju kategoriziraju se u 5 dimenzija: pozitivni (psihotični), negativni, kognitivni, agresivno-hostilni i afektivni (18,19).

U pozitivne simptome ubrajaju se deluzije (sumanute ideje), halucinacije te poremećaj mišljenja i dezorganizirano ponašanje (20).

Deluzije su poremećaji mišljenja koji nisu mogući u stvarnosti no osobi oboljeloj od shizofrenije su u potpunosti realni. To bi se, primjerice, odnosilo na ideje veličine (osoba vjeruje da je od iznimne važnosti ili da ima posebne moći), vjerovanje kako oboljelog netko prati ili mu želi nauditi, ideje o obraćanju putem televizije, radija ili čipova (osoba doživljava da joj se vođitelji

obraćaju i govore joj što da radi), ideje upravljanja (osoba je uvjeren da neka vanjska sila upravlja njenim postupcima koji su potpuno izvan njene kontrole), ideje odnosa (osoba pronalazi poveznice između dvaju događaja koji su u realitetu nepovezani) (20).

Halucinacije su osjetilni doživljaji koje oboljela osoba osjeća kao stvarne, ali realno nisu prisutni. U oboljelih od shizofrenije najčešće se radi o slušnim halucinacijama koje mogu biti u obliku tona, šuma, mumljanja ili jasnog govora. Ako se radi o razumljivom govoru glasova, najčešće će taj govor biti usmjeren na komentiranje radnji koje oboljeli obavlja, naređivanje i prijetnje. Halucinacije mogu biti vidne i taktilne no puno su rjeđe prisutne (1,20).

Poremećaj mišljenja očituje se u govoru oboljelog. Govor je teško razumljiv i nelogičan, prisutne su isprekidane rečenice, rečenice s nepovezanim sadržajem, neologizmi (riječi koje je osoba izmislila ili postojeće kojima je dala novo značenje) ili blok misli (osoba naglo završi rečenicu prije završetka misli) (20).

Dezorganizirano ponašanje uključuje različita bizarna ponašanja: neobično odijevanje, nedistanciranost, manirizam (bizarne, neprirodne kretnje), katalapsiju (zgrčenost mišića), katatoni stupor (ukočenost mišića i odsutnost reakcija), katatoni negativizam (otpor pokretima tijela) i katatonu uzbuđenost (ubrzana psihomotorika) (1).

Negativni simptomi odnose se na simptome vezane uz gubitak energije, motivacije i interesa, a mogu biti izraženi u tolikoj mjeri da osobu onemogućuju u obavljanju svakodnevnih aktivnosti uključujući školovanje, rad i brigu o sebi (20). Negativni simptomi dijele se na primarne, koji su posljedica bolesti, i sekundarne, koji su posljedica djelovanja lijekova ili pozitivnih simptoma. U primarne negativne simptome ubrajaju se: poremećaj afektivnosti, autizam, alogija, anhedonija i avolicija (1).

Poremećaj afektivnosti očituje se u smanjenoj ili neadekvatnoj ekspresiji emocija oboljelog (1,19,20). Posljedično smanjenoj ekspresiji emocija, osoba djeluje distancirano, hladno i

nezainteresirano, a neadekvatna ekspresija očituje se, primjerice, tako što oboljela osoba tužan događaj prepričava uz osmijeh na licu (1,20).

Autizam označava izolaciju od okoline, nezainteresiranost i nesudjelovanje u socijalnim kontaktima. Alogija je naziv za oskudan i usporen govor. Anhedonija je potpuni gubitak interesa i doživljava zadovoljstva. Avolicija je smanjena mogućnost započinjanja i dovršavanja zadataka (1,19).

Kognitivni simptomi koji karakteriziraju shizofreniju uključuju poremećaje pažnje (usmjeravanje i održavanje), koncentracije (hipotenacitet pažnje), reakcije na podražaje (primanje, obrada i odgovor) te poremećaj apstraktnog mišljenja (1,20). Ti simptomi uvelike određuju funkcionalnost oboljele osobe (19).

Agresivno-hostilni simptomi povezani su s gubitkom kontrole impulsa, a uključuju verbalno i fizičko nasilje te autoagresivno ponašanje. Oko 10 % oboljelih počini samoubojstvo (19, 20) što je 8 puta veća stopa smrtnosti u usporedbi s općom populacijom (19).

Afektivni simptomi uključuju anksioznost i depresivno raspoloženje (18,19).

U većini slučajeva simptomi koje oboljela osoba doživljava su neugodni, osoba je u strahu i nepovjerljiva te se stoga teško odlučuje potražiti pomoć liječnika zbog čega često prođe duži period vremena od pojave simptoma do započinjanja liječenja (20) koji u prosjeku traje 12-24 mjeseca (21).

Shizofrenija je kronična bolest te kao takva u većini slučajeva ima dugotrajan tijek. U 1/3 oboljelih bolest je dugotrajna s razdobljima egzacerbacije simptoma i remisije, a 1/3 oboljelih doživi samo jednu psihotičnu epizodu koja se više nikad ne ponovi. Nažalost, 1/3 osoba nakon početka bolesti nikad više ne povratiti funkcionalnost (21). Životni vijek oboljelih je 20-30 godina kraći naspram opće populacije, a uzroci su kardiovaskularne bolesti (koje su posljedica genetike, životnog stila i liječenja antipsihoticima) i samoubojstva (19).

#### 1.4. Dijagnoza i klasifikacija

Dijagnozu shizofrenije postavlja psihijatar temeljem kliničkih simptoma i dijagnostičkih kriterija (22). Prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB-11) (23) shizofrenija je navedena pod šifrom 6A20. Kriteriji za dijagnozu uključuju trajanje simptoma od 1 mjesec ili više pri čemu simptomi ne smiju biti izazvani drugim medicinskim stanjem ili uporabom lijekova koji djeluju na središnji živčani sustav. Od navedenih simptoma mora biti prisutan barem 1 iz prve 4 skupine (a-d) te ukupno 2 ili više simptoma (a-g):

- a) trajne deluzije
- b) trajne halucinacije
- c) formalni poremećaj mišljenja (dezorganizirano mišljenje)
- d) ideje utjecaja, kontrole ili pasivnosti
- e) negativni simptomi: usporen govor, alogija, avolicija, asocijalizacija, anhedonija, afektivna zaravnjenost
- f) dezorganizirano ponašanje koje ometa obavljanje k cilju usmjerenih radnji
- g) psihomotorni poremećaj: katatonija, uznemirenost, stupor, negativizam, voštana savitljivost, zauzimanje neprirodnog položaja

MKB-11 dijeli shizofrenije na prvu epizodu shizofrenije (6A20.0), shizofreniju s višestrukim epizodama (6A20.1) i stalnu shizofreniju (6A20.2). Svaki od ta 3 tipa dijeli se i na 3 podtipa: trenutno simptomatski, u djelomičnoj remisiji i u potpunoj remisiji. Da bi shizofrenija bila klasificirana kao shizofrenija s višestrukim epizodama moraju biti zadovoljeni slijedeći kriteriji: minimalno 2 epizode shizofrenije s periodom djelomične ili potpune remisije u trajanju od najmanje 3 mjeseca. Za shizofreniju možemo reći da je stalna kad su simptomi prisutni tijekom većeg dijela perioda od prve epizode bolesti, a u trajanju bolesti od minimalno 1 godine (23).

