# Utjecaj primjene paliperidon-palmitata na kvalitetu života u liječenju oboljelih od shizofrenije

**Maričić, Mirna**

**Professional thesis / Završni specijalistički**

**2019**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:313745

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-03-29**

*Repository / Repozitorij:*

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Mirna Maričić

# UTJECAJ PRIMJENE PALIPERIDON-PALMITATA NA KVALITETU ŽIVOTA U LIJEČENJU OBOLJELIH OD SHIZOFRENIJE

Specijalistički rad

Zagreb, 2019.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Mirna Maričić

# UTJECAJ PRIMJENE PALIPERIDON-PALMITATA NA KVALITETU ŽIVOTA U LIJEČENJU OBOLJELIH OD SHIZOFRENIJE

Specijalistički rad

Zagreb, 2019.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: dr.sc. Maja Živković

Specijalistički rad obranjen je dana 18.12.2019. na Farmaceutsko-Biokemijskom fakultetu u Zagrebu,

pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc.dr.sc. Petra Turčić
2. dr.sc. Maja Živković
3. izv.prof.dr.sc. Lidija Bach-Rojecky

Rad ima 54 lista.

*Završni rad poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija izrađen je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, uz veliku pomoć i stručno vodstvo mentorice dr.sc. Maje Živković s Klinike za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb.*

*Hvala mojoj obitelji na razumijevanju i podršci.*
*Velika hvala Ivanu na strpljenju sve ovo vrijeme.*
*Posebna zahvala mentorici dr.sc. Maji Živković na mentorstvu, savjetima, svesrdnoj pomoći i nevjerojatnom strpljenju prilikom izrade završnog rada.*

## SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Tema ovog preglednog rada je ukazati na glavne terapijske probleme prilikom liječenja oboljelih od shizofrenije, navesti utjecaj postizanja terapijskog cilja na samu kvalitetu života te kako se navedeno može promijeniti primjenom injekcijskih dugodjelujućih, jednomjesečnih i tromjesečnih formulacija lijeka, u ovom slučaju paliperidon-palmitata.

**Materijal i metode:** U svrhu istraživanja pregledani su razni raspoloživi izvori informacija kao što su stručne publikacije objavljene u relevantnim časopisima, stručna i znanstvena literatura, dijagnostički i statistički priručnici potrebni u postavljanju dijagnoze, važeće terapijske smjernice, baza lijekova Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode, Registar lijekova za 2018. godinu te drugi dostupni izvori.

**Rezultati:** Prikazani su važni terapijski problemi prilikom liječenja oboljelih od shizofrenije kao što su slaba suradljivost i pojavnost relapsa, najčešće zbog značajnih nuspojava registriranih oralnih antipsihotika koji se koriste pri liječenju. U tu svrhu pregledana je dostupna literatura na temu dugodjelujućeg intramuskularnog lijeka paliperdon-palmitata, efikasnost i sigurnost njegove primjene, razlike naspram oralne terapije, utjecaj na adherenciju, poboljšanje kvalitete života te postizanje terapijskog cilja.

**Zaključak:** Primjenom paliperidon-palmitata kao i drugih depo preparata dokazano se smanjuje istovremena upotreba više različitih antipsihotika, smanjuje se broj mogućih interakcija te nuspojava lijekova, poboljšava adherentnost i terapijski odgovor, a samim time smanjuje i broj rehospitalizacija, produžuje se vrijeme u remisiji, što uzrokuje i smanjenje opterećenja na cjelokupni zdravstveni sustav. Posljedično, poboljšava se odnos pacijenta sa obitelji, ali i s odabranim liječnikom, a što je najvažnije, povećava se kvaliteta života samog bolesnika te mu se omogućava samostalno življenje i privređivanje.

## SUMMARY

**Objectives:** The topic of this review paper is to highlight the main therapeutic problems in the treatment of patients with schizophrenia, to indicate the impact of achieving a therapeutic goal on quality of life, and how this can be altered by the use of injectable long-acting, monthly and quarterly drug formulations, in this case paliperidone-palmitate.

**Material and methods:** For the purpose of the research, various available sources of information were reviewed such as professional publications published in relevant journals, professional and scientific literature, diagnostic and statistical manuals needed for diagnosis, current therapeutic guidelines, Croatian Medicines and Medicinal Products Database, Medicines Registry for 2018 and other sources available.

**Results:** Important therapeutic problems in the treatment of patients with schizophrenia are presented, such as poor compliance and the occurrence of relapses, most often due to the significant side effects of registered oral antipsychotics used in the treatment. For this purpose, the available literature on the topic of long-acting intramuscular drug paliperdon-palmitate, the efficacy and safety of its administration, differences with oral therapy, impact on adherence, improvement of quality of life and achievement of therapeutic goal were reviewed.

**Conclusion:** The use of paliperidone-palmitate and other depot preparations has been shown to reduce the concomitant use of several different antipsychotics, reduce the number of possible interactions and side effects of drugs, improve adherence and therapeutic response, and thus reduce the number of rehospitalizations, prolong the time in remission, which also causes reducing the burden on the overall health system. Consequently, the patient's relationship with the family, but also with the chosen doctor is improved, and, most importantly, the quality of life of the patient is improved and he is enabled to live and earn his own living

# Sadržaj


1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA 1

1.1. Shizofrenija 3

1.1.1. Klinička slika shizofrenije 3

1.1.2.Etiologija shizofrenije 5

1.1.3. Terapijski odgovor 6

1.2. Liječenje shizofrenije kroz povijest 7

1.3. Suvremeni pristup liječenju shizofrenije 11

2. CILJ ISTRAŽIVANJA 16

3. MATERIJAL I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI 17

3.1. Nuspojave antipsihotika 18

3.2. Adherencija i relaps 26

3.2.1. Adherencija i relaps kod primjene paliperidon-palmitata (PP) 29

3.3. Paliperidon-palmitat (PP) 30

3.4. Funkcionalna remisija i kvaliteta života 32

4. RASPRAVA 34

5.ZAKLJUČAK 39

6. REFERENCIJE 40

7. ŽIVOTOPIS 46

Popis oznaka i kratica 47

# 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Psihijatrijski su poremećaji od ranih početaka pratili razvoj civilizacije i tijekom tog dugog razdoblja mijenjali su svoju kliničku sliku, tijek, metode liječenja, prognozu te sami ishod. Još u srednjem vijeku se smatralo da su psihijatrijski bolesnici pod utjecajem demona, a žene su spaljivane na lomači kao vještice. Bez obzira na povećanje svijesti o postojanju mentalnih poremećaja kroz 17. i 18. stoljeće, sve do početka 19. stoljeća, psihijatrijske bolesnike se smatralo nekom vrstom prokletstva te ih se tretiralo kao kriminalce (1). Tek sredinom 20. stoljeća kada su se pojavili prvi antipsihotici, započeo je razvoj psihofarmaka i liječenje psihijatrijskih bolesnika kakvo poznajemo i danas (2).

Danas se psihijatrijski poremećaji ubrajaju u vodeće javnozdravstvene probleme. Visoka prevalencija, težina bolesti, kronični tijek, nemogućnost samostalnog življenja i privređivanja, narušena kvaliteta života oboljelog i njegove okoline te česte hospitalizacije predstavljaju velik problem bolesniku kao pojedincu, ali i cjelokupnom zdravstvenom sustavu, kako na globalnoj razini, tako i kod nas. Psihijatrijski poremećaji su najučestalija kronična stanja koja utječu na skoro 40% ukupne europske populacije. Najzastupljeniji su depresija i anksioznost, dok na shizofreniju i srodne poremećaje otpada otprilike 1-2% populacije, jednako kod oba spola (3).

Pojavnost psihijatrijskih poremećaja tijekom vremena ne pokazuje veća odstupanja i zastupljeni su sa 6-7% u ukupnom pobolu stanovništva i hospitalnim liječenjima u Republici Hrvatskoj od čega čak 70% otpada na radno aktivnu populaciju (u dobi od 20-59 godina) što predstavlja veliki teret za zdravstveni sustav. S obzirom na broj dana potrebnog bolničkog liječenja shizofrenija predstavlja najčešći psihijatrijski poremećaj i zastupljena je s 30,7% (4). Osobe oboljele od psihijatrijskih poremećaja često imaju veću stopu smrtnosti u odnosu na ostatak populacije pa umiru čak 20 godina ranije od prosjeka. Razlog tome su, između ostalog, visoka incidencija samoubojstava, odnosno kao češći razlozi navode se komorbiditetna stanja te neliječene bolesti kao što su bolesti krvožilnog sustava, tumori i dijabetes (5).

Cilj je ovog preglednog rada ukazati na brojne terapijske probleme s kojima se tijekom liječenja susreću oboljeli od shizofrenije, koji je utjecaj bolesti i neadherencije na kvalitetu života te prikazati koje su to suvremene spoznaje i dostupne mogućnosti liječenja.

Jedna od učinkovitih terapijskih opcija zasigurno je primjena dugodjelujućih antipsihotika koji se apliciraju intramuskularno jednom mjesečno ili čak kvartalno, što u znatnoj mjeri povećava adherenciju bolesnika i osigurava uspostavu dugotrajne remisije bolesti te samim time dugoročno poboljšava i kvalitetu života oboljelih od shizofrenije.

## 1.1. Shizofrenija

Shizofreniju je još davne 1851. godine Morel okarakterizirao kao bolest s ranim početkom te postupnim mentalnim slabljenjem i nazvao je *dementia praecox*. 1896. godine Emil Kraepelin je različite kliničke prezentacije dementia-e praecox podijelio na katatonu, hebefrenu i paranoidnu, dok je sam naziv shizofrenija uveo Eugen Bleuler 1911. godine, mada taj pojam do današnjih dana nije u potpunosti prihvaćen. S aspekta kliničke psihijatrije shizofrenija predstavlja kronični, teški psihijatrijski poremećaj koji pogađa oko 1% populacije te dovodi do oštećenja na kognitivnom, motoričkom, afektivnom i voljno-nagonskom planu ličnosti (6). Najčešće se javlja u mlađoj odrasloj dobi, ali može se javiti i prije perioda puberteta. Kod žena se javlja nešto kasnije u odnosu na muškarce, između 25. i 35. godine, ali je produljen period obolijevanja do iznad 40. godine života. Kod muškaraca se javlja puno češće nego kod žena, za čak 40%, te se prvi put javlja većinom između 10. i 25. godine života (7-8).

### *1.1.1. Klinička slika shizofrenije*

Za postavljanje dijagnoze potrebno je prepoznavanje niza simptoma i znakova koji su uglavnom praćeni poremećajem radnog i socijalnog funkcioniranja. Glavni simptomi shizofrenije obuhvaćaju niz spoznajnih i emotivnih smetnji koje mogu uključivati lakoću govora i sporazumijevanja, ponašanje, izdašnost misli, sposobnost obraćanja pažnje, kontroliranje volje i nagona, sposobnost uživanja.

Prema dijagnostičkom i statističkom priručniku za duševne poremećaje Američkog psihijatrijskog društva (DSM-V) navedene simptome svrstavamo pod **kriterij A** (pozitivni simptomi A1 - A4, te negativni simptomi A5) :

1) Sumanutosti (kriterij A1) – iskrivljena uvjerenja koja većinom obuhvaćaju i pogrešna tumačenja iskustva ili svijesti, dok njihov sadržaj može uključivati različite ideje (ideje proganjanja, odnosa, somatske ideje, ideje veličine, religijske ideje). Ponekad je vrlo teško razlikovati sumanutosti od ideja kojih se osoba čvrsto drži i može ovisiti o stupnju uvjerenosti u istinitost određene ideje usprkos jasnim proturječnim dokazima. Ako se prosudi da su sumanutosti bizarne, samo je taj jedan simptom dovoljan da se zadovolji kriterij A za shizofreniju.

2) Halucinacije (kriterij A2) – mogu biti slušne, vidne, okusne, opipne, mirisne dok su ipak najčešće slušne halucinacije. Slušne halucinacije se doživljavaju kao poznati ili nepoznati glasovi koji se opažaju različito od vlastitih misli. Ukoliko dva ili više glasova međusobno razgovaraju ili glasovi daju stalne primjedbe na bolesnikovo ponašanje ili misli, simptom je dostatan za zadovoljenje kriterija A.
3) Disocirani govor (kriterij A3) – osoba se prebacuje s jedne teme na drugu, odgovori mogu biti neizravno vezani ili u potpunosti nevezani za postavljeno pitanje, ili rijetko govor može biti potpuno nerazumljiv.
4) Snažno smeteno i katatono ponašanje (kriterij A4) – smeteno ponašanje može se očitovati na različite načine, ali većinom vodi do teškoća u svakodnevnim aktivnostima (od neuobičajenog oblačenja, osobne higijene, preko neodgovarajućeg seksualnog ponašanja do nepredvidivog i nepotaknutog uzbuđenja). Katatono ponašanje obuhvaća značajno smanjene reakcije na okolinu, od nepomičnog položaja, opiranja pokretu, zauzimanja neadekvatnog ili bizarnog položaja, nepotaknuta pojačana motorička aktivnost do potpune nesvjesnosti.
5) Negativni simptomi (kriterij A5) – smanjen osjećaj zadovoljstva, alogija (smanjeni govor) i avolicija (teškoće u počinjanju i održavanju neke aktivnosti) od posebnog su značaja u definiciji shizofrenije i uvelike utječu na stupanj mortaliteta koji je vezan uz ovaj poremećaj. Negativni simptomi teški su za prosudbu jer se uvijek javljaju na granici normalnog ponašanja. Nespecifični su te mogu nastati i zbog drugih, vanjskih utjecaja (nuspojave lijekova, posljedica pozitivnih simptoma, izopćenja iz okoline itd.)

Da bi se dijagnosticirala shizofrenija potrebna je istovremena prisutnost barem dva od pet kriterija u vremenskom intervalu dužem od mjesec dana, osim ako su sumanutosti previše bizarne ili halucinacije uključuju glasove koji međusobno razgovaraju ili komentiraju bolesnika pa je u tom slučaju dostatan samo jedan kriterij. Socijalne i radne smetnje (međuljudski odnosi, briga o samome sebi, zadržavanje posla itd.) predstavljaju **kriterij B** prilikom postavljanja dijagnoze, one su značajno ispod premorbidne razine funkcioniranja. Da bi se postigao **kriterij C**, neki od znakova moraju trajati u razdoblju od barem 6 mjeseci tijekom kojega mora postojati aktivni stadij u intervalu od mjesec dana čiji simptomi zadovoljavaju kriterij A. **Kriterij D** predstavlja isključenje shizoafektivnog poremećaja i poremećaja raspoloženja pri čemu je trajanje afektivnih simptoma znatno kraće od trajanja aktivnog i rezidualnog stadija. Također, potrebno je utvrditi da simptomi

nisu uzrokovani nekim drugim općim stanjem ili psihoaktivnom tvari (**kriterij E**) te da ne postoji veza s razvojnim poremećajem (poput autizma ili nekog drugog komunikacijskog poremećaja) s početkom u djetinjstvu (**kriterij F**) (9).

Za dijagnozu shizofrenije prema MKB-10 potreban je barem jedan jasan simptom [naveden od točki a) do d)], ili dva i više simptoma [navedenih od e) do h)] u trajanju od minimalno mjesec dana, dok se kriterij i) odnosi isključivo na jednostavnu shizofreniju u trajanju od godinu dana. Simptomi su sljedeći:

a) Jeka misli, oduzimanje ili nametanje misli
b) Sumanuta opažanja, sumanutosti kontrole, utjecaja ili pasivnosti
c) Slušne halucinacije kod kojih glasovi međusobno razgovaraju o bolesniku ili komentiraju bolesnika u trećem licu
d) Trajne bizarne sumanutosti (kao što su moć razgovaranja s vanzemaljcima, moć upravljanja vremenom)
e) Trajne halucinacije bilo kojeg tipa praćene sumanutim idejama
f) Disocirane misli, dezorganizirani govor, neologizmi
g) Katatono ponašanje – neprirodan položaj tijela, zakočenost, savitljivost
h) Negativni simptomi – siromaštvo govora, apatija
i) Značajna promjena ponašanja u vidu povlačenja od društva, zaokupljenosti samim sobom, nezainteresiranost (10-11).

S obzirom na kliničku sliku, rezultate i prognozu liječenja, razlikujemo 5 podtipova shizofrenije : paranoidni, dezorganizirani, katatoni, nediferencirani i rezidualni tip. Tijek shizofrenije većinom se sastoji od izmjena epizoda remisije i relapsa što u konačnici utječe na sve segmente života, dok se kod samo 10 – 15 % bolesnika tijekom života razvije samo jedna epizoda bolesti (9, 12).

### *1.1.2.Etiologija shizofrenije*

Unatoč brojnim dosadašnjim istraživanjima, još uvijek nije potpuno jasna etiopatogeneza shizofrenije. Ipak se smatra da biološki čimbenici igraju značajnu ulogu u predispoziciji za nastanak shizofrenije, dok su psihosocijalni čimbenici važniji u održavanju i

precipitiranju bolesti. Rani rizični čimbenici obuhvaćaju prenatalne i perinatalne čimbenike. Kao prenatalni čimbenici navode se respiratorne infekcije, virusne infekcije, malnutricija, stresne situacije tijekom trudnoće. Perinatalni čimbenici rizika su rođenje u zimsko doba godine, neonatalne infekcije CNS-a, perinatalno oštećenje mozga, niska porođajna težina dok se u novije vrijeme spominje i deficijencija D vitamina tijekom razvoja koja može dovesti do promjena u konstituiranju dopaminergičkog sustava i može imati specifičniju ulogu u očitovanju bolesti od svih do sada navedenih čimbenika (13). Također su identificirane i abnormalnosti koje se javljaju u periodu razvoja koje bi mogle utjecati na razvitak bolesti kao što su: usporeno odrastanje novorođenčeta, motorička oštećenja u ranom djetinjstvu, problemi u socijalnoj prilagodbi (14). Razne su psihodinamičke i neurobiološke teorije pokušale razriješiti etiologiju shizofrenije. Zbog izravne korelacije s pozitivnim i negativnim simptomima bolesti te činjenice da trenutno svi postojeći antipsihotici ostvaruju svoj terapijski učinak djelovanjem na dopaminergičke receptore, nama je za ovaj rad najzanimljivija i danas aktualna dopaminska hipoteza koja se najduže uspjela održati u psihijatriji, a temelji se na prefrontalnoj hipodopaminergiji i subkortikalnoj hiperdopaminergiji (15-16). Mnoge studije dokazale su pretpostavku kako je povećana sinteza i pohranjivanje, odnosno općenita aktivnost dopaminskih receptora u shizofreniji, naročito u supkortikalnom i dorzolazeralnom prefrontalnom korteksu (17).
U ovisnosti o dopaminergičkim putevima- talamički, nigrostrijatalni, mezolimbički, mezokortikalni te tuberoinfundibularni put dovode se u vezu pozitivni i negativni simptomi shizofrenije te potencijal za nastanak nuspojava određenih antipsihotika. Primjerice, uslijed reducirane funkcije mezokortikalnog dopaminskog puta nastaju negativni simptomi, povećanom aktivnosti mezolimbičkog dopaminskog puta nastaju pozitivni simptomi shizofrenije, parkinsonizam je povezan uz smanjenu aktivnost nigrostrijatalnog dopaminskog puta, dok se hiperprolaktinemija kao česta nuspojava veže uz redukciju dopaminske aktivnosti tuberoinfundibularnog puta (18).

### *1.1.3. Terapijski odgovor*

S obzirom da ne postoje jedinstveni testovi ili dijagnostičke metode koje bi mjerile terapijski odgovor na antipsihotike, Kay je 1987.godine predložio ocjensku ljestvicu PANSS (engl. Positive and Negative Syndrome Scale) za procjenu simptoma shizofrenije koja

je vrlo brzo usvojena te postala sveobuhvatna i najčešće korištena ljestvica u promjeni težine psihopatologije te procjeni pozitivnih, negativnih i kognitivnih simptoma. Procjena terapijskog odgovora obično se radi u razmaku između 4 i 6 tjedana od početka terapije, u slučaju da se antipsihotik daje u dovoljnoj dozi. Ako u navedenom periodu nije došlo do smanjenja simptoma, lijek je potrebno promijeniti. Ukoliko se prvotni zbroj na ocjenskoj ljestvici PANSS smanji za 35%, smatra se da je odgovor na terapiju parcijalan, dok je kod smanjenja simptoma za 50% terapijski odgovor dobar (19-20). Valja naglasiti da terapijski odgovor ne ovisi samo o profilu nuspojava i vrsti primijenjenog lijeka, već je on izrazito kompleksan proces koji uključuje razne čimbenike kao što su prehrambene navike, pušenje, komorbiditeti, metabolički odgovor, dob, spol, te gensku osnovu.

## 1.2. Liječenje shizofrenije kroz povijest

Nova era u liječenju psihijatrijskih bolesnika započela je otkrićem fenotiazina krajem 19. stoljeća te primjenom klorpromazina kao prvog antipsihotika 1952. godine. Do tada su kroz povijest korištene razne metode: od primjene antihistaminika s izrazitim sedativnim djelovanjem za smirivanje (2) preko upotrebe, s današnje točke gledišta, možda ne sasvim etičkih metoda poput raznih neurokirurških metoda, inzulinskog šoka te elektrokonvulzivne terapije koja se u pojedinim indikacijama može koristiti i danas. Upotreba navedenih metoda u liječenju shizofrenije najrasprostranjenija je u prvoj polovici prošloga stoljeća (21).

Tridesetih godina prošlog stoljeća psihijatrijske su se ustanove nazivale azilima, bile su djelomično zatvorenog tipa pa su ih u to doba uspoređivali više sa zatvorima nego ustanovama za liječenje. Svi su bili uniformirani, bolesnici i osoblje, da bi se u svakom trenutku mogli razlikovati. Danas se smatra da su u to vrijeme većini bolesnika uskraćena osnovna građanska prava i slobode, dok se nekim postupcima vrijeđalo i njihovo dostojanstvo. Početkom 1934. godine mađarski psihijatar Von Meduna je uveo inducirane konvulzije u liječenju katatone shizofrenije i epilepsije. Prvotno je za induciranje konvulzija koristio intramuskularnu aplikaciju kamfora u ulju koja je ubrzo izbačena zbog neprihvatljivih nuspojava. U isto vrijeme austrijski psihijatar Sakel počeo je koristiti inzulin za izazivanje

hipoglikemijskih konvulzija u liječenju shizofrenije, a postupak je dobio široku primjenu, većinom u europskim zemljama (22).

Shizofrenija je u tridesetim godinama prošlog stoljeća bila bolest za koju nije postojao lijek – kratko vrijeme pokušala se uvesti psihoterapija i barbiturati, ali bez većeg uspjeha pa je bolest u većini slučajeva postajala kronična s trajnim oštećenjima. U to doba različiti oblici šoka korišteni su u liječenju shizofrenije što uključuje: induciranje narkoze pomoću lijekova kao što su barbiturati i opijati, induciranje groznice upotrebom virusa malarije i visokofrekventnih struja, ubrizgavanjem stranih proteina te, nešto kasnije, induciranje epileptičnih napada pomoću droga kao što je kamfor (23). Manfred Sakel predložio je 1933. godine upotrebu inzulinske kome u liječenju shizofrenije, Egas Moniz primijenio je 1936. godine frontalnu lobotomiju koja se kao metoda liječenja shizofrenije naširoko koristila i u SAD-u, dok su Cerletti i Bini 1938. godine primijenili prvu elektrokonvulzivnu terapiju (2).

Inzulinski šok

Inzulin je dostupan od 1923. za kontrolu šećera u krvi kod dijabetesa. Koristio se u različitim dozama i za mnoga druga medicinska stanja, između ostalog, kao anksiolitik kod delirium tremensa te za postizanje idealne tjelesne težine; naposljetku i za induciranje kome prilikom liječenja shizofrenije. DICT (eng. *Deep Insulin Coma Therapy*) je bila odobrena za liječenje shizofrenije u periodu od 1933-1960.(24).

Tretman se izvodio u četiri faze:

1. *Pripremna faza*- inicijalna doza od 5 do 20 jedinica inzulina davala se intramuskularno u ranim jutarnjim satima, na prazan želudac, zatim se povećavala od 5 do 10 jedinica dnevno, dok se nije dobila željena reakcija, što je obično trajalo oko dva tjedna.
2. *Faza šoka*- sastojala se od svakodnevne primjene dovoljno velike doze inzulina za induciranje kome. Kako je osjetljivost bolesnika na inzulin varijabilna, to su doze znale varirati od 15 do 500 jedinica. Tijekom terapijskog napretka mogla se postići ista reakcija u manjim dozama i samo su povremeno doze morale biti povećane.
3. *Faza odmora*- tijekom rane faze liječenja pokazalo se neophodnim bolesniku dati dan odmora između šokova. Naknadno je iskustvo pokazalo da to nije bilo preporučljivo, osim kod nastalih komplikacija poput epileptičnog napadaja. U tom slučaju, davao se dan odmora.

4. *Terminalna faza*– jednom kad se postigla tražena mentalna slika, doza inzulina se smanjivala na jednu trećinu doze kojom se postigao šok te se davala dva sata iza hrane, prije nego je došlo do jake hipoglikemijske reakcije. Svrha ove faze bila je stabilizirati bolesnika i omogućiti organizmu prilagodbu nakon velike doze inzulina. To je obično trajalo oko tjedan dana (23).

Ovakva vrsta inducirane kome ponavljala se gotovo svako jutro u periodu od najmanje šest tjedana (25) i, bez obzira na dosta dijametralne prvotne rezultate, davala je novu nadu u liječenju psihijatrijskih bolesnika (26).