## **1.5. Liječenje**

Poznajući uzroke bolesti može se zaključiti da se liječenje bolesti odvija multidisciplinarnim pristupom kombinirajući uporabu lijekova, psihosocijalne metode i psihoterapiju. Uspjeh liječenja je najbolji ako se kombinira više metoda liječenja (20).

### **1.5.1 Farmakološke metode liječenja**

#### **1.5.1.1. Antipsihotici**

Lijekovi koji su nužni za liječenje shizofrenije su antipsihotici. Njihova uloga u liječenju je djelovanje na neurotransmitore i neuroplastičnost mozga te posljedična stabilizacija biološkog aspekta bolesti. Za pacijenta to znači stabilizacija akutne faze bolesti i odgađanje ili sprječavanje egzacerbacije (20). Podaci o učestalosti recidiva u prvoj godini bolesti govore o djelotvornosti antipsihotika: u osoba bez terapije recidivi se pojavljuju u njih 65- 80 %, a u osoba koje redovno uzimaju terapiju recidivi se pojave u oko 25 % (21). Nakon prve psihotične epizode terapija bi trebala trajati barem 1-2 godine (24), nakon druge epizode 5 godina, a ako je prisutno više psihotičnih epizoda terapija bi trebala trajati doživotno (21). Prva linija liječenja su antipsihotici nove generacije zbog svoje dobre sposobnost regulacije pozitivnih, negativnih i kognitivnih simptoma, a zahvaljujući manjem broju nuspojava koje izazivaju i rjeđem uzrokovanju ekstrapiramidnog sindroma (EPS) naspram klasičnih antipsihotika čime povećavaju suradljivost u liječenju koja je izrazito važna za održavanje funkcionalnosti oboljele osobe. Indikacije za promjenu antipsihotika su: maksimalna doza odabranog antipsihotika, terapija u trajanju 6 tjedana, nezadovoljavajuće djelovanje na simptome i izazivanje nepodnošljivih nuspojava (21).

### 1.5.1.2. Ostali lijekovi

Iako su antipsihotici jedini lijekovi indicirani za liječenje shizofrenije, uz njih se mogu primjenjivati lijekovi iz drugih skupina lijekova kako bi se oboljelima stabilizirali simptomi na koje antipsihotici nisu djelovali. Za tu namjenu mogu se koristiti sljedeći lijekovi: antidepresivi, stabilizatori raspoloženja (litij i antiepileptici), benzodiazepini, antikolinergici, inhibitori kolin esteraze, memantin i omega-3 masne kiseline (25).

Tablica 1. Ostali lijekovi za liječenje shizofrenije i njihov učinak (25)

| Lijek                     | Učinak   |
|---------------------------|--|
| Antidepresivi             | Redukcija negativnih simptoma, simptoma depresije i OKP-a          |
| Litij                     | Stabilizacija raspoloženja i smanjenje suicidalnosti *             |
| Antiepileptici            | Ublažavanje agresivnosti, pozitivnih i negativnih simptoma         |
| Benzodiazepini            | Liječenje agitacije i katatonije                                   |
| Antikolinergici           | Profilaksa i terapija ekstrapiramidnog sindroma (EPS)              |
| Inhibitori kolin esteraze | Redukcija negativnih simptoma                                      |
| Memantin                  | Redukcija negativnih simptoma i poboljšanje kognitivne funkcije ** |
| Omega-3 masne kiseline    | Ubrzanje učinka antipsihotika ***                                  |

\* u osoba oboljelih od shizofrenije sa simptomima poremećaja raspoloženja

\*\* uz terapiju klozapinom

\*\*\* u ranoj fazi shizofrenije



### **1.5.2. Psihosocijalne metode liječenja**

Psihosocijalne metode uključuju edukaciju o zdravom načinu života (osobna higijena, pravilna prehrana, tjelovježba, higijena spavanja), psihoedukaciju (edukaciju o bolesti, metodama liječenja i nošenja sa simptomima, ali i bolesnikovim pravima), rad s obitelji oboljelog (psihoedukacija i obiteljska psihoterapija), trening socijalnih vještina, kognitivni trening, radnu terapiju, socioterapiju itd. (18,19). Uloga tih metoda je poboljšati razumijevanje bolesti od strane bolesnika i njegove obitelji i poboljšati njihovu komunikaciju, povećati samostalnu funkcionalnost oboljelog (naučiti ga samozbrinjavanju, održavanju produktivnih aktivnosti i aktivnostima slobodnog vremena te vježbanjem kognitivnih sposobnosti) i u društvu (učenjem socijalnih vještina). Osim navedenog, psihosocijalne metode reduciraju negativne simptome bolesti i smanjuju rizik od relapsa (21).

### **1.5.3. Psihoterapija**

Psihoterapija ostvaruje zaštitni učinak osnaženjem psihološkog kapaciteta osobe da se nosi sa svakodnevnim izazovima života, ali je i uči funkcionirati uz bolest (20). U psihoterapijskom odnosu oboljela osoba dobiva siguran prostor u kojem je prihvaćena i potaknuta na komunikaciju iz koje se može razviti interpersonalni odnos što je jako važno za oboljele s obzirom da su nepovjerljivi prema okolini i samim time usamljeni. Psihoterapijski pravci koji pokazuju učinak u oboljelih od shizofrenije i najčešće se koriste u toj indikaciji su kognitivno-bihevioralna (KBT) i psihodinamska psihoterapija (26).

## 1.6. Suradljivost u liječenju

Adherencija (engl. *adherence*) je riječ kojom se opisuje suradljivost u liječenju, a znači pridržavanje uputa za liječenje dogovorenim s medicinskim osobljem. Sama riječ naglašava aktivnu ulogu pacijenta u svom liječenju. Najčešće se koristi za opis nepridržavanja uzimanja farmakoterapije u količini manjoj od 80 % propisane količine. Prosječna adherencija na terapiju u populaciji oboljelih od shizofrenije iznosi oko 40 % što ukazuje na veličinu problema (27). Nesuradljivost u liječenju povezuje se s povećanim rizikom za rehospitalizaciju, suicidalnost, brže kognitivno propadanje i manju efikasnost naknadno uzete terapije zbog čega je značajan problem u liječenju oboljelih od shizofrenije (27,28). Postoji niz razloga zbog kojih pacijenti prestanu koristiti propisanu terapiju lijekovima, a neki od njih su nestanak simptoma (prestanak akutne faze bolesti), uvjerenje da nisu bolesni, da ih se kontrolira lijekovima, da im lijekovi „truju“ mozak, da lijekovi djeluju kao droga itd. (20).