Kao primjer navedeno je istraživanje koje je proveo Johnson po uzoru na Sakela u kojem je sudjelovalo ukupno 100 ispitanika različite dobi, spola i trajanja bolesti te je dokazana korist provedene terapije kod 65% slučajeva. Daleko najbolje rezultate su pokazali ispitanici s trajanjem bolesti kraćim od 6 mjeseci pri čemu su lošiji rezultat imali ispitanici s težom kliničkom slikom i duljim trajanjem bolesti. Ukupni rezultati su prikazani u tablici 1. (27)

Tablica 1.

| Trajanje bolesti | Ukupan broj ispitanika | Potpuna remisija(%) | Socijalna remisija (%) | Poboljšanje | Ukupna korist (broj) | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| <6 mjeseci | 38 | 57,9 | 31,6 | 2,6 | 35 | 92,1 |
| 6-12 mjeseci | 22 | 18,1 | 31,8 | 9,2 | 13 | 59,1 |
| 1-2 godine | 17 | 17,6 | 23,5 | 5,9 | 8 | 47,0 |
| >2 godine | 23 | 8,7 | 4,3 | 26,0 | 9 | 39,0 |
| Ukupno | 100 | 31,0 | 24,0 | 10,0 | 65 | 65,0 |

Psihokirurgija

Portugalski psihijatar Moniz izveo je 1936. godine prvu operaciju na mozgu, takozvanu frontalnu leukotomiju za koji je dobio Nobelovu nagradu (28). Postupak je naišao na veliki odaziv pa je do 1963. godine broj takvih operacija samo u Velikoj Britaniji premašio 15000. Terapijski je optimizam porastao tako visoko da se u nekim krugovima tvrdilo da je lijek za shizofreniju gotovo pronađen. Prateći ovaj val optimizma, izgled mentalnih ustanova

doživio je dramatičnu preobrazbu- od uređenja interijera preko skidanja željeznih ograda do uniformiranog osoblja koje to više nije nužno moralo biti (22). Međutim, kako je vrijeme prolazilo, klasična lobotomija je pokazivala visoku stopu komplikacija te je do 1940-ih zaključeno kako je lobotomija nepoželjan postupak pošto su bolesnici postoperativno učestalo pokazivali zbunjenost, krhkost, slabost, a kod nekih se pojavila epilepsija i često fatalna krvarenja (29). Bez obzira na teške nuspojave, do ožujka 1947. godine samo u SAD-u je izvedeno ukupno 2000 zahvata, od čega ih je 1725 učinjeno do 1941. godine (30). Međutim, u periodu do 1956.g. prema Freeman i Watts broj učinjenih lobotomija je bio preko 3000, od čega je 600 bilo frontalnih i oko 2400 transorbitalnih lobotomija (31).

U današnje vrijeme, razvitkom neurologije, neurokirurgije i novih, modernih tehnika, sve je više dokaza koji podržavaju davno postavljenu tezu da je shizofrenija povezana s prednjim-supkortikalnim neuronskim krugovima. Lezije u području frontalnog kruga uzrokuju promjene izvršnih funkcija, lezije orbitofrontalnog kruga dovode do promjena ličnosti, dok je apatija izražena kod lezija prednjeg cingularnog režnja. Navedeni neurobiološki poremećaji mogu korelirati s neuropsihijatrijskim poremećajima, kao što su depresija, opsesivno-kompulzivni poremećaj, shizofrenija i zlouporaba droga (32). Moderna psihokirurgija je u potpunosti drugačija od one prakticirane od strane Egasa Moniza i Waltera Freemana sredinom XX stoljeća. U prošlosti su se operacije izvodile bez točnog cilja, pa iako je popularnost frontalne lobotomije u početku rasla, 1960-ih godina njezina popularnost je počela opadati, uglavnom zbog neprihvatljivih nuspojava. U današnje se vrijeme, preoperativno uz pomoć magnetne rezonance određuje točan cilj djelovanja (33). Međutim, iako je ispitivanje provedeno u Kini u periodu od 2008. do 2011. godine na 116 ispitanika s dijagnosticiranom shizofrenijom pokazalo dobre rezultate sa stopom odgovora od čak 74% i vrlo malo štetnih događaja (23), unutar pojedinih stručnih i znanstvenih krugova postavilo se pitanje etičnosti samog postupka i točnost dobivenih rezultata. Mišljenja su kako su predstavljeni klinički rezultati vrlo impresivni, međutim, s obzirom da je prema autorima navedeno ispitivanje prvo takve vrste te uzme li se u obzir nesigurnost, rizik, kontroverze i ograničenja (nedostatak kontrolne skupine) – postavlja se opravdano pitanje da li je bilo potrebno uključiti relativno veliki broj ispitanika u ranoj fazi istraživanja (34). Zasigurno, bez obzira na dobivene rezultate i ostvarene kliničke ciljeve, uz ovakve će se metode barem još neko vrijeme vezati i brojna kontroverzna pitanja.

Elektrokonvulzivna terapija (EKT)

Konvulzivna terapija uvedena je u psihijatrijsku praksu 1934. godine zahvaljujući mađarskom psihijatru Medini (35), a 1938. godine talijanski psihijatri Cerletti i Bini primijenili su prvu elektrokonvulzivnu terapiju (2). Četrdesetih godina prošlog stoljeća uvedena je u terapiju istovremeno s inzulinskim šokom. Rezultati istraživanja koje su proveli Horwitz i Kalinowsky u razdoblju od 1942. – 1947. pokazali su da je kombinirani pristup inzulin - elektro šok terapija gotovo jednako sigurna kao do tada korišteni inzulinski šok, međutim, upitnom se pokazala učinkovitost. Poput terapije samim inzulinskim šokom i u kombiniranoj terapiji najbolje rezultate postigla je skupina ispitanika kod kojih je liječenje započelo unutar prvih 6 mjeseci trajanja bolesti te se takav postupak ubrzo napustio (36). Pojavom psihotropnih lijekova 1952. upotreba EKT u liječenju shizofrenije polako se napuštala, no dva desetljeća kasnije, opet je uvedena u liječenje slučajeva rezistentnih na farmakoterapiju (35). Prema početnim teorijama, EKT nije bila primjenjiva kod oboljelih od shizofrenije, a zaključak se temeljio uglavnom na iskustvu s kroničnim oblicima poremećaja. Kasnije je zaključeno da je EKT osobito primjenjiva kod bolesnika u prvim fazama bolesti, posebice onih sa simptomima kao što su hiperaktivnost, halucinacije ili delirij; kod mladih bolesnika, kako bi se izbjegli oslabljujući efekti kronične bolesti te kod bolesnika s katatonijom, pozitivnim simptomima psihoze ili shizoafektivnim obilježjima (37). EKT je smatrana prilično sigurnom metodom liječenja, dok su njeno glavno ograničenje bile visoke stope relapsa i povremeni jaki učinci na pamćenje i sjećanje koji su mogli narušiti njezinu učinkovitost (35).

## 1.3. Suvremeni pristup liječenju shizofrenije

Liječenje shizofrenije danas obuhvaća niz raznih intervencija prilagođenih svakom pojedinom bolesniku, a najčešće uključuje kombinaciju farmakoterapije te socijalnih i psihoterapijskih intervencija, ali svakako valja naglasiti da je primjena farmakoterapije sukladno recentnim smjernicama prvi i osnovni korak u liječenju (38). Lijekovi izbora u liječenju shizofrenije su antipsihotici koji su svoj procvat doživjeli 1951. godine otkrićem

klorpromazina te njegovim uvođenjem u terapiju 1952. godine. Lijek je sintetiziran u Francuskoj gdje se prvi put pojavio kao receptni lijek (39). Klorpromazin se ubraja u prvu generaciju antipsihotika koji su se pokazali učinkoviti u djelovanju na pozitivne simptome bolesti, ali su isto tako pokazali neka ozbiljna i manje ozbiljna ograničenja kao što su fotoosjetljivost, žutica, konvulzije, sljepilo, agranulocitoza, nedjelotvornost u liječenju negativnih simptoma bolesti te pojava neuroloških simptoma kao što su akatizija, tardivna diskinezija, parkinsonizam i distonija koje se jednim imenom nazivaju ekstrapiramidne nuspojave. Zbog navedenih neuroloških nuspojava, antipsihotici prve generacije još se nazivaju tipičnim antipsihoticima ili neurolepticima jer se nekoć upravo to smatralo dokazom njihove djelotvornosti (40-41).

Razvoj suvremenih antipsihotika započeo je 1988. godine rezultatima istraživanja koje je pokazalo superiornost u učinkovitosti klozapina u odnosu na klorpromazin u liječenja shizofrenije, naročito kod bolesnika otpornih na visoke doze haloperidola, a bez štetnih neuroloških učinaka tipičnih za starije antipsihotike (42). Svi antipsihotici imaju određeni stupanj antagonističkog afiniteta u odnosu na dopaminergičke $D_2$-receptore, međutim, dokazano je da prva generacija antipsihotika, iako blokira i druge receptore, pokazuje svoje antipsihotičko djelovanje, kao i ekstrapiramidne nuspojave primarno vezanjem na $D_2$-receptore u središnjem živčanom sustavu. Problem se pokušao riješiti uvođenjem antipsihotika druge generacije koji, osim antagonističkog afiniteta za $D_2$ receptore, imaju antagonistički učinak i na serotoninski receptor 5-$HT_{2A}$ i parcijalno agonističko djelovanje na 5-$HT_{1A}$ receptor, što znatno utječe na smanjenje EPS te daje ovim lijekovima karakter atipičnosti, pa se zato nazivaju i atipični antipsihotici. Djelovanjem na $D_2$ dopaminske receptore ostvaruje se terapijski učinak na pozitivne simptome, dok se preko serotoninskih receptore učinak proširuje na negativne i kognitivne simptome bolesti. Aripiprazol kao jedini pripadnik treće generacije antipsihotika pokazuje dvostruko djelovanje preko $D_2$ receptora. U situacijama s visokom izvanstaničnom koncentracijom dopamina, aripiprazol kao parcijalni agonist, natječe se s dopaminom za vezna mjesta te uzrokuje parcijalni antagonizam te tako pokazuje kliničku učinkovitost. U situacijama kad su izvanstanične koncentracije dopamina niske, lijek se veže za dodatne receptore te uzrokuje parcijalnu aktivnost (43-44).

Sukladno suvremenim smjernicama u liječenju shizofrenije lijek prvog izbora su antipsihotici druge generacije, prvenstveno zbog ozbiljnih nuspojava tipičnih antipsihotika,

premda i oni sami pokazuju određene značajne nuspojave koje su primarno metaboličkog karaktera poput povećanja tjelesne mase, intolerancije glukoze, inzulinske rezistencije, dijabetes melitusa, hiperkolesterolemije, ali i hiperprolaktinemije te drugih neželjenih reakcija. Kod odabira pravog lijeka vrlo je važno poznavati farmakokinetiku i farmakodinamiku lijeka kako bi se terapija prilagodila svakom pojedinom bolesniku (1). Liječenje bolesnika u akutnoj fazi razlikuje se od liječenja u fazi održavanja kada se nastoji odgoditi ili smanjiti mogućnost relapsa. U akutnoj fazi, ovisno o kliničkoj slici, često se primjenjuje više lijekova u većim dozama i nerijetko su to kombinacije antipsihotika, anksiolitika i hipnotika (45). Kod liječenja bolesnika s prvom epizodom shizofrenije obično su dovoljne niže doze lijeka te je sveukupno bolji odgovor na terapiju nego kod ponavljajuće epizode, iako su ti bolesnici puno osjetljiviji na nuspojave lijekova. Kao što je već navedeno, lijekovi izbora su atipični antipsihotici koji primijenjeni u terapijskoj dozi zbog manje nuspojava mogu utjecati na povećanu suradljivost bolesnika. Bez obzira na vrlo visoki postotak oporavka bolesnika s prvom epizodom shizofrenije, čak 70% njih doživi relaps unutar pet do sedam godina od prve epizode, što je objašnjeno uglavnom neodgovarajućim pridržavanjem terapije ili prestankom iste. Osim kod bolesnika s prvom epizodom shizofrenije, atipični su antipsihotici lijek izbora i kod bolesnika s kroničnom shizofrenijom, kod egzacerbacije bolesti te kod bolesnika koji su pokazali rezistentnost na prethodnu terapiju (10).

Unatoč napretku farmakologije, liječenje shizofrenije i dalje predstavlja izazov, a nekonzistentni rezultati istraživanja dostupnih lijekova još uvijek su previše česti. Iako postoje istraživanja koja mjere terapijski odgovor, remisiju i oporavak bolesnika, još uvijek je malo onih koji dokazuju učinkovitost baš tog lijeka te se postavlja pitanje da li bi antipsihotici druge generacije trebali biti lijekovi prvog izbora (46). Početne studije učinkovitosti često su potvrđivale superiornost antipsihotika druge generacije, međutim, problem je predstavljala činjenica da je komparativni lijek uglavnom bio haloperidol, korišten u umjereno visokim dozama, često bez dodatne antikolinergične terapije što je uzrokovalo ranije prekidanje terapije te veću vjerojatnost javljanja negativnih simptoma, odnosno nuspojava lijeka (47). U meta-analizi provedenoj 2000. godine koja je obuhvatila 52 randomizirane studije s ukupno 12649 ispitanika uspoređivali su se atipični s konvencionalnim antipsihoticima (većinom haloperidol ili klorpromazin). Rezultat istraživanja je ukazao na heterogenost koja je inicijalno ovisila o dozi konvencionalnog antipsihotika. Kada je doza haloperidola bila $\leqslant$12

mg/dan, antipsihotici druge generacije nisu imali prednost u pogledu učinkovitosti ili cjelokupne podnošljivosti, međutim, ipak su izazivali manje ekstrapiramidnih nuspojava u odnosu na konvencionalne antipsihotike (48).