Na adherenciju u liječenju shizofrenije utječu 4 skupine čimbenika (27):

1. karakteristike bolesnika (dob, stavovi i osobni kapaciteti),
2. karakteristike bolesti (kognitivna oštećenja, početni simptomi, ovisnost i komorbiditeti),
3. karakteristike okoline (potpora obitelji, socioekonomski status i etnička pripadnost),
4. karakteristike terapije (prisutnost nuspojava, reakcija na terapiju, kontinuitet i dostupnost skrbi, izbor terapije, snaga terapijskog saveza).

Neki od nabrojanih čimbenika su nepromjenjivi, a na neke se može utjecati s ciljem povećanja adherencije i posljedično bolje kvalitete skrbi.

Intervencije za poboljšanje adherencije prema Haddadu i sur. (29):

1. psihosocijalne intervencije:
  - a. psihoedukacija,
  - b. promjene ponašanja,

- c. motivacijski intervju,
  - d. kognitivni pristup;
2. uporaba dugodjelujućih antipsihotika,
  3. elektronički podsjetnici,
  4. dostupnost usluge,
  5. financijski poticaji.

Psihosocijalne intervencije podrazumijevaju edukaciju pacijenta i njegove obitelji, razvoj vještina, prakticiranje aktivnosti, modeliranje ponašanja, strategije jačanja, savjetovanje motivacijskim intervjuom i kognitivno-bihevioralni trening (29).

Razumijevanje prirode bolesti može značajno doprinijeti većem pridržavanju terapijskog režima. Uloga liječnika je objasniti pacijentu tijek bolesti, važnost dugotrajnog uzimanja terapije, ali i djelovati na pacijentovo viđenje sebe i prihvaćanje bolesti jer su to preduvjeti za primjenu liječenja. Kako bi to postigao, liječnik mora uspostaviti dobar odnos s pacijentom temeljen na poštovanju, podršci, saslušanju i razumijevanju pacijentovih želja, potreba i strahova. Bez dobrog terapijskog odnosa između liječnika i oboljelog, uspješnost liječenja može biti smanjena. Osim osobnog prihvaćanja, važno je i prihvaćanje od strane okoline. Podržavajuća okolina, a posebice obitelj, povećavaju šansu za redovito uzimanje terapije. Uključivanjem pacijenta i njegove obitelji u obiteljsku psihoterapiju može se djelovati na bolje međuodnose i posljedično veću potporu za oboljelog (27).

Još jedan od važnih čimbenika adherencije je izbor terapije. Pokazano je da pacijenti koji koriste veći broj lijekova, imaju izražene nuspojave ili ne primjećuju učinak terapije imaju slabiju adherenciju (27). Glavna prednost dugodjelujućih antipsihotika u poboljšanju adherencije je način primjene injekcijama, budući da na taj način liječnik ima uvid u suradljivost pacijenta te shodno tome može intervenirati (30). Druge prednosti dugodjelujućih antipsihotika navedene su u odjeljku 3.4.

Elektroničkim podsjetnicima može se prevenirati nenamjerna nesuradljivost, odnosno nesuradljivost zbog zaboravljanja uzimanja terapije.

Intervencije dostupnosti usluge su također mjere kojima se može povećati adherencija. One obuhvaćaju osiguravanje veće dostupnosti liječnika, minimalno čekanje na dodijeljen termin pregleda, pristup hitnoj službi i smanjenje troškova liječenja koje snosi pacijent (29).

## **2. ANTIPSIHOTICI**

### **2.1. Klasifikacija**

Prema kliničkim svojstvima, antipsihotici se dijele na klasične ili tipične i nove ili atipične (31). Prema kronološkom slijedu nastanka, dijele se na antipsihotike prve, druge i treće generacije. Prema farmakološkom djelovanju dijele se na: selektivne antagoniste dopaminskih receptora (DRAS), antipsihotike s pretežno dopaminskim antagonističkim djelovanjem prema ostalim receptorima (DRA), antipsihotike s pretežno serotoninsko-dopaminskim antagonizmom prema ostalim receptorima (SDA) i antipsihotike s dopaminskim parcijalnim agonizmom (DPA) (32). Iako u skupinama dijele neke zajedničke farmakološke osobine, svaki antipsihotik ima jedinstven receptorski profil što rezultira jedinstvenim farmakološkim djelovanjem i profilom nuspojava koje može uzrokovati (31).

#### **2.1.1. Klasični antipsihotici**

Klasični antipsihotici nazivaju se i tipičnim ili antipsihoticima prve generacije.

Klasični antipsihotici dostupni u Republici Hrvatskoj su: haloperidol, flufenazin, promazin, levopromazin i zuklopentiksol. U dugodjelujućoj formulaciji dostupni su: haloperidol i flufenazin (32).

Njihova glavna karakteristika je antagonizam D<sub>2</sub> receptora (22,31). D<sub>2</sub> receptori predstavljaju receptore za neurotransmitor dopamin koji se sintetizira u završecima dopaminskih neurona. Dopaminski neuroni tvore dopaminske puteve. Putevi su projekcije neurona iz jednog dijela mozga u drugi – od tijela neurona u jednom dijelu do aksonskog završetka u drugom. U mozgu postoji nekoliko dopaminskih puteva: mezolimbčki, mezokortikalni, nigrostrijalni i tuberoinfundibularni (19). Dopaminska hiperaktivnost u mezolimbickom putu odgovorna je za

pojavu pozitivnih simptoma shizofrenije (31). Za uklanjanje pozitivnih simptoma shizofrenije potrebna je blokada od 60 do 70 % D<sub>2</sub> receptora (32). S obzirom da se tipični antipsihotici podjednako vežu za D<sub>2</sub> receptore u svim područjima mozga, lako dovode do neželjenih nuspojava (31). Snižena dopaminska aktivnost u mezokortikalnom dopaminskom putu uzrok je negativnih, kognitivnih i afektivnih simptoma u oboljelih od shizofrenije te dodatno sniženje dopaminske aktivnosti u tom području može pogoršati navedene simptome (19,31). D<sub>2</sub> receptori u mezolimbičkom putu odgovorni su i za osjećaj zadovoljstva te njihova blokada može pogoršati anhedoniju, apatiju i negativne simptome shizofrenije (31). Nigrostrijatalni dopaminski put kontrolira motoriku, a blokada D<sub>2</sub> receptora u tom putu dovodi do ekstrapiramidnih simptoma (EPS), tardivne diskinezije i malignog neuroleptičkog sindroma (MNS) (19,31). Do pojave EPS-a dolazi kad je blokirano više od 80 % D<sub>2</sub> receptora u strijatumu, a s obzirom da se antipsihotični učinak postiže blokadom od 60 do 70 % D<sub>2</sub> receptora, vidljivo je da postoji mala razlika između praga efikasnosti i pojavljivanja nuspojava klasičnih antipsihotika (32).

EPS uključuje lijekovima izazvan parkinsonizam, akutnu distoniju i akatiziju. Javlja se ranije tijekom liječenja, svega nekoliko tjedana od početka. Lijekovima izazvan parkinsonizam karakteriziraju simptomi rigora, tremora, bradikinezije i hipokinezije. S obzirom da u kliničkoj prezentaciji nalikuje na depresiju i negativne simptome shizofrenije, može se pogrešno dijagnosticirati. Akutna distonija je dugotrajna i bolna mišićna kontrakcija koja može biti lokalizirana ili generalizirana. Najčešće su zahvaćeni mišići jezika, čeljusti, vrata i leđa. Osim neugode koju predstavlja za oboljelu osobu, može biti i opasna po život ako, primjerice, zahvati mišiće grkljana što dovodi do gušenja. Akatizija je najčešći EPS. Opisuje se kao osjećaj nemira motorike i stalne potrebe za kretanjem (33), a najčešće se osjeća u nogama (32). Akatizija se povezuje i sa samoozljeđivanjem (32).

Tardivna diskinezija je nuspojava koja može biti ireverzibilna (32), a reverzibilna je ako se na vrijeme prekine blokada D<sub>2</sub> receptora (31) promjenom antipsihotika (uvođenje klozapina) (32).

Posljedica je dugotrajne primjene tipičnih antipsihotika, tijekom najmanje 3-6 mjeseci.

Karakteriziraju ju prisilni pokreti glave, udova i trupa, a najčešće je prvo mjesto pojavljivanja žvačna muskulatura (grimase, stalno žvakanje, plaženje jezika) (31,33).

MNS je potencijalno smrtonosna nuspojava, uz stopu smrtnosti od 20 do 30 %. Pojavljuje se nekoliko sati ili dana od početka liječenja antipsihoticima. Najčešći uzroci smrti su aritmije, zatajenje bubrega i respiratorno zatajenje. MNS karakteriziraju hipertermija, mišićni rigiditet, promjene stanja svijesti, tahikardija i hipotenzija ili hipertenzija. Dijagnosticira se na temelju laboratorijskih nalaza: povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze i jetrenih enzima, leukocitoze, mioglobinemije i mioglobinurije (33).

Klasični antipsihotici blokiraju i  $D_2$  receptore u tuberoinfundibularnom putu zbog čega dolazi do hiperprolaktinemije. Posljedice hiperprolaktinemije su galaktoreja, amenoreja, ubrzana demineralizacija kosti, seksualna disfunkcija i smanjenje plodnosti (31).

Osim blokade dopaminskih receptora, klasični antipsihotici blokiraju i muskarinske kolinergične ( $M_1$ ), histaminske ( $H_1$ ) i  $\alpha$ -adrenergične receptore. Neželjene nuspojave koje nastaju kao posljedica blokade  $M_1$  receptora uključuju suhoću usta i sluznica, zamagljen vid, konstipaciju, retenciju urina, redukciju kognitivnih sposobnosti (32,33), sinus tahikardiju i povišenje očnog tlaka. Kao posljedica blokade  $H_1$  receptora javljaju se pospanost i porast tjelesne mase (33). Antagonizam  $\alpha_1$  receptora uzrokuje ortostatsku hipotenziju i pospanost (31,33), a  $\alpha_2$  receptora odgođenu ejakulaciju i prijavizam (33).

### 2.1.2. Antipsihotici nove generacije

Antipsihotici nove generacije nazivaju se i atipičnim ili antipsihoticima druge i treće generacije.

U Republici Hrvatskoj su dostupni: klozapin, olanzapin, risperidon, paliperidon, amisulprid, sulpirid, kvetiapin, sertindol, asenapin, ziprasidon, lurazidon, aripiprazol, kariprazin i brekspiprazol. U dugodjelujućoj formulaciji dostupni su: olanzapin, risperidon, paliperidon i aripiprazol (32).

Nazivaju se atipičnim jer, uz podjednako uspješno djelovanje na pozitivne simptome (antipsihotično djelovanje), za razliku od tipičnih antipsihotika izazivaju manje EPS-a i manje izraženu hiperprolaktinemiju, ali izazivaju metaboličke nuspojave (32). Njihova glavna karakteristika je antagonizam  $D_2$  i  $5-HT_{2A}$  receptora (22,31,32), a djeluju i parcijalno agonistički na  $D_2$  i  $5-HT_{1A}$  receptore (31).

$5-HT$  receptori su receptori za serotonin ( $5-HT$ , 5-hidroksitriptamin), ali posreduju i u regulaciji otpuštanja drugih neurotransmitora. Tako stimulacija  $5-HT_{2A}$  receptora smanjuje oslobađanje dopamina u strijatumu, dok stimulacija  $5-HT_{1A}$  receptora potiče isti proces (31,32). Smatra se da je to razlog manje pojavnosti EPS-a u bolesnika liječenih atipičnim antipsihoticima jer oni, osim blokade  $D_2$  receptora, dovode i do sinteze dopamina koji onda smanji zauzetost  $D_2$  receptora antagonistima u nigrostrijatalnom i tuberoinfundibularnom putu. Takav učinak izostaje u mezolimbickom putu te zbog toga nije smanjen antipsihotični učinak atipičnih antipsihotika. Manje izražena hiperprolaktinemija posljedica je blokade  $5-HT_{2A}$  receptora jer time izostaje poticaj lučenja prolaktina serotoninom (31,32). Parcijalno agonističko djelovanje na  $D_2$  receptore koje ostvaruju novi antipsihotici znači da njihovim vezanjem dolazi do intermedijarne reakcije receptora, odnosno ona je između pune agonističke i potpune antagonističke. To je njihova velika prednost, jer potpuni agonizam  $D_2$  receptora može dovesti do psihotičnih simptoma, a potpuni antagonizam nosi rizik pojave EPS-a. Postoji spektar parcijalnog agonističkog



djelovanja na D2 receptore te se svaki novi antipsihotik razlikuje po jačini agonističkog djelovanja koje ostvaruje. Osim antipsihotičnog učinka, novi antipsihotici ostvaruju i sljedeće učinke:

- antidepresivni učinak: inhibicijom ponovne pohrane serotonina i/ili adrenalina i antagonizmom  $\alpha_2$  receptora,
- antimanični učinak: udruženim D<sub>2</sub> antagonizmom/parcijalnim agonizmom i 5-HT<sub>2A</sub> antagonizmom,
- anksiolitički i sedativno-hipnotički učinak: antagonizmom M<sub>1</sub>, H<sub>1</sub> i  $\alpha_1$  receptora,
- kardiometaboličke učinke: antagonizmom H<sub>1</sub> i 5-HT<sub>2C</sub> receptora i još jednim zasad nepoznatim mehanizmom (31).