Svakako, individualizirani pristup liječenju je nužan prilikom čega treba uzeti u obzir trenutno opće stanje i simptome bolesti svakog pojedinog bolesnika, prethodni terapijski odgovor ili negativne učinke terapije, komorbiditetna stanja, potencijal za razvoj nuspojava nekog lijeka kao i sama očekivanja bolesnika, sve s ciljem što bržeg postizanja terapijskog odgovora te uspostave i održavanja remisije bolesti.

Različite su podjele antipsihotika koje se mogu naći pregledom stručne i znanstvene literature te objavljenih publikacija u relevantnim časopisima. S obzirom na do sada spomenuto, u ovom radu bit će prikazana podjela na antipsihotike prve, druge i treće generacije. Pregledom anatomsko-terapijsko-kemijske klasifikacije iz registra lijekova u Republici Hrvatskoj za 2018. godinu kao i baze podataka HALMED-a, podjela je prilagođena hrvatskom tržištu pa se u tablici nalaze svi lijekovi koji su u Republici Hrvatskoj trenutno registrirani za navedenu indikaciju (49).

Tablica 2.

| | **INN** | **Zaštićeni naziv pojedine farmaceutske tvrtke** |
|---|---|---|
| **Antipsihotici prve generacije** | levomepromazin | Nozinan |
| | promazin | Liorin, Prazine, Promazin |
| | flufenazin | Moditen |
| | haloperidol | Haldol |
| | droperidol | Xomolix |
| | zuklopentiksol | Clopixol |
| | sulpirid | Eglonyl, Sulpirid |
| **Antipsihotici druge generacije** | ziprasidon | Zeldox |
| | klozapin | Clozapine, Leponex |
| | olanzapin | Olandix, Olanzalux, Olanzapin Cipla, Olanzapin Genera, Olanzapin PharmaS, Olazin, Vaira, Zalasta*, Ziora, Zypadhera*, |

| | | |
|---|---|---|
| | | Zyprexa* |
| | kvetiapin | Kventiax, Kvetiapin Genera, Kvetiapin PharmaS, Loquen, Quelapin, Q - Pin, Seroquel, Volquer |
| | asenapin | Sycrest* |
| | amisulprid | Aktiprol, Solian |
| | risperidon | Prospera, Risdonal, Risnia, Rispen, Risperidon Genera, Risperidon Pliva, Rispolept, Rispolux, Risset, Torendo, Rispolept Consta |
| | paliperidon | Invega*, Xeplion*, Trevicta* |
| **Antipsihotici treće generacije** | aripiprazol | Abilify Maintena*, Aripiprazol Pliva, Aripiprazol Stada, Arisppa, Azolar, Zykalor |

*- lijekovi odobreni po CP, MRC ili DCP proceduri

# 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovoga preglednoga rada je ukazati na temeljne terapijske probleme oboljelih od shizofrenije koji je čest razlog relapsa te time i učestalih rehospitalizacija te utjecaj na sveukupno stanje kako samih bolesnika, tako i njihove bliže okoline, što je sve potrebno za postizanje terapijskog cilja te kako se cilj može postići primjenom dugodjelujućih injekcijskih antipsihotika, u ovom slučaju paliperidon-palmitata.

Odgovarajuća farmakoterapija prilagođena bolesniku je jedan od temeljnih čimbenika koji utječu na kvalitetu života. Pravilna primjena pravog antipsihotika u odgovarajućoj dozi omogućuje relativno normalno svakodnevno funkcioniranje i rad, smanjuje pojavnost relapsa i rehospitalizacije, smanjuje morbiditet, mortatalitet te stopu suicida. Da bi terapija bila uspješna, učinkovita i sigurna odnosno da bi se postigao terapijski cilj potrebno je svakog bolesnika promatrati kao individuu. Individualnim pristupom prilikom određivanja terapije uzimaju se u obzir simptomi svakog pojedinog bolesnika, eventualni komorbiditeti, kako psihičko tako i fizičko stanje bolesnika, eventualne ovisnosti o psihoaktivnim tvarima i alkoholu, pušenje itd.

Napretkom psihofarmakologije proizvedeni su lijekovi sa značajnom učinkovitošću u liječenju pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije s ciljem prevencije relapsa nakon akutne epizode, međutim, zbog još uvijek čestih i teških nuspojava suradljivost bolesnika može biti upitna. Razvojem nanotehnologije i dugodjelujućih mjesečnih ili kvartalnih formulacija lijeka nastoji se utjecati na suradljivost bolesnika. S velikom sigurnošću može se reći da povećanjem suradljivosti dolazi do smanjenja relapsa, smanjenja rehospitalizacija, manjeg opterećenja kako za bolesnika tako i za cjelokupni zdravstveni sustav te, najvažnije, omogućava se znatno bolja kvaliteta života oboljelih od shizofrenije.

# 3. MATERIJAL I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

U obliku preglednog rada prikazani su glavni terapijski problemi s kojima se susreću oboljeli od shizofrenije te utjecaj na iste primjenom dugodjelujućeg lijeka paliperidon-palmitata. U svrhu istraživanja pregledani su razni raspoloživi izvori informacija kao što su baze podataka PubMed i Cochrane, stručne publikacije objavljene u relevantnim časopisima (poput British Journal of Psychiatry, Bio Med Central Psychiatry, NIMH itd.) stručna i znanstvena literatura, dijagnostički i statistički priručnici potrebni u postavljanju dijagnoze (DSM-V, MKB-10), važeće terapijske smjernice, baza lijekova Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode, Registar lijekova za 2018. godinu te drugi dostupni izvori. Prilikom pretraživanja baza podataka korištene su mnoge ključne riječi, a neke od njih su : schizophrenia, paliperiodon-palmitate, adverse effects, side effects, quality of life, adherence, compliance, antipsychotics, relapse, rehospitalization, efficacy, safety, cost-effectiveness.

## 3.1. Nuspojave antipsihotika

Nuspojave lijekova jedan su od najbitnijih čimbenika koji utječu na adherenciju bolesnika i učinkovitost terapije. Ovisno o tome da li se bolesnik liječi antipsihoticima prve (FGA), druge (SGA) ili treće generacije (TGA) razlikuju se simptomi na koje se primarno djeluje, kao i profil nuspojava koje se prvenstveno manifestiraju. S obzirom da sve tri skupine antipsihotika imaju različit afinitet prema receptorima u mozgu, pomalo se razlikuju i nuspojave lijekova, premda ne u tolikom opsegu kako se na početku smatralo i kako se očekivalo (41). Prema najranijim istraživanjima, FGA su sa sobom nosili i najteže ekstrapiramidne nuspojave i pretjeranu sedaciju, razvojem SGA vjerovalo se da su se ekstrapiramidne nuspojave uspjele izbjeći, ali su se pojavile metaboličke nuspojave poput povećanja tjelesne težine, intolerancije na glukozu i inzulin, dislipidemije, hiperprolaktinemije, produljenja QTc intervala, kao i mnoge druge poput seksualne disfunkcije, agranulocitoze itd (50). Istraživanja su pokazala kako oboljeli od prve psihoze i osobe mlađe životne dobi predstavljaju vulnerabilniju populaciju za štetne metaboličke učinke SGA. Ti bolesnici imaju veću težinu i razvijaju evidentne abnormalnosti lipida i glukoze već 8-12 tjedana nakon liječenja, a takvi rezultati zbog svojih estetskih obilježja često onemogućavaju potpunu i kvalitetnu reintegraciju bolesnika u društvo. Dok su klozapin i olanzapin kao pripadnici SGA povezani s najvećim rizikom metaboličkih nuspojava, s druge strane, kod ziprasidona i aripiprazola taj rizik je zabilježen u najmanjoj mjeri (51).

Svi antipsihotici imaju određeni stupanj antagonističkog afiniteta prema dopaminergičkim $D_2$ receptorima. Za antipsihotike prve generacije karakteristične su ekstrapiramidne nuspojave koje nastaju vezanjem za $D_2$ receptore u središnjem živčanom sustavu. Antipsihotici prve generacije svoj terapijski učinak ostvaruju pri zasićenosti $D_2$ receptora u rasponu od 60-80%, međutim, njihova zasićenost od 75-80% dovodi do razvoja akutnih EPS. S druge strane, terapijski učinci SGA mogu se pripisati i $D_2$ antagonizmu, ali u znatnoj mjeri i blokadom serotoninskih (uglavnom $5HT_{2A}$) receptora. Valja istaknuti molekulu klozapina s obzirom na njegov receptorski potencijal jer predstavlja najpotentniji antipsihotik koji je do sada proizveden, iako ima najmanji afinitet za $D_2$ receptore (41).

Neurofarmakodinamika pojedinih suvremenih antipsihotika uvelike se razlikuje s obzirom na vrstu SGA. Klozapin je naročito složen: veže se lagano i prolazno za $D_2$

receptore, ali je i u interakciji s dopaminskim ($D_1$, $D_3$ i $D_4$), histaminskim ($H_1$), muskarinskim ($M_1$), serotoninskim (5-$HT_{2A}$, 5-$HT_{2C}$, 5-$HT_6$ i 5-$HT_7$) receptorima i $\alpha_1$ adrenoceptorima. Ta složenost ostavlja vrlo nizak rizik od ekstrapiramidnih simptoma, dok nuspojave poput vrtoglavice, sedacije i povećanog apetita mogu nastati utjecajem klozapina i mnogih drugih antipsihotika na $\alpha_1$, $H_1$ i 5-$HT_{2C}$ receptore. Olanzapin pokazuje značajan anti-$M_1$ i umjereni $H_1$ afinitet. Risperidon je snažan antagonist 5-$HT_{2A}$, $D_2$ i $\alpha_1$ receptora. Ziprasidon je snažan antagonist $D_2$, $D_3$, 5-$HT_{1D}$, 5-$HT_{2A}$, 5-$HT_{2C}$ i 5-$HT_7$ receptora; također ima 5-$HT_{1A}$-agonističko djelovanje kojim se može ublažiti anksioznost i depresija te umjereno inhibicijski učinak na neuronsku transportnu inaktivaciju serotonina, poput antidepresiva – inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI). Aripiprazol ima posebno mali rizik od akutnih ekstrapiramidnih simptoma, unatoč visokim razinama vezanja na $D_2$ receptore (koji iznose > 90% pri terapijskim dozama), što je vjerojatno opravdano djelomičnom agonističkom aktivnosti na navedenim receptorima (52).

Brojne su dvostruko slijepe studije nastojale usporediti prvu i drugu generaciju antipsihotika i većina rezultata je dala prednost antipsihoticima druge generacije. Međutim, takva su ispitivanja učinkovitosti uglavnom bila kratkoročna te su uključivala samo odabrane bolesnike. Metaboličke nuspojave kao što je povećanje tjelesne težine i njihova visoka cijena doveli su u pitanje njihovu „stvarnu“ učinkovitost. Tako su nastala dva nezavisna istraživanja: CATIE (engl. *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*) i CUtLASS (engl. *Cost Utility of the Latest Antipsychotic drugs in Schizophrenia Study*), osmišljena i odrađena od strane NIMH (engl. *National Institute od Mental Health*), bez sponzorstva i eventualnog utjecaja farmaceutske industrije na rezultate istraživanja (53). Obje studije su pokazale da, iako je uvođenje druge generacije antipsihotika donijelo nove mogućnosti u liječenju psihoza, veliki, očekivani napredak još uvijek nije postignut. Otkrivajući „novu istinu“ obje studije pomogle su da se napori preusmjere na nove tretmane, lijekove i strategije koje mogu učiniti značajan napredak oboljelih od shizofrenije i sličnih bolesti (54). CATIE studija provedena je u Sjedinjenim Američkim Državama, a u randomizirnom, dvostruko slijepom ispitivanju sudjelovalo je ukupno 1493 ispitanika. Uspoređivao se perfenazin (kao antipsihotik prve generacije) s četiri antipsihotika druge generacije (olanzapin, kvetiapin, risperidon i ziprasidon). Ako su tijekom ispitivanja podnošljivost ili djelotvornost bili nedovoljni, ispitanici su ponovno randomizirani na neki od lijekova koji prethodno nisu korišteni. Bez obzira na to, poboljšanje kvalitete života bilo je samo umjereno. Od ukupnog

broja ispitanika njih 74% prekinulo je studiju prije 18. mjeseca, dok je prosječno vrijeme prekidanja terapije bilo otprilike 4,6 mjeseci, osim olanzapina čije je vrijeme prekida bilo 9,2 mjeseca. Osim razvijenih nuspojava na antipsihotike prve i druge generacije kao razlog za prekid uzimanja lijeka, razlika među dvjema ispitivanim skupinama bila je minimalna (55). CUtLASS, 12-mjesečna otvorena studija provedena je u Ujedinjenom Kraljevstvu u kojoj je sudjelovalo 277 ispitanika od kojih su jedni primali antipsihotik FGA (sulpirid) ili neki od antipsihotika SGA (olanzapin, risperidon, kvetiapin, amisulprid). Kao i u CATIE studiji, efikasnost je bila prilično slična među ispitivanim skupinama s tek sporadičnim poboljšanjem psihopatologije i kvalitete života. Autori oba istraživanja zaključili su da se FGA bitno ne razlikuju od SGA u pogledu suradljivosti, nuspojava, kvalitete života i efikasnosti (53).

Sve navedene usporedbe učinjene su između predstavnika prve i druge generacije antipsihotika koje su manje korisne nego što bi bile one učinjene između određenih lijekova zasebno jer svaki donosi svoje izazove u smislu ravnoteže između učinkovitosti i nuspojava, sigurnosti te općenito podnošljivosti. Iako se općenito smatralo da su veće doze lijekova povezane s većom učinkovitošću, ali i nuspojavama, učinkovitost i podnošljivost ovise, ne samo o dozi, nego i o vrsti lijeka, stanju bolesnika, stupnju oboljenja, komorbiditetima, itd (56). U nastavku slijedi pregled najvažnijih neželjenih reakcija antipsihotika.

**Ekstrapiramidne nuspojave (EPS)**

EPS su ozbiljne, ponekad stigmatizirajuće nuspojave koje mogu dovesti do loše suradljivosti i zahtijevati dodatnu farmakoterapiju. Rane, akutne EPS najčešće se razvijaju u prvih nekoliko tjedana terapije novim antipsihoticima ili uslijed povećanja doze, dok se kasne EPS obično javljaju nakon duljeg vremena liječenja kao tardivna diskinezija. Motoričke manifestacije uključuju akatiziju (nemir, tremor), akutnu distoniju (kontinuirano abnormalno grčenje mišića, naročito glave i vrata) i parkinsonizam (tremor skeletnih mišića). Tardivna diskinezija (TD) karakterizirana je nenamjernim, ponavljajućim pokretima lica poput grimasa, izbacivanja jezika, stezanje usana, ali i cijelog tijela. Akutne EPS jedan su od glavnih uzroka loše suradljivosti poglavito u samim počecima liječenja. TD kao najozbiljnija nuspojava ima najveći učinak na prestanak liječenja te općenito kvalitetu života bolesnika jer se simptomi mogu javljati i nakon prestanka liječenja, čak i doživotno, a prosječno se javlja u 24-30% slučajeva. EPS se većinom javljaju kod antipsihotika prve generacije s visokim afinitetom

prema dopaminergičkim receptorima, poput haloperidola. Nekoliko meta-analiza koje su uglavnom uspoređivale atipične antipsihotike s haloperidolom pokazale su manju vjerojatnost za pojavljivanje EPS kod atipičnih antipsihotika, međutim, novija istraživanja, koja su uspoređivala SGA s tipičnim antipsihoticima nižeg potencijala prema dopaminergičkim receptorima, nisu pokazala toliko izraženu razliku (41, 50, 52, 57).

***Akatizija*** – obilježena je nemirom, često se opisiva kao subjektivni osjećaj tjeskobe koji se može manifestirati tremorom ili nemogućnošću zadržavanja mira u određenom zadanom trenutku *(57).* Povezana je gotovo sa svim antipsihoticima, uključujući i klozapin. Ovaj klinički uznemirujući idiopatski sindrom često se može pogrešno dijagnosticirati kao psihotični simptom te u velikom broju slučajeva može uzrokovati dodavanje novih antipsihotika u terapiju što u konačnici može pogoršati opće stanje bolesnika (52). Akatizija često ne reagira na antikolinergičku terapiju već na smanjenje doze antipsihotika, terapiju benzodiazepinima te beta blokatore pa se u terapiju često uvodi propranolol u dozi od 20 do 80 mg na dan. Ukoliko liječenje beta blokatorima ne bude uspješno, u literaturi ne postoje podaci o drugoj uspješnoj terapiji, spominju se valproična kiselina, piracetam te triciklički antidepresivi kao mogućnost izbora, međutim, bez značajnijih rezultata (58). Gruba procjena je da oko 25% bolesnika liječenih tipičnim antipsihoticima razvije akatiziju, ali se ona može također javiti i kod atipičnih antipsihotika. Prema nekim istraživanjima klozapin i kvetiapin nose najmanji rizik od razvoja akatizije. Rezultati prethodno spominjane CATIE studije pokazali su da samo 7% bolesnika liječenih risperidonom pokazuje akatiziju kao jednu od nuspojava (41, 59).

***Akutna distonija*** – neurološki poremećaj koji uključuje spastičnu kontrakciju mišića poput larinsgospazma ili okulogirnih kriza kod kojih dolazi do zakretanja očnih jabučica. Javlja se unutar prvih nekoliko dana od početka liječenja i može se učinkovito spriječiti intramuskularnom antikolinergičkom terapijom. Rizični faktori su mlađa životna dob, muški spol, distonija u obiteljskoj anamnezi te povijest zlouporabe droga. Češće se javlja tijekom liječenja FGA poput haloperidola te samo u 7,2% bolesnika liječenih dugodjelujućim parenteralnim risperidonom (57).

***Parkinsonizam*** – reverzibilni sindrom koji uključuje drhtanje ruku i dlanova, krutost u rukama i ramenima, bradikineziju (usporeni pokreti), akineziju (nedostatak pokreta), hipersalivaciju itd., a javlja se u otprilike 20% slučajeva. Prisutnost bradikinezije ili akinezije može predstavljati problem prilikom postavljanja dijagnoze jer su to simptomi slični depresiji i negativnim simptomima shizofrenije (nesposobnost obraćanja pozornosti, gubitak volje,

osjećaja zadovoljstva, dezorganiziranost, socijalno povlačenje…). Terapijske mogućnosti su smanjenje doze antipsihotika ili antikolinergička terapija koja može izazvati svoje negativne posljedice kao što su kognitivno propadanje, retencija urina, suha usta, rizik od glaukoma. Parkinsonizam se može pojaviti u razdoblju od nekoliko dana do nekoliko mjeseci od početka liječenja. Faktori rizika za nastanak su starija životna dob, ženski spol ili raniji nastanak EPS. Iako je česta preporuka prebacivanje s tipičnih na atipične antipsihotike, dokazano je da visoke doze SGA kao što su olanzapin, kvetiapin ili risperidon mogu uzrokovati parkinsonizam skoro jednako često kao i primjena klorpromazina (60).

***Tardivna diskinezija (TD)*** - karakterizirana je nenamjernim, ponavljajućim pokretima lica poput grimasa, izbacivanjem jezika, stezanjem usana i cijelog tijela, a javlja se nakon više mjeseci ili čak godinama nakon primjene antipsihotika. Rizik je najveći unutar prvih pet godina liječenja tipičnim antipsihoticima. Vodeći čimbenici rizika za TD su visoka dob, ne-europeidi, ženski spol, povijest dijabetesa, organska oštećenja mozga, te prisutnost negativnih simptoma shizofrenije. Prevalencija nastanka TD razlikuje se između bolesnika koji su uzimali antipsihotike prve generacije, od bolesnika koji su dobivali antipsihotike druge generacije, a omjer iznosi 32,4% u odnosu na 13,1%. Za razliku od akutnih EPS, antikolinergici nisu lijekovi preporuke u liječenju TD, a mogu čak pogoršati simptome. Primarni korak u liječenju je prebacivanje bolesnika na drugi lijek iz skupine atipičnih antipsihotika, po mogućnosti klozapin i, ako je potrebno, dodatno farmakološko liječenje. Ukoliko prethodni koraci nisu doveli do zadovoljavajućih rezultata, po novijim istraživanjima uvodi se eksperimentalna terapija koja uključuje donepezil, melatonin, vitamin B6, vitamin E, reservatrol, botulin toksin ili Ginkgo biloba, međutim, značajniji rezultati još uvijek nisu zabilježeni (61-62).

**<u>Metaboličke i kardiovaskularne nuspojave</u>**

Metabolički sindrom kao i kardiovaskularne smetnje važni su uzroci morbiditeta i mortaliteta među bolesnicima s teškim psihijatrijskim bolestima poput shizofrenije.

***Povećanje tjelesne težine i poremećaj metabolizma glukoze*** - antipsihotici druge generacije povezani su s pretilošću, kao i drugim metaboličkim nuspojavama naročito s poremećajem metabolizma glukoze i lipida. U zadnje vrijeme povećanje tjelesne težine predstavlja sve veći fokus istraživanja, što zbog značajnog utjecaja na adherenciju, kao i zbog mogućih

dugoročnih komplikacija kao što su diabetes melitus, metabolički sindrom i kardiovaskularne bolesti. Osim ziprasidona i aripiprazola, većina antipsihotika su povezani s povećanjem tjelesne težine i indeksa tjelesne mase. Meta-analiza koju su proveli Allison i suradnici pokazala je prosječnu težinu bolesnika koji su primali standardne doze antipsihotika u razdoblju od 10 tjedana. Prosječno povećanje tjelesne težine iznosilo je 4.45 kg za klozapin, 4.15 kg za olanzapin, 2.92 kg za sertindol, 2.10 kg za risperidon i 0.04 kg za ziprasidon (63). Pretpostavljeni mehanizam kojim SGA utječu na povećanje tjelesne težine je blokada histaminskih $H_1$ receptora te serotoninskih 5-$HT_{2C}$ receptora što uzrokuje povećanje apetita. Osim povećanja apetita SGA mijenjaju i metabolizam glukoze povećanjem otpornosti na inzulin čiji mehanizam ostaje nejasan te također smanjivanjem izlučivanja inzulina preko blokade muskarinskih $M_3$ receptora na razini beta stanica gušterače. Nedavne višestruke studije identificirale su ulogu 5-$HT_{2C}$ receptora i polimorfizam gena za leptin koji može utjecati na metaboličke promjene u skupine bolesnika koji su osjetljiviji na metaboličke učinke atipičnih antipsihotika. Antipsihotici mogu doprinijeti širokom rasponu glikemijske abnormalnosti od blage inzulinske rezistencije do dijabetičke ketoacidoze. Iako i FGA i SGA mogu utjecati na takve promjene, one su ipak najviše izražene kod liječenja klozapinom i olanzapinom. Paliperidon je odobren za liječenje shizofrenije 2006, pa mu se kao aktivnom metabolitu risperidona pripisuju slične nuspojave (5, 51, 64).

***Dislipidemije*** - su također povezane s primjenom određenih antipsihotika koje se prvenstveno očituje u povećanju triglicerida. Razina serumskih lipida, osim o antipsihoticima, može ovisiti i o genetici, prehrani, te nekim egzogenim čimbenicima kao što su alkohol, ali i drugi lijekovi. Antipsihotici koji većinom interferiraju s metabolizmom lipida su klozapin, olanzapin pa i kvetiapin, dok ziprasidon i risperidon pokazuju minimalne učinke na serumske lipide (65).

***Produljenje QTc intervala*** - može biti povezano s „torsade de pointes“, ventrilukarnom aritmijom koja može napredovati do ventrikularne fibrilacije te iznenadne smrti. U CATIE studiji nisu uočene statistički značajne razlike između učinka olanzapina, risperidona, kvetiapina i ziprasidona na QTc interval, međutim, tvrtka Pfizer je po nalogu FDA provela istraživanje kojim je dokazala kako ziprasidon ima jedan od većih utjecaja na QTc interval od svih lijekova koji su uzeti u obzir. Ziprasidon povećava QTc interval za 20.3 ms, risperidon za 11.6 ms, olanzapin 6.8 ms, kvetiapin 14.5 ms, tioridazin 35.6 ms te haloperidol 4.7 ms. Primjenom sertindola dolazi do povećanja QTc intervala za 22ms, a povećanje ovisi o dozi

lijeka, međutim, nema statistički značajne razlike u stopi smrtnosti kod bolesnika na sertindolu ili risperidonu i olanzapinu.

***Miokarditis*** – upala srčanog mišića, javlja se u svega nekoliko desetaka prijavljenih slučajeva do sada. U 80% slučajeva do miokarditisa je došlo u roku 6 tjedana od početka korištenja klozapina, koji je povezan s najvećim rizikom za navedenu nuspojavu. Smrtnost iznosi čak 40%, te na miokarditis treba posumnjati kod svih bolesnika na klozapinu kod kojih su prisutni neobjašnjivi umor, dispneja, groznica, bol u prsima, itd. (65).

**Seksualna disfunkcija i hiperprolaktinemija**

Seksualna disfunkcija kao jedan od simptoma koji u mnogome utječu na adherenciju, javlja se u čak 30 – 80 % bolesnika liječenih antipsihoticima. Antipsihotici prve i druge generacije mogu utjecati na sve faze seksualne funkcije, od seksualnog uzbuđivanja do postizanja orgazma kako kod muškaraca tako i žena. Tipični antipsihotici uzrokuju erektilnu disfunkciju i ejakulaciju kod muškaraca, uključujući i retrogradnu ejakulaciju, kao i prijapizam. Antipsihoticima inducirana seksualna disfunkcija uzrokovana je djelovanjem lijekova na $\alpha_1$ i $\alpha_2$ adrenergičke receptore, histaminske $H_1$ receptore, te dopaminergičke receptore, posebice $D_2$ što dovodi do pojačanog izlučivanja prolaktina. Hiperprolaktinemija, kao jedan od glavnih uzroka seksualne disfunkcije, većinom se javlja kod haloperidola, risperidona i amisulprida, dok su olanzapin, klozapin, kvetiapin, ziprasidon i aripiprazol okarakterizirani kao „prolaktin štedeći antipsihotici“ s manje takvih nuspojava. Ova nuspojava može biti i asimptomatska te, osim seksualne disfunkcije, može uzrokovati i ginekomastiju, oligo- ili amenoreju, akne, hirzutizam, neplodnost, tumor dojke i osteoporozu što može dovesti do povećanog rizika od prijeloma. Simptomi se često javljaju u roku od nekoliko tjedana od početka terapije antipsihoticima ili nakon povećanja doze, ali rjeđe se mogu javiti i nakon dugotrajne upotrebe stalne doze lijeka. Ukoliko je dokazana prisutnost neoplazme dojke ovisne o prolaktinu, potreban je prijelaz na antipsihotik koji ne utječe toliko na podizanje nivoa prolaktina kao što su aripiprazol ili kvetiapin (65-67).