Svi novi antipsihotici nose rizik od metaboličkih nuspojava međutim, svaki pojedini antipsihotik nosi različito visok rizik zahvaljujući jedinstvenom receptorskom profilu. U kardiometaboličke učinke koje uzrokuju ubrajaju se: pojačan apetit, porast tjelesne mase, pretilost, dislipidemija, inzulinska rezistencija i dijabetes, iznenadna dijabetička ketoacidoza (DKA), hiperglikemični hiperosmolarni sindrom (HHS), ubrzano napredovanje kardiovaskularne bolesti, kardiovaskularni događaji i prerana smrt. Postoji više mehanizama kojima novi antipsihotici dovode do navedenih nuspojava. Vjeruje se da antagonizam H<sub>1</sub> i 5-HT<sub>2C</sub> receptora dovodi do porasta tjelesne mase. Iako porast tjelesne mase može posredovati pojavi dijabetesa i kardiovaskularnih događaja, postoje i mehanizmi koji direktno, bez povišenja tjelesne mase, povišuju razinu triglicerida u krvi i uzrokuju inzulinsku rezistenciju, no zasad su nepoznati. Potencijalno smrtonosni kardiometabolički poremećaji su DKA i HHS. U osoba koje prije primjene novih antipsihotika postoji nedijagnosticirana, kompenzirana hiperinzulinemija, može doći do iznenadne DKA-a i HHS-a pri njihovoj primjeni, također nepoznatim mehanizmom. Kako bi se smanjio rizik od svih navedenih kardiometaboličkih nuspojava, važno je prije uvođenja terapije novim antipsihoticima i tijekom njihove primjene kontrolirati parametre metabolizma:

tjelesnu masu, indeks tjelesne mase (ITM), opseg struka, razinu triglicerida i glukoze u krvi na tašte i krvni tlak (31).

### 3. DUGODJELUJUĆI ANTIPSIHOTICI

#### 3.1. Farmakokinetika

Dugodjelujući (depo) antipsihotici predstavljaju formulaciju antipsihotika koja se primjenjuje intramuskularnim injekcijama. Dugodjelujući su jer antipsihotični učinak održavaju duže nego oralne formulacije te se shodno tome mogu primjenjivati u intervalima od 2 tjedna do 3 mjeseca, za razliku od oralne formulacije koja se primjenjuje jednom dnevno. Vršnu koncentraciju u plazmi dugodjelujući antipsihotici postižu za 30-60 minuta, naspram oralnih kojima je potreban vremenski period od 1-4 sata (32).

Dugodjelujući klasični antipsihotici sintetiziraju se esterifikacijom aktivne komponente lijeka i dugolančanih masnih kiselina nakon čega se taj spoj otapa u biljnom ulju. Za razliku od njih, dugodjelujući antipsihotici nove generacije sintetiziraju se u obliku vodene otopine. Kemijska struktura tih otopina omogućuje sporiju apsorpciju lijeka s mjesta primjene (34). Brzina apsorpcije ovisi i o kemijskoj strukturi otopine u kojoj je lijek, tjelesnoj masi pacijenta, količini potkožnog masnog tkiva i prokrvljenosti mjesta primjene. Nakon apsorpcije lijeka u krvotok, distribucija i eliminacija su iste kao i u oralnih ekvivalenata (35). Aktivne komponente lijeka u otopini ulja oslobađaju se hidrolitičkim djelovanjem esteraza u krvi, a vodene otopine većinom samostalno disociraju. Intramuskularna primjena ovih lijekova omogućuje zaobilaženje metabolizma prvog prolaska kroz jetrenu cirkulaciju pri čemu nastaje manje metabolita i produžuje se poluživot lijeka. Zahvaljujući kemijskoj strukturi tih otopina i intramuskularnoj primjeni ostvaren je njihov dugodjelujući učinak (34).

## **3.2. Dugodjelujući klasični antipsihotici**

### **3.2.1 Haloperidol dekanat**

Haloperidol dekanat je ester haloperidola i dekanske kiseline otopljen u sezamovom ulju. Primjenjuje se intramuskularnom injekcijom u glutealni ili deltoidni mišić svaka 4 tjedna (35), pri čemu je doza održavanja u rasponu 50-300 mg (34). Odmah nakon primjene se hidrolizira u aktivni oblik. Zbog sporog postizanja stabilne koncentracije u krvi, preporučuje se suplementacija oralnim haloperidolom tijekom 6 tjedana od primjene prve injekcije. Vršnu koncentraciju u plazmi haloperidol dekanat postiže za 3-9 dana, a stabilnu koncentraciju nakon 3 mjeseca odnosno 3 injekcije. Poluvijek eliminacije iznosi 3 tjedna (35).

Antipsihotični učinak haloperidol postiže snažnim antagonističkim djelovanjem na D<sub>2</sub> receptore. S obzirom da ne djeluje na 5-HT receptore, nema učinak na negativne, afektivne i kognitivne simptome. Osim djelovanja na D<sub>2</sub> receptore, manjim afinitetom veže se i na adrenergične i histaminske receptore (32).

### **3.2.2. Flufenazin dekanat**

Flufenazin dekanat je ester flufenazina i dekanske kiseline otopljen u sezamovom ulju. Primjenjuje se intramuskularnom injekcije u glutealni mišić iako se može primijeniti i supkutano. Primjenjuje se u intervalima od 2 do 3 tjedna. Doza održavanja za većinu pacijenata iznosi 12,5-25 mg, ali može iznositi do 100 mg. Vršnu koncentraciju u plazmi postiže za 24 sata (35), a stabilnu koncentraciju za 4-6 tjedana (34). Poluvijek eliminacije iznosi 7-10 dana (35).

Flufenazin je snažni D<sub>2</sub> antagonist, a za razliku od haloperidola djeluje i na 5-HT<sub>2</sub> receptore slabim afinitetom (32).

### **3.3. Dugodjelujući antipsihotici nove generacije**

#### **3.3.1 Risperidon**

Dugodjelujuća formulacija risperidona sintetizira se tehnologijom mikrosfere pri čemu se aktivna komponenta lijeka nalazi u biorazgradivom polimeru otopljenom u fiziološkoj otopini. Lijek se primjenjuje u glutealni ili deltoidni mišić svaka 2 tjedna. Doza održavanja iznosi 25-50 mg. Vršnu koncentraciju u plazmi postiže za 4 tjedna, a stabilnu koncentraciju za 2 mjeseca. Poluvijek eliminacije iznosi 4-6 dana. Otpuštanje aktivnog risperidona počinje 3 tjedna nakon prve injekcije te je u tom periodu potrebno pružiti pacijentu suplementaciju oralnim oblikom risperidona (34).

Risperidon djeluje antagonistički na  $D_2$  i 5-HT<sub>2</sub> receptore, a pokazuje afinitet i za  $H_1$  i  $\alpha$ -adrenergične receptore. Njegova posebnost je što u nižim dozama ima karakteristike antipsihotika nove generacije, a u višim klasičnih antipsihotika s mogućnošću nastanka EPS-a. I u nižim dozama podiže razinu prolaktina, a postoji umjereno visok rizik za povišenje tjelesne mase i nastanak dislipidemije (32).

#### **3.3.2. Olanzapin pamoat**

Olanzapin pamoat je sol olanzapina i pamoiniske kiseline otopljena u vodi. Primjenjuje se intramuskularnom injekcijom u glutealni mišić (35), u intervalima od 4 tjedna (34). Važno je da injekcija bude primijenjena intramuskularno jer ako olanzapin pamoat bude injiciran direktno u krvotok, koncentracija u krvi mu brzo i izrazito poraste što može dovesti do postinjekcijskog sindroma (35). Karakteristike postinjekcijskog sindroma su sedacija, delirij, disartrija, ataksija, vrtoglavica, slabost, hipertenzija i konvulzije. Simptomi se u najvećem broju slučajeva pojavljuju 1 sat nakon primjene injekcije te stoga prema smjernicama pacijenti moraju biti monitorirani 3 sata nakon primjene injekcije. Sindrom je rijedak (pojavljuje se u 2 % pacijenata te < 0,1 % injekcija)

te je u svih pacijenata zabilježen potpuni oporavak nakon 24-72 sata (36). Doza održavanja iznosi 150-300 mg. Vršnu koncentraciju u plazmi postiže za 2-4 dana, a stabilnu koncentraciju za 2-3 mjeseca. Poluvijek eliminacije iznosi 14-28 dana (34).

Olanzapin ima jaki afinitet prema 5-HT<sub>2A</sub> i H<sub>1</sub> receptorima, a malo slabiji prema D<sub>2</sub> receptoru. Može uzrokovati blagu sedaciju zbog antagonističkog učinka na M<sub>1</sub>, H<sub>1</sub> i α<sub>1</sub> receptore. Ima najveći kardiometabolički rizik od svih antipsihotika zbog uzrokovanja izrazitog porasta razine triglicerida i inzulinske rezistencije (32), ali dugodjelujući oblik pokazuje manji rizik od porasta tjelesne mase (37).

### **3.3.3. Paliperidon palmitat**

Paliperidon palmitat dostupan je u obliku jednomjesečnih (PP1M) i tromjesečnih (PP3M) injekcija. Sintetiziraju se u obliku nanočestica u vodenoj otopini pri čemu su nanočestice PP3M-a veće od PP1M-a. mogu se primjenjivati u deltoidni ili glutealni mišić, ali je preporuka da inicijalne doze PP1M-a budu u deltoidni mišić, 1. dan i 4-12 dana nakon 1. injekcije kako bi se brzo postigla terapijska koncentracija u krvi i time izbjegla potreba za oralnom suplementacijom. PP3M je indiciran nakon što je pacijent liječen minimalno 4 mjeseca PP1M-om te je uspostavljena klinička stabilnost. Doza održavanja PP1M-a iznosi 39-234 mg. Vršnu koncentraciju u plazmi postiže za 13 dana, a stabilnu koncentraciju za 8-9 mjeseci. Poluvijek eliminacije iznosi 25-49 dana. Doza održavanja PP3M-a iznosi 273-819 mg. Vršnu koncentraciju u plazmi postiže za 30-33 dana, a stabilnu koncentraciju za 15 mjeseci. Poluvijek eliminacije je u rasponima 84-95 dana (injiciran u deltoidni mišić) i 118-139 dana (injiciran u glutealni mišić) (35).

Paliperidon ima slično djelovanje risperidonu jer predstavlja njegov aktivni metabolit. Pokazuje antagonističko djelovanje prema 5-HT<sub>2A</sub> i D<sub>2</sub> receptoru. Dugodjelujući paliperidon bolje se

tolerira nego oralni oblik (32). Od nuspojava, može uzrokovati porast tjelesne mase, inzulinsku rezistenciju, dijabetes i hiperprolaktinemiju (31).

#### **3.3.4. Aripiprazol monohidrat**

Aripiprazol monohidrat predstavlja vodenu otopinu aripiprazola u obliku liofiliziranog praha. Primjenjuje se jednom mjesečno, injekcijom u deltoidni ili glutealni mišić. Nakon prve primljene doze, potrebna je suplementacija oralnim oblikom aripiprazola tijekom 14 dana. Doza održavanja iznosi 300 ili 400 mg. Vršnu koncentraciju u plazmi postiže za 4 (nakon višekratnih deltoidnih injekcija) ili 5-7 dana (nakon višekratnih glutealnih injekcija), a stabilnu koncentraciju nakon 4 primljene injekcije. Poluvijek eliminacije iznosi 30-47 dana. (35)

Posebnost aripiprazola je njegovo jače agonističko nego antagonističko djelovanje na D<sub>2</sub> receptore. Djeluje i antagonistički prema 5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>7</sub>, a parcijalno agonistički prema 5-HT<sub>1A</sub> receptorima. Njegova prednost je što ne povisuje kardiometabolički rizik (32).

### **3.4. Uloga dugodjelujućih antipsihotika u liječenju shizofrenije**

Dugodjelujući antipsihotici imaju prednost pred oralnim u smanjenju rizika od relapsa, a posljedice toga su bolje funkcioniranje oboljele osobe (uz primjenu i psihosocijalnih metoda liječenja) i smanjeni troškovi liječenja zbog manjeg broja hospitalizacija. Svi ovi čimbenici pridonose i povećanoj kvaliteti života (38).

Osim prevencije relapsa, imaju važnu ulogu u poticanju neuroplastičnosti i pomoći u učenju novih načina ponašanja, razmišljanja i emocionalnih reakcija kako bi oboljele osobe lakše pronašle radost i smisao u životu što su važne sastavnice oporavka (39).

Istraživanje iz 2018. godine (40) pokazalo je da postoji veća adherencija na terapiju te manji rizik od prestanka uzimanja terapije pri uporabi dugodjelujućih u usporedbi s oralnim antipsihoticima. Stopa prekida uzimanja oralnih antipsihotika iznosi čak 26-44 %, a smatra se da je 2/3 pacijenata barem djelomično neadherentno na terapiju (28). S obzirom da su adherencija i prekid uzimanja lijekova važne determinante uspješnosti liječenja, vidljiv je značaj primjene dugodjelujućih antipsihotika u liječenju shizofrenije (28,40).

Osim povećane adherencije, važna prednost je direktan uvid liječnika u adherenciju pacijenta na terapiju s obzirom da liječnik mora administrirati injekciju (39,41). Uvid u adherenciju je važan kako bi liječnik znao procijeniti je li slab odgovor na terapiju posljedica neodgovarajućeg antipsihotika ili treba poraditi na adherenciji jednom od metoda nabrojanih u odjeljku 1.6. (29).

U usporedbi s oralnim ekvivalentima, dugodjelujući antipsihotici pokazuju slične nuspojave uz dodatak nuspojava vezanih uz primjenu injekcijama (bol, zadebljanje kože, noduli ...), koje su većinom blage i ograničene na mjesto primjene, te postinjekcijski sindrom koji može nastupiti nakon primjene olanzapin pamoata (29). Učestalost EPS-a je smanjena pri prelasku s oralnih na dugodjelujuće antipsihotike, a najčešći prijavljeni EPS su akatizija i parkinsonizam. Ostale nuspojave koje se često javljaju su nesanica, anksioznost, depresija, glavobolja i porast tjelesne



mase (42). Dokazano je i da nema razlike u smrtnosti uslijed uporabe dugodjelujućih i oralnih antipsihotika (43).