**Sedacija**

Sedacija se javlja kao česta nuspojava antipsihotika, ovisna je o dozi te mnogi bolesnici tijekom vremena postanu tolerantni na sedativni učinak. Klorpromazin i klozapin imaju najjači sedativni učinak djelovanjem na histaminske $H_1$ receptore, a učinak se može

smanjiti smanjenjem doze antipsihotika ili mijenjanjem doziranja u samo jednom dnevno, prije spavanja ili prebacivanjem na drugi, manje sedativni antipsihotik. Iako ova nuspojava može imati pozitivan učinak u početnim fazama liječenja shizofrenije gdje utječe na poremećaje spavanja te smanjenje agitacije, dugoročno se vrlo često negativno reflektira na adherenciju. Atipični antipsihotici često uzrokuju manju sedaciju od konvencionalnih antipsihotika. Budući se većina simptoma poput nesanice i agitacije može riješiti i bez sedacije, ona se u današnje vrijeme smatra nepotrebnom te se u tom slučaju kao lijek izbora preporučuju antipsihotici koji nemaju sedativan učinak poput paliperidona (68-69).

**Antikolinergičke nuspojave**

Nuspojave ovog tipa mogu se podijeliti u dvije skupine, periferne i središnje. Periferne nuspojave se lakše dijagnosticiraju od središnjih, a tipični simptomi su suha usta, zatvor, retencija urina, opstrukcija crijeva, proširenje zjenica, zamagljen vid, povećan broj otkucaja srca, smanjeno znojenje, ulceracije desni što može dovesti do jačih nuspojava poput respiratornih problema te infarkta miokarda. Središnje nuspojave mogu biti okarakterizirane i kao simptomi shizofrenije jer uključuju oslabljenu koncentraciju, zbunjenost, poremećaj pažnje i pamćenja. Antipsihotik s najjačim antikolinergičkim nuspojavama je klozapin dok je taj učinak najmanje izražen kod risperidona (70).

**Agranulocitoza**

Javlja se u manje od 1% bolesnika. U vrlo rijetkim slučajevima primjena klozapina može uzrokovati neutropeniju i agranulocitozu koja može dovesti do potencijalno fatalnih infekcija. U 84% slučajeva javlja se unutar 3 mjeseca od početka terapije. Rizik nastanka agranulocitoze je veći kod bolesnika starije životne dobi, ženskog spola i žute rase. Prema FDA potrebno je praćenje krvne slike bolesnika svaka dva tjedna u prvih 6 mjeseci od početka korištenja klozapina (57).

**Epileptički napadi**

Gotovo svi antipsihotici prve i druge generacije povećavaju rizik od epileptičnih napadaja, što je posebice izraženo kod bolesnika koji imaju takvu povijest ili onih s organskim oštećenjima mozga. Napadi su mogući primjenom lijekova i prve i druge generacije, ali su ipak najčešći s antipsihoticima kao što su klorpromazin i klozapin, pogotovo pri višim

dozama. Među antipsihoticima prve generacije, klorpromazin je povezan s najvećim rizikom nastanka, a u usporedbi s drugim antipsihoticima druge generacije , klozapin ima najveći rizik nastanka epileptičkih napada među SGA i ovisan je o dozi. Lijekovi slične kemijske strukture poput olanzapina i kvetiapina također pokazuju veći rizik od nastanka napada, risperidon, flufenazin i haloperidol su povezani s najmanjom vjerojatnošću nastanka ovakve nuspojave, dok su podaci o novijim lijekovima poput paliperidona, aripiprazola i ziprasidona još uvijek rijetki i ne potpuno jasni. Kod bolesnika s epilepsijom nije preporučljivo korištenje depo pripravaka zbog samog mehanizma njihovog dugog djelovanja. Nadalje, preporuka je započeti terapiju sa što manjom dozom i izbjeći eventualnu polifarmakoterapiju. Kod bolesnika s većim rizikom nastanka savjetuje se prelazak na drugu terapiju ili korištenje profilakse poput vlaproata, lamotrigina, topiramata ili gabapentina (71-72).

## 3.2. Adherencija i relaps

Adherencija se definira kao opseg u kojem ponašanje bolesnika odgovara dogovorenim preporukama koje propisuje liječnik. U uskoj je svezi sa suradljivosti (eng. *comlipance*), međutim, za razliku od suradljivosti koja se zbog nedovoljne uključenosti bolesnika prilikom određivanja terapije  sve manje primjenjuje, adherencija naglašava slobodu bolesnika da sam odluči hoće li se pridržavati preporuka liječnika, odnosno naglašava nužan sporazum između bolesnika i liječnika prilikom određivanja terapije (73). Oboljele osobe često imaju u potpunosti drugačije mišljenje o vlastitom liječenju od svoga liječnika. Taj nedostatak suradljivosti može dovesti do lošeg ishoda liječenja, posebice kod bolesnika sa shizofrenijom, a smatra se da se čak dvije trećine bolesnika primljenih u bolnicu djelomično ili u potpunosti ne pridržavaju propisane terapije (74). Iako su antipsihotici učinkoviti u akutnom liječenju shizofrenije, ali i u prevenciji relapsa, suradljivost je shizofrenih bolesnika i dalje niska. Na nju utječu subjektivan odgovor na terapiju, općenito stavovi prema liječenju kao i zlouporaba lijekova ili drugih nedozvoljenih supstanci, koja je česta kod oboljelih od shizofrenije (75). Postoji nekoliko važnih razloga za prekid ili nastavak liječenja (prosječno je to 2,3 do 6,3 razloga). Najvažnijim za prestanak korištenja postojeće terapije ili prestanak uzimanja studijskog lijeka se smatra nedovoljno poboljšanje ili čak

pogoršanje pozitivnih simptoma, a slijede nuspojave povezane s lijekovima. Najčešći razlog za nastavak korištenja terapije su poboljšanje pozitivnih simptoma i bolesnikova percepcija poboljšanja (76).

U šestomjesečnoj studiji provedenoj 2011. godine na 112 ispitanika oboljelih od shizofrenije ili shizoafektivne psihoze, dokazano je da adherentni sudionici ispitivanja za razliku od neadherentnih pokazuju statistički značajno veću svijest o potrebi za liječenjem i lijekovima, bolji uvid u vlastitu dijagnozu, pozitivnu percepciju odnosa između liječnika i bolesnika, uključenost obitelji u farmakološko liječenje oboljelog i pozitivni stavovi obitelji općenito prema lijekovima te na kraju i puno manje štetnih nuspojava (77). Neadherencija je značajna kod oboljelih od shizofrenije i iznosi od 20% do čak 89%, dok je ukupna stopa neadherencije procijenjena na 50% odnosno 55% u prvih dvije godine pa čak i do 80% uzmu li se u obzir prvih 5 godina liječenja. Od posebnog je značaja kod bolesnika s prvim epizodama bolesti jer dovodi do 5 puta veće vjerojatnosti relapsa u prvih godinu dana liječenja, dok samo 22% bolesnika nakon prve epizode pokazuju poboljšanje, bez relapsa, u periodu od 5 godina (78-79).

<u>Različiti su faktori koji utječu na neadherenciju:</u>

**1) Svijest o postojanju bolesti, uvid u bolest te opća uvjerenja** – nekoliko studija je pokazalo da bolesnici s niskim stupnjem svijesti o postojanju bolesti te smanjenim uvidom u bolest pokazuju i slabu adherenciju. Vrlo bitni su se pokazali i stavovi prema zdravlju i uzimanju lijekova te opća uvjerenja, kao i socioekonomski status, kulturni čimbenici i dosadašnja iskustva. Svi ti čimbenici mogu pridonijeti činjenici da što su oboljele osobe mlađe dobi, muškog spola, s ranijim početkom bolesti ili dužim trajanjem neliječene bolesti te da imaju i slabiju adherenciju (78-79).

**2) Psihopatologija** – utvrđeno je da su psihotični simptomi, posebice progonstvene sumanutosti, negativno povezane s adherencijom iako nisu sve studije pokazale dosljednost u rezultatima.

**3) Aspekti liječenja** – učinkovitost liječenja usko je povezana s adherencijom, međutim, nije sasvim jasno javlja li se adherencija kao uzrok ili posljedica. Dobar odgovor na antipsihotike pozitivno je povezan s adherencijom što je jasno vidljivo u brojnim studijama, ali teško je utvrditi da li nedjelotvornost lijeka uzrokuje neadherenciju ili ona dovodi do perzistiranja psihotičnih simptoma.

**4) Odnos s liječnikom** – dokazano je da dobar odnos bolesnik – liječnik pozitivno utječe na adherenciju, brže je otpuštanje iz bolnice te je češće ambulantno liječenje.

**5) Okolišni čimbenici** – podrška obitelji i prijatelja u pružanju pomoći pri liječenju, kao i stabilnost životnih uvjeta pokazuju pozitivnu povezanost s adherencijom.

**6) Zlouporaba nedozvoljenih supstanci** – veoma je česta kod oboljelih od shizofrenije te dovodi do 13 puta većeg rizika da isti bolesnici postanu neadherentni, za razliku od oboljelih osoba koje ne koriste nedozvoljene supstance (79).

Kada govorimo o studijama provedenima na oboljelima od shizofrenije, većinom su one kratkoročne do srednje duljine trajanja, odnosno do 5 godina. Izuzetno dugoročne studije su ograničene, ne samo zbog teške izvedivosti, već i zbog kontinuiranih rasprava o dijagnostičkim granicama, nedostatku neurobiološke definicije shizofrenije, čestih odustajanja bolesnika od daljnjeg liječenja koja nisu slučajna kao i ograničenog znanja o neliječenoj bolesti, odnosno njezinom prirodnom tijeku. Upravo zbog toga se pozornost usmjerila na studije kraćeg trajanja te na razumijevanje prediktora terapijskog odgovora, remisije, oporavka i relapsa (78). Zbog heterogenosti ispitanika i terapijskog odgovora, vjerojatno povezanih s uglavnom nepoznatim genetskim, strukturnim i fiziološkim razlikama, radi se na individualizaciji liječenja na temelju pouzdanih vjerojatnosti ishoda za određenog bolesnika, međutim, iz istih razloga, takav pristup je još uvijek nedostižan. Poznavanjem prognostičkih čimbenika te pouzdanih prediktora olakšalo bi odabir načina liječenja za svakog bolesnika ponaosob čime bi se izbjegli nepotrebni višestruki prekidi liječenja ili ispitivanja te bi se omogućilo individualno liječenje u određenim podskupinama biološki različitih bolesnika (47, 78). Neadherencija uključuje niz ponašanja, od parcijalne izmjene dnevne doze ili nepravilne upotrebe lijekova do potpunog odbijanja liječenja. Djelomična adherencija je jednako česta kao i potpuna neadherencija. Bilo kako bilo, ona ima negativan utjecaj na tijek bolesti što dovodi do češćih rehospitalizacija, potrebno je duže vrijeme do postizanja remisije, a može dovesti čak i do samoubojstava. Retrospektivna studija baze podataka provedena na 861 ispitaniku u Švedskoj povezala je neadherenciju na antipsihotike odmah nakon otpuštanja iz bolnice s ranom rehospitalizacijom (80). Posljedice navedenoga doprinose itako visokim troškovima zdravstvenog sustava, stoga neadherencija, osim visokog utjecaja na zdravlje bolesnika te potencijalno smanjenje morbiditeta, ima i veliki financijski

utjecaj na društvo. Povećanje adherencije prema antipsihoticima može značajno smanjiti potrebne financije za liječenje akutnih epizoda kao i općenito troškove njege bolesnika (81).

Primarni ciljevi u liječenju shizofrenije usmjereni su na kratkoročno i dugoročno smanjenje simptoma, ali i na održavanje tjelesnog i mentalnog zdravlja bolesnika, poboljšanje kvalitete života te promicanje njegovog oporavka. Loša adherencija prema oralnim antipsihoticima, kao jedan od najčešćih uzroka relapsa, pridonosi značajnom povećanju troškova liječenja te se smatra da bi se ranim uvođenjem dugodjelujućih injekcijskih antipsihotika trebao značajno poboljšati odgovor bolesnika na terapiju te bi se s vremenom smanjili i ukupni troškovi liječenja oboljelih osoba. Procjenjuje se da je većina troškova vezanih uz liječenje shizofrenije samo u Italiji zapravo neizravna, te iznosi čak 70% ukupnog ekonomskog opterećenja po bolesniku. Uzimajući u obzir stopu nezaposlenosti kod shizofrenih bolesnika koja je dvostruko veća nego u općoj populaciji te činjenicu da dobar dio bolesnika koji bi trebali biti radno sposobni primaju invalidsku mirovinu, učinak na društvo u cjelini je prevelik. Zato je veoma važna pravovremena, odgovarajuća farmakološka intervencija koja bi bolest držala stabilnom i spriječila njen povratak čime bi se u znatnoj mjeri utjecalo na život oboljele osobe te bi čak bilo omogućeno normalno svakodnevno funkcioniranje pa i pronalazak posla (82).

### *3.2.1. Adherencija i relaps kod primjene paliperidon-palmitata (PP)*

Odabir učinkovitog lijeka, koji će ujedno biti i podnošljiv i siguran, uvelike ovisi o svakom bolesniku individualno, a dodatni problem prilikom određivanja antipsihotične terapije predstavljaju brojni lijekovi na tržištu od kojih treba izabrati onaj pravi. Iako je njihova upotreba upitna zbog čestih problema s adherencijom, atipični antipsihotici (SGA) se još uvijek smatraju terapijom izbora kako zbog smanjenja ekstrapiramidnih nuspojava, tako i zbog niže stope relapsa, ali i zbog bolje kontrole naročito negativnih simptoma bolesti. Međutim, petogodišnjom kohortnom studijom u Iranu koja je objavljena 2014. istražena je potreba za primjenom dugodjelujućih preparata kao terapije izbora, ne samo zbog dokazane bolje adherencije oboljele osobe kao takve, nego i zbog manje razlike u vršnim koncentracijama lijeka u plazmi što objašnjava bolji odgovor bolesnika na terapiju, sigurnost i učinkovitost lijeka, a samim time naposljetku i bolju adherenciju (83). Provedena su brojna istraživanja kojima se nastojala istražiti adherencija bolesnika, efikasnost i sigurnost lijeka te

vrijeme trajanja remisije kako za oralne tako i za dugodjelujuće formulacije lijeka. Dobiveni rezultati su u većini istraživanja pokazali upravo to da je vrijeme do pojave relapsa značajno duže kod osoba na dugodjelujućim intramuskularnim formulacijama u usporedbi s per os oblikom istoga lijeka (84). Poznato je da česti relapsi mogu skratiti vrijeme remisije i dovesti do refraktornosti prema budućem liječenju pa je upravo produžavanje vremena do pojave relapsa važan cilj u liječenju shizofrenije.

## 3.3. Paliperidon-palmitat (PP)

Paliperidon (9-hidroksirisperidon) aktivni je metabolit risperidona primarno registriran kao peroralni lijek s produženim oslobađanjem, a potom i kao palmitatni ester paliperidona u obliku vodene nanosuspenzije. Paliperidon-palmitat dugodjelujući je preparat koji spada u skupinu atipičnih antipsihotika. Nanočestice na mjestu primjene u mišić formiraju aglomerat koji se zbog loše topivosti u vodi polako oslobađa unutar mjesec dana te uz pomoć enzima esteraza prelaze u aktivni oblik paliperidon i palmitatnu kiselinu.

Proizveden je primarno kao jednomjesečna formulacija lijeka, a potom i kao tromjesečni dugodjelujući preparat te je dokazano koristan, kako u akutnoj, tako i u kroničnoj fazi bolesti (85).

Mehanizam djelovanja

Paliperidon je snažan antagonist serotoninskih 5-$HT_2$ i dopaminskih $D_2$ receptora, ujedno blokira i $H_1$ histaminske te alfa-1 i u manjoj mjeri i alfa-2 adrenergičke receptore, a upravo se antagonističko djelovanje na dopaminske receptore smatra ključnim za ublažavanje pozitivnih simptoma shizofrenije.

Metabolizam i biotransformacija

Njegova biotransformacija ne ide u velikoj mjeri putem jetre, što je vrlo bitno kod oboljelih od shizofrenije kako zbog samog tijeka kronične bolesti i učestalih komorbiditeta koji često uključuju polifarmakoterapiju, tako i zbog primjene nedozvoljenih supstanci, pa kod bolesnika s dokazanim blagim do umjerenim oštećenjem jetre nije potrebna prilagodba doze. Dokazano je da je tjedan dana nakon peroralne primjene jedne doze paliperidona, čak 59% doze pronađeno nepromijenjeno u urinu te, iako su in vivo

pronađena četiri metabolička puta puta (dealkilacija, hidroksilacija, dehidrogenacija, razgradnja benzisoksazola), niti jedan ne predstavlja više od 6,5% doze. Iako in vitro postoje saznanja o njegovom metabolizmu putem CYP2D6 i CYP3A4 enzima, in vivo ne postoje dokazi o njihovoj važnoj ulozi čime je dokazano da paliperidon ne utječe značajno na inhibiciju biotransformacije lijekova koji se metaboliziraju putem navedenih izoenzima (86).

Zbog farmakokinetike lijeka, iako se aplicira jednom mjesečno, prve dvije doze je potrebno aplicirati u samo tjedan dana razmaka da bi se postigao najbolji učinak lijeka. Na taj se način postiže da dodatna peroralna terapija nije potrebna u počecima liječenja pošto se inače maksimalne koncentracije lijeka u plazmi postižu tek nakon dva do tri tjedna od primjene. Isto tako, zabilježena je čak 28% veća $C_{max}$ kod primjene lijeka Xeplion u deltoidni nego u glutealni mišić (87). Uvođenje u terapiju tromjesečne formulacije lijeka (Trevicta) moguće je tek nakon uspješnog liječenja jednomjesečnom formulacijom u trajanju od barem 120 dana, odnosno 4 mjeseca. Liječenje Trevictom započinje davanjem 3,5 puta veće doze lijeka paliperidon-palmitata u odnosu na odgovarajuću dozu paliperidon-palmitata u jednomjesečnoj formulaciji zbog bržeg postizanja dinamičke ravnoteže. Također primjenom lijeka u deltoidni umjesto u glutealni mišić zabilježen je prosječno 12% viši $C_{max}$ što određuje i način aplikacije (86, 88). Upravo se iz tog razloga prva i druga doza lijeka kod jednomjesečne formulacije apliciraju u deltoidni mišić u razmaku od 8 dana čime se puno prije postižu terapijske koncentracije, u protivnom stanje dinamičke ravnoteže se može postići tek nakon 4-5 mjeseci od početka liječenja (86). Iako je sve prethodno navedeno u sažetku opisa svojstava lijeka, novija istraživanja pokazuju da se stanje dinamičke ravnoteže postiže tek nakon devete aplikacije jednomjesečne formulacije, odnosno devete doze lijeka, što govori o vremenu od devet mjeseci do postizanja dinamičke ravnoteže. Također se u novijim istraživanjima govori o vremenu duljem od godine dana koje je potrebno za postizanje dinamičke ravnoteže kod bolesnika koji dobivaju tromjesečnu formulaciju lijeka. Nadalje, vrijeme poluživota za većinu autora predstavlja veliki problem kod postizanja dinamičke ravnoteže, posebice kod bolesnika nakon prestanka uzimanja lijeka, a koji je već postigao stanje dinamičke ravnoteže. Većina znanstvenika se slaže s tvrdnjom da je najmanje 5 vremena poluživota potrebno za postizanje dinamičke ravnoteže. Međutim, i kod bolesnika koji se pridržavaju propisane terapije dokazano postoje fluktuacije između maksimalne i minimalne koncentracije lijeka između dvije doze posebice u vremenu prije aplikacije sljedeće doze. Zbog toga je potrebno provesti dodatna istraživanja na navedenu temu jer

upravo vrijeme do postizanja dinamičke ravnoteže može predstavljati veliki problem u postizanju terapijskog cilja i u konačnici dovesti do relapsa. (89-90).

## 3.4. Funkcionalna remisija i kvaliteta života

Postizanje remisije kod shizofrenih bolesnika danas predstavlja osnovni cilj liječenja, što podrazumijeva da se, osim simptomatske, postigne stanje i funkcionalne remisije osnovne bolesti. Simptomatska remisija je karakterizirana pojedinačnim procjenama ozbiljnosti bolesti, smanjenju negativnih, pozitivnih ili kognitivnih simptoma ili njihovom potpunom povlačenju te ukupna procjena simptoma težine bolesti na ocjenskoj ljestvici CGI-S (engl. Clinical Global Impressions - Severity of Illness Scale) koja mora biti odsutna ili blaga. S druge strane, funkcionalna remisija je definirana pozitivnim profesionalnim statusom bolesnika, bilo da je on aktivni student, zaposlen na puno ili skraćeno radno vrijeme, plaćen ili neplaćen za svoj rad, kao i njegova sposobnost samostalnog i neovisnog života te života s partnerom ili vršnjacima (91). Upravo razlike između simptomatske i funkcionalne remisije čine razliku u bolesnikovom viđenju kvalitete života, te je funkcionalna remisija kao takva jedina pravi odraz njegove dobre kvalitete.

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije kvalitetu života predstavlja viđenje pojedinca njegovog osobnog položaja u životu s obzirom na kulturološke i sustavne vrijednosti u kojima živi naspram njegovih osobnih ciljeva, životnih očekivanja ili standarda. Koncept je širokog raspona i na njega na vrlo složen način utječu čovjekovo psihičko i fizičko zdravlje, osobna uvjerenja te njegova okolina i viđenje iste (92). Mnogi su upitnici koji procjenjuju kvalitetu života, kao npr: WHOQOL-100, QLS, Heinrichs-Carpenter Quality-of-Life Scale; SWN-S, Subjective Well-Being Under Neuroleptics–short version; Tolerability and Quality of Life Questionnaire; WoRQ, The Work Readiness Questionnaire i mnogi drugi. U suvremenom liječenju shizofrenije postavljeni su visoki standardi koji obuhvaćaju i uspostavu simptomatske remisije pa su stoga na tu temu provedena i brojna istraživanja koja se bave kvalitetom života osoba oboljelih od shizofrenije. Zaključno se rezultati tih istraživanja mogu svesti na sljedeće:

- Kvaliteta života psihičkih bolesnika općenito je lošija od opće populacije ili fizički bolesnih osoba.
- Osobe mlađe životne dobi, ženskog spola, udate i nižeg stupnja obrazovanja imaju bolju kvalitetu života.
- Duljina trajanja bolesti povezana je s lošijom kvalitetom života.
- Psihopatologija bolesti negativno utječe na kvalitetu života.
- Veći broj nuspojava lijekova ima negativan utjecaj na kvalitetu života.
- Psihoterapija pozitivno utječe na kvalitetu života.
- Institucionalizirani bolesnici imaju lošiju kvalitetu života od onih koji su integrirani u neke od programa podrške unutar zajednice (93).

# 4. RASPRAVA

Zbog čestih nuspojava olanzapina, kao i kompliciranе proizvodnje risperidona uslijed inkapsulacije u biorazgradive mikrosfere, paliperidon i aripiprazol su se pokazali kao dva lijeka koji se u zadnje vrijeme najčešće koriste kao dugodjelujući preparati. Stoga je većina novijih istraživanja usmjerena na proučavanje djelotvornosti, sigurnosti, farmakokinetike i farmakodinamike upravo tih lijekova. Usporedbom tih dvaju preparata u mnogim studijama nije došlo do značajnih spoznaja kojima bi se jedan od ta dva lijeka pokazao superiornijim kako u pogledu nuspojava, tako i po pitanju kvalitete života oboljelih osoba te je zaključeno da je potrebno provesti daljnja istraživanja zbog nekonzistentnosti dosadašnjih rezultata. Međutim, brojna su istraživanja naglasila upravo tromjesečnu formulaciju paliperidon-palmitata kao lijek izbora, što je povezano s manjim brojem hospitalizacija, dužom remisijom, manjim troškovima liječenja te povećanjem kvalitete života. Sve to još jednom potvrđuje činjenicu da izbor pravog lijeka treba biti individualan i da ovisi o svakom bolesniku ponaosob, ne samo zbog simptoma bolesti koja je specifična za svaku individuu, nego i zbog psihosocijalnih čimbenika kao što su uključenost obitelji oboljelog u liječenje i dobra interakcija s liječnikom (94-96).

U posljednjem desetljeću provedena su brojna istraživanja koja su nastojala dokazati superiornost dugodjelujućih preparata pa tako i paliperidon-palmitata naspram oralnih antipsihotika, a u nastavku će biti navedena neka od njih.