Zahvaljujući sporoj apsorpciji, dugodjelujući antipsihotici održavaju stabilnu koncentraciju u krvi duže nego oralni te stoga pri prekidu uzimanja terapije neće doći do naglog pada koncentracije lijeka u krvi (34). Nedostatak spore apsorpcije je što je potrebno duže vrijeme za postizanje koncentracije u krvi koja je dovoljna za antipsihotični učinak i prevenciju relapsa, a prednost je mogući manji broj nuspojava zbog manje razlike između minimalne i maksimalne koncentracije lijeka u krvi (35).

Efikasnost dugodjelujućih antipsihotika potvrđena je skalama procjene koje se koriste za procjenu kvalitete života oboljelih od shizofrenije (GAF skala, engl. *Global Assessment of Functioning*, i SF-36, engl. *Short Form Health Survey*) i težine simptoma (PANNS skala engl. *Positive and Negative Syndrome Scale*) te mjerenjem duljine hospitalizacije pri čemu je utvrđen smanjen broj i duljina hospitalizacija (42).

Što se tiče troškova liječenja, istraživanja su pokazala da nema značajne razlike između troškova liječenja pri uporabi oralnih u usporedbi s dugodjelujućim antipsihoticima. Iako su troškovi bolničkog liječenja smanjeni uporabom dugodjelujućih antipsihotika zbog manje stope relapsa i rehospitalizacija, cijena tih lijekova je velika te doprinosi ukupnom trošku liječenja (44).

Prevalencija uporabe dugodjelujućih antipsihotika u liječenju shizofrenije iznosi 12-66 %. Manje od 20 % oboljelih liječi se dugodjelujućim antipsihoticima, a manje od 10 % psihijatar ih nudi kao opciju terapije usprkos dokazanoj efikasnosti, sigurnosti i prednostima pred oralnim antipsihoticima. Neki od uzroka rjeđeg propisivanja su percepcija da su dugodjelujući antipsihotici namijenjeni samo „najtežim“ pacijentima, mišljenje psihijatar da pacijenti preferiraju oralne antipsihotike, slaba dostupnost dugodjelujućih antipsihotika nove generacije te neinformiranost pacijenata o dugodjelujućim antipsihoticima (42).

#### **4. ZAKLJUČAK**

Shizofrenija je skupina psihičkih bolesti koje u najvećem broju slučajeva imaju dugotrajan tijek te zbog toga zahtijevaju i dugotrajnu terapiju antipsihoticima. Dugodjelujući antipsihotici pokazuju brojne benefite u liječenju osoba oboljelih od shizofrenije te mogu doprinijeti boljoj kvaliteti života oboljelih. Pokazuju velik sigurnosni profil te neki uzrokuju i manji broj nuspojava od oralnih ekvivalenata. Uporabom u ranijim fazama bolesti, mogu usporiti progresiju bolesti i spriječiti komplikacije uzrokovane neadherencijom i prestankom uzimanja terapije. Unatoč svim ovim činjenicama, premalo se propisuju kao terapija shizofrenije.

#### **5. ZAHVALE**

Zahvaljujem mentoru izv. prof. prim. dr. sc. Miroslavu Hercegu na dostupnosti, znanju i vremenu koje je uložio za izradu ovog rada.

## 6. LITERATURA

1. Begić D. Psihopatologija. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2021.
2. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a Complex Trait: Evidence From a Meta-analysis of Twin Studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(12):1187-92. doi: 10.1001/archpsyc.60.12.1187.
3. Wahbeh MH, Avramopoulos D. Gene-Environment Interactions in Schizophrenia: A Literature Review. *Genes*. 2021;12(12):1850. doi: 10.3390/genes12121850.
4. Walker EF, Diforio D. Schizophrenia: A neural diathesis-stress model. *Psychol Rev*. 1997;104(4):667-85. doi: 10.1037/0033-295X.104.4.667.
5. Stilo SA, Murray RM. Non-Genetic Factors in Schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21(10):100. doi: 10.1007/s11920-019-1091-3.
6. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, i sur. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet Lond Engl*. 2009;373(9659):234-9. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60072-6.
7. Ripke S, Neale BM, Corvin A, Walters JTR, Farh KH, Holmans PA, i sur. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014;511(7510):421-7. doi: 10.1038/nature13595.
8. Qi Z, Wang J, Gong J, Su T, Fu S, Huang L, i sur. Common and specific patterns of functional and structural brain alterations in schizophrenia and bipolar disorder: a multimodal voxel-based meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci JPN*. 2022;47(1):E32-47. doi: 10.1503/jpn.210111.
9. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric Complications and Schizophrenia: Historical and Meta-Analytic Review. *Am J Psychiatry*. 2002;159(7):1080-92. doi: 10.1176/appi.ajp.159.7.1080.
10. Dalman C, Thomas HV, David AS, Gentz J, Lewis G, Allebeck P. Signs of asphyxia at birth and risk of schizophrenia. Population-based case-control study. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2001;179:403-8. doi: 10.1192/bjp.179.5.403.
11. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieveise R, Lataster T, Viechtbauer W, i sur. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull*. 2012;38(4):661-71. doi: 10.1093/schbul/sbs050.
12. Trotta A, Di Forti M, Mondelli V, Dazzan P, Pariante C, David A, i sur. Prevalence of bullying victimisation amongst first-episode psychosis patients and unaffected controls. *Schizophr Res*. 2013;150(1):169-75. doi: 10.1016/j.schres.2013.07.001.
13. Khandaker GM, Zimbron J, Dalman C, Lewis G, Jones PB. Childhood infection and adult schizophrenia: a meta-analysis of population-based studies. *Schizophr Res*. 2012;139(1-3):161-8. doi: 10.1016/j.schres.2012.05.023.

14. Henquet C, Murray R, Linszen D, van Os J. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull.* 2005;31(3):608-12. doi: 10.1093/schbul/sbi027.
15. Henquet C, Di Forti M, Morrison P, Kuepper R, Murray RM. Gene-Environment Interplay Between Cannabis and Psychosis. *Schizophr Bull.* 2008;34(6):1111-21. doi: 10.1093/schbul/sbn108.
16. Vaucher J, Keating BJ, Lasserre AM, Gan W, Lyall DM, Ward J, i sur. Cannabis use and risk of schizophrenia: a Mendelian randomization study. *Mol Psychiatry.* 2018;23(5):1287-92. doi: 10.1038/mp.2016.252.
17. Stilo SA, Gayer-Anderson C, Beards S, Hubbard K, Onyejiaka A, Keraite A, i sur. Further evidence of a cumulative effect of social disadvantage on risk of psychosis. *Psychol Med.* 2017;47(5):913-924. doi: 10.1017/S0033291716002993.
18. Karlović D, Silić A. Psihopatologija. U: Karlović D, Peitl V, Silić A. (ur.) *Shizofrenije*. Zagreb: Naklada Slap; 2019. str. 41-63.
19. Stahl SM. Psihoza i shizofrenija. U: Stahl SM. *Stahlovi temelji psihofarmakologije*. 4. izd. Karlović D. (ur. hrv. izd.). Zagreb: Naklada Slap; 2017. str. 79.-128.
20. Štrkalj-Ivezić. Psihoza, shizofrenija, shizoafektivni poremećaj, bipolarni poremećaj. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
21. Vidrih B. Dugotrajno liječenje. U: Karlović D, Peitl V, Silić A, ur. *Shizofrenije*. Zagreb: Naklada Slap; 2019. str. 361.–373.
22. Vilibić M. Ocjenke ljestvice. U: Karlović D, Peitl V, Silić A, ur. *Shizofrenije*. Zagreb: Naklada Slap; 2019. str. 185.–196.
23. International Classification of Diseases 11th Revision (ICD-11) [internet]. World Health Organization; [pristupljeno 4.3.2024.]. Dostupno na: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#1683919430>.
24. Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis – Second Edition Updated [Internet]. Orygen, Revolution in Mind; [pristupljeno 21.3.2024.]. Dostupno na: <https://www.orygen.org.au/Training/Resources/Psychosis/Guidelines/Australian-Clinical-Guidelines-for-Early-Psychosis>.
25. Šagud M. Ostale farmakoterapijske mogućnosti liječenja shizofrenije. U: Karlović D, Peitl V, Silić A. (ur.) *Shizofrenije*. Zagreb: Naklada Slap; 2019. str. 317.-330.
26. Šago D. Psihološke metode liječenja. U: Karlović D, Peitl V, Silić A. (ur.) *Shizofrenije*. Zagreb: Naklada Slap; 2019. str. 389.-408.
27. Brečić P, Polšek D. Adherencija u liječenju shizofrenije. U: Karlović D, Peitl V, Silić A. (ur.) *Shizofrenije*. Zagreb: Naklada Slap; 2019. str. 347.-360.
28. Kaplan G, Casoy J, Zummo J. Impact of long-acting injectable antipsychotics on medication adherence and clinical, functional, and economic outcomes of schizophrenia. *Patient Preference Adherence.* 2013;7:1171-80. doi: 10.2147/PPA.S53795.

29. Haddad PM, Brain C, Scott J. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. *Patient Relat Outcome Meas.* 2014;5:43-62. doi: 10.2147/PROM.S42735.
30. Johnson D a. W. Historical perspective on antipsychotic long-acting injections. *Br J Psychiatry Suppl.* 2009;52:S7-12. doi: 10.1192/bjp.195.52.s7.
31. Stahl SM. Antipsihotici. U: Stahl SM. Stahlovi temelji psihofarmakologije. 4. izd. Karlović D. (ur. hrv. izd.). Zagreb: Naklada Slap; 2017. str. 129.-236.
32. Silić A, Karlović D. Mehanizmi djelovanja antipsihotika. U: Karlović D, Peitl V, Silić A, ur. Shizofrenije. Zagreb: Naklada Slap; 2019. str. 255.-289.
33. Crnković D. Nuspojave antipsihotika. U: Karlović D, Peitl V, Silić A. (ur.) Shizofrenije. Zagreb: Naklada Slap; 2019. str. 303.-316.
34. Spanarello S, Ferla TL. The Pharmacokinetics of Long-Acting Antipsychotic Medications. *Curr Clin Pharmacol.* 2014;9(3):310-7. doi: 10.2174/15748847113089990051.
35. Correll CU, Kim E, Sliwa JK, Hamm W, Gopal S, Mathews M, i sur. Pharmacokinetic Characteristics of Long-Acting Injectable Antipsychotics for Schizophrenia: An Overview. *CNS Drugs.* 2021;35(1):39-59. doi: 10.1007/s40263-020-00779-5.
36. Zypadhera [Internet]. European Medicines Agency; [pristupljeno 17.5.2024.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zypadhera#product-info>.
37. Wang D, Schneider-Thoma J, Siafis S, Qin M, Wu H, Zhu Y, i sur. Efficacy, acceptability and side-effects of oral versus long-acting- injectables antipsychotics: Systematic review and network meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* 2024;83:11-8. doi: 10.1016/j.euroneuro.2024.03.003.
38. McEvoy JP. Risks versus benefits of different types of long-acting injectable antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* 2006;67 Suppl 5:15-8.
39. Jakovljević M. Long-acting injectable (depot) antipsychotics and changing treatment philosophy: possible contribution to integrative care and personal recovery of schizophrenia *Psychiatr Danub.* 2014;26(4):304-7.
40. Greene M, Yan T, Chang E, Hartry A, Touya M, Broder MS. Medication adherence and discontinuation of long-acting injectable versus oral antipsychotics in patients with schizophrenia or bipolar disorder. *J Med Econ.* 2018;21(2):127-34. doi: 10.1080/13696998.2017.1379412.
41. Goff DC, Hill M, Freudenreich O. Strategies for improving treatment adherence in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry.* 2010;71 Suppl 2:20-6. doi: 10.4088/JCP.9096su1cc.04.
42. Rossi G, Frediani S, Rossi R, Rossi A. Long-acting antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia: use in daily practice from naturalistic observations. *BMC Psychiatry.* 2012;12(1):122. doi: 10.4088/JCP.9096su1cc.04.

43. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. Mortality Risk Associated With Long-acting Injectable Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-analyses of Randomized Controlled Trials. *Schizophr Bull.* 2016;42(6):1438-45. doi: 10.1093/schbul/sbw043.
44. Lin D, Thompson-Leduc P, Ghelerter I, Nguyen H, Lafeuille MH, Benson C, i sur. Real-World Evidence of the Clinical and Economic Impact of Long-Acting Injectable Versus Oral Antipsychotics Among Patients with Schizophrenia in the United States: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs.* 2021;35(5):469-81. doi: 10.1007/s40263-021-00815-y.

## **7. ŽIVOTOPIS**

### **Osobni podaci**

Morena Benčić

datum rođenja: 27.1.1999.

email: morena.bencic@gmail.com

### **Obrazovanje**

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu (2018. – trenutačno)

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci (2017. – 2018.)

V. gimnazija, Zagreb (2013. – 2017.)

### **Radno iskustvo**

Unisport ZG, bolničarka (2023. – trenutačno)

2MT d.o.o, fotografkinja (2022. – trenutačno)

### **Volontiranje**

Studentska sekcija za hipertenziju (2023. – trenutačno)

Projekt „Promicanje mentalnog zdravlja – Pogled u sebe“ (2022. – 2023.)

Ženska soba (2022. – 2023.)

In and Out of Your Mind conference (2022.)

Odbor za promicanje psihološkog zdravlja (2022.)

### **Vještine**

Jezici: engleski, njemački

Digitalne vještine: Adobe Illustrator, MS Office, komunikacijski programi