U jednogodišnjoj dvostruko slijepoj studiji, provedenoj 2010. godine procjenjivala se sigurnost i podnošljivost paliperidon-palmitata kod osoba oboljelih od shizofrenije. U studiji je sudjelovalo 388 ispitanika, od čega je njih 288 završilo studiju, što znači da je čak 74% ispitanika primilo svih 12 doza lijeka. Najčešći uzrok prestanka sudjelovanja u studiji su bili ili osoban izbor sudionika studije ili nedovoljna efikasnost lijeka. Većina ispitanika je započela studiju dozom od 100 mg paliperidon-palmitata, a prilikom aplikacije zadnje doze lijeka samo je 15% ispitanika primilo dozu od 100 mg dok je većina ispitanika primila manju dozu od inicijalne (1% ispitanika je primilo doze od 25 mg i 75 mg, dok je čak 83% ispitanika primilo dozu od 50 mg). Kod 56% ispitanika su se javile nuspojave od kojih su najčešće bile nesanica (kod 7% ispitanika), pogoršanje simptoma bolesti, povećanje tjelesne težine i glavobolja su se javili kod 6% ispitanika, dok su ostale zabilježene nuspojave bile agitacija, vrtoglavica,

depresija, tardivna diskinezija te povećanje razine glukoze u krvi. Nije zabilježen niti jedan slučaj s aritmijom, a samo je 6 sudionika studije odustalo zbog nastalih nuspojava lijeka. Adherencija kod dugotrajne terapije oralnim antipsihoticima i česti relapsi predstavljaju veliki problem u liječenju, kao i neefikasnost i nuspojave lijekova uslijed nepravilne upotrebe lijeka. Upravo je ova studija pokazala da se sve to može prevenirati upotrebom dugodjelujućih formulacija lijeka (97).

Više je studija pod nazivom PALMFlexS (engl. Paliperidone Palmitate Flexible Dosing in Schizophrenia) provedeno pod pokroviteljstvom tvrtke Jansen-Cilag.

U šestomjesečnoj prospektivnoj studiji provedenoj u 21 državi na bolesnicima prethodno neuspješno liječenima oralnim antipsihoticima, sa simptomima shizofrenije u neakutnoj fazi bolesti, istraživanje je provedeno na ukupno 593 ispitanika koji su primili barem jednu dozu PP od čega su 442 ispitanika završila studiju (74,5%). Glavni razlog prestanka sudjelovanja u studiji je povlačenje pristanka za sudjelovanjem u studiji (kod 10,1%, odnosno 60 ispitanika), drugi razlog je pojavnost štetnih nuspojava (6,1% ili 36 ispitanika), prestanak praćenja kod 19 ispitanika (3,2%) te nedostatak učinkovitosti kod 15 ispitanika (2,5%). Iako se radilo o prospektivnoj studiji koja je provedena u kontroliranim uvjetima, dobiveni su rezultati pokazali da su ispitanici u neakutnoj, stabilnoj fazi bolesti pokazali klinički značajno poboljšanje, kako simptoma bolesti, tako i njegovog općeg stanja, prilikom prelaska s oralnih antipsihotika na dugodjelujući paliperidon (98).

U prospektivnoj, šestomjesečnoj studiji provedenoj na ispitanicima s neakutnom, ali simptomatskom shizofrenijom, istraživala se sigurnost i podnošljivost kao, i sama reakcija na liječenje kod ispitanika prethodno neuspješno liječenima dugodjelujućim risperidonom ili drugim konvencionalnim depo preparatima. Istraživanje je provedeno na 231 ispitaniku koji su zbog određenog razloga prešli na paliperidon-palmitat, pri čemu su pokazali dobru podnošljivost i sigurnost lijeka, kao i klinički značajno poboljšanje ekstrapiramidnih simptoma bolesti (99).

U isto vrijeme provedena je i studija efikasnosti, sigurnosti i podnošljivosti paliperidon-palmitata kod ispitanika prethodno bezuspješno liječenih oralnim antipsihoticima. Od ukupno 212 ispitanika, njih 149 je završilo istraživanje. Glavni razlozi prestanka sudjelovanja su, kao i u prethodnoj studiji, primarno povlačenje pristanka kod 20 ispitanika, ali i pojava štetnih nuspojava (kod 19 ispitanika). Općenito se može zaključiti da se paliperidon-palmitat pokazao sigurnim lijekom, uz značajno smanjenje ekstrapiramidnih simptoma, poboljšan je

subjektivni osjećaj zdravstvenog stanja bolesnika, kao i zadovoljstvo liječenjem, uz pojavnost blagih do umjerenih štetnih događaja nastalih za vrijeme ispitivanja kao što su: bol na mjestu aplikacije lijeka, nesanica, glavobolja i anksioznost (100).

PROSIPAL (engl. Prevention of Relapse With Injectable Paliperidone Palmitate Versus Oral Antipsychotics) je studija koje je također provedena pod pokroviteljstvom farmaceutske tvrtke Jansen-Cilag, a riječ je o randomiziranoj, kontroliranoj studiji procjene učinkovitosti paliperidon palmitata u prevenciji relapsa, naspram oralnih antipsihotika. Ispitanici su randomizirani 1:1 na papileridon-palmitat (n=376) ili oralni antipsihotik (n=388), pri čemu su samo ispitanici koji su unaprijed zadovoljili zadane kriterije mogli sudjelovati u dvogodišnjoj slijepoj studiji. Primarno su ocjenjivani pojavnost relapsa, zadovoljstvo liječenjem, kvaliteta života te podnošljivost lijeka. 77,3% ispitanika u skupini s paliperidonom je završilo liječenje, kao i 73,3% ispitanika u skupini oralnih antipsihotika. Ono što je bitno istaknuti je da je vrijeme do pojave relapsa bilo znatno duže kod ispitanika liječenih PP nego oralnim antipsihoticima (469 dana za PP naspram 249 dana za ispitanike liječene oralnom terapijom). Osim toga, osjećaj zadovoljstva ukupnom terapijom, načinom primjene terapije kao i sigurnost lijeka također su bili prisutni kod ispitanika liječenih paliperidon-palmitatom. Međutim, značajnije statističke razlike u pojavnosti ekstrapiramidnih simptoma nisu uočene između dvije ispitivane skupine (84).

U jednogodišnjoj studiji koja je provedena u Republici Hrvatskoj i koja je analizirala dobrobit i troškove liječenja oboljelih od shizofrenije za različite depo preparate, dokazana je superiornost paliperidon-palmitata u odnosu na depo risperidona ili olanzapina, kako zbog ukupnog troška liječenja tako i zbog najboljih kliničkih rezultata (najmanja pojavnost relapsa, najmanji broj hospitalizacija kao i posjeta hitnoj pomoći) (101).

PRIDE (engl. Paliperidone Palmitate Research in Demonstrating Effectiveness) je studija koja je u razdoblju od 15 mjeseci uspoređivala primjenu jednomjesečnog paliperidon palmitata i svakodnevnu primjenu oralnih antipsihotika kod osoba oboljelih od shizofrenije i rizikom od relapsa. Ovo istraživanje je pokazalo slične rezultate kao i prethodne studije i dokazalo bolju adherentnost. Čak 95,2 % ispitanika koji su liječeni PP imalo bolju adherentnost u odnosu na 77,2% ispitanika koji su liječeni oralnim antipsihoticima (102). Nadalje, nisu se uočile značajnije razlika između dvije ispitivane skupine kada se pratilo vrijeme do prve hospitalizacije, ali je vrijeme do prvog uhićenja ili izdržavanja zatvorske kazne bilo puno duže u skupini ispitanika liječenih PP u odnosu na oralne antipsihotike (103).

Qualify je randomizirana, slijepa studija koja se provodila u trajanju od 28 tjedana i analizirala je kvalitetu života kod bolesnika koji su jednom mjesečno uzimali aripiprazol (AOM) ili paliperidon-palmitat (PP). Kao instrumentarij za procjenu kvalitete života koristila se validirana ocjenska ljestvica provjere kvalitete života kod oboljelih od shizofrenije QLS (engl. Heinrichs–Carpenter Quality-of-Life Scale). Ovim istraživanjem dokazano je poboljšanje kvalitete života kod ispitanika koji su dobivali AOM u odnosu na skupinu koja je uzimala PP. Nadalje, uobičajene nuspojave bile su nešto rjeđe u skupini ispitanika na aripiprazolu pa je i prekid sudjelovanja zbog nuspojava bio nešto niži kod AOM skupine, odnosno 11,1% naspram 19,7% za PP skupinu ispitanika (104).

Dokazano je da je kod bolesnika sa stabilnom shizofrenijom suradljivost uglavnom usko povezana s pozitivnim utjecajem farmakoterapije na svakodnevni život. Konkretno, tijekom dugotrajne uspješne terapije, subjektivni osjećaj pozitivnog općeg zdravstvenog stanja i kvalitete života jasno utječu na suradljivost, ili čak suprotno, dobra suradljivost utječe na opće zdravstveno stanje i percepciju kvalitete života (105).

Nedovoljan je broj istraživanja koja se bave kroničnim bolesnicima, ali sporadična izvješća u literaturi na razini prikaza slučaja, poput onoga o 68-godišnjoj bolesnici koja je imala 45 godina dugu povijest bolesti otpornu na liječenje i koja je tijekom godina preko 30 puta zaprimljena u bolnicu pri čemu su brojni boravci u bolnici bili čak i do šest mjeseci, govore da bolesnica tijekom godina nije poštivala režim liječenja te je općenito cijelo vrijeme pokazivala slab angažman. Upravo je ona uključena u 28 tjedno ispitivanje učinkovitosti i sigurnosti te posljedično tome promjeni kvalitete života zbog primjene paliperidon-palmitata. Određena joj je inicijalna doza od 150 mg koja je primijenjena prvog dana terapije, te druga doza od 100 mg nakon 8 dana. Kvaliteta života ove bolesnice nakon 28 tjedana se znatno poboljšala što je objektivizirano primjenom WHO-QOL-BREF upitnika u sve četiri ocjenjivane domene (fizičkoj, psihološkoj, socijalnoj te okolišnoj) te su rezultati čak bili znatno iznad nacionalnog prosjeka među Australcima, dok su najveća odstupanja prije i poslije terapije primijećena u socijalnim i psihološkim domenama (106).

Po pitanju određivanja kvalitete života proveden je nedovoljan broj studija koje su se uglavnom bazirale na usporedbi paliperidon-palmitata i oralnih antipsihotika te procjenjivale nekim od ocjenskih upitnika poput QLS ili SWN-S. U zadnje vrijeme kvaliteta života oboljelih od shizofrenije dobiva na sve većem značenju što se vidi kroz povećani broj publikacija na tu temu pa se tako u literaturnim izvorima može naći dostatan broj istraživanja

koja se bave procjenom kvalitete života kod skupina bolesnika liječenih paliperidon-palmitatom te aripirazolom kao novim lijekom treće generacije. To upravo dokazuje sve veću zainteresiranost liječnika, ne samo za liječenje simptoma bolesti i održavanje remisije, nego i postizanje kvalitete života dostojne čovjeka te je ujedno odraz postavljanja visokih ciljeva u suvremenom liječenju osoba oboljelih od shizofrenije.

# 5. ZAKLJUČAK

Brojni su terapijski problemi s kojima se susreću oboljeli od shizofrenije kao što su korištenje neodgovarajuće terapije (subdoziranost) ili nekorištenje odgovarajuće terapije kako je propisana, do potpune neadherencije i čestih rehospitalizacija. Nadalje, nerijetko su u pitanju različiti psihijatrijski i somatski komorbiditeti zbog kojih je potrebno uzimati dodatnu medikamentoznu terapiju što može biti razlog brojnih nuspojava lijekova, ali i ozbiljnih interakcija među istima, što također može utjecati na adherenciju bolesnika i na sve teže postizanje terapijskog cilja.

Neke od bolesti od kojih obolijevaju osobe sa shizofrenijom upravo mogu nastati kao nuspojave uslijed korištenja antipsihotika poput metaboličkih i kardiovaskularnih bolesti te hiperprolaktinemije, koje dalje zahtjevaju svoju terapiju, što u konačnici također može dovesti do polifarmakoterapije i mogućnosti za nastanak međusobnih ozbiljnih interakcija i posljedično smanjenje adherencije.

Upravo zbog svega navedenoga, sve češća, a opet nedovoljno česta je primjena paliperidon-palmitata kao i drugih depo preparata. Time se dokazano smanjuje istovremena upotreba više različitih antipsihotika, smanjuje se broj mogućih interakcija i nuspojava lijekova, poboljšava adherentnost i terapijski odgovor, a samim time smanjuje se i broj rehospitalizacija te produžuje vrijeme remisije. Sve to u konačnici uzrokuje smanjenje opterećenja na cjelokupni zdravstveni sustav i donosi ekonomsku isplativnost u liječenju. Posljedično, poboljšava se odnos bolesnika s obitelji, ali i s odabranim liječnikom, a što je najvažnije, povećava se kvaliteta života samog bolesnika te mu se omogućava samostalno življenje i privređivanje.

Premda je shizofrenija kronična bolest kod koje se, bilo kratkoročno ili dugoročno, primarno liječenje bazira na smanjenju simptoma bolesti, u zadnje vrijeme sve se više pozornosti daje mentalnom i fizičkom zdravlju bolesnika, svakodnevno se radi na promicanju njegove dobrobiti te na utjecaju sveukupnog liječenja na kvalitetu života oboljele osobe. U tome veliku ulogu ima primjena dugodjelujućih preparata, odnosno paliperidon-palmitata koji je na temelju brojnih istraživanja dokazao svoju značajnu ulogu u liječenju kronične bolesti kao što je shizofrenija.

# 6. REFERENCIJE


1. Frančišković T, Moro L. Psihijatrija: Medicinska naklada; 2009.
2. Jakovljević M. Suvremena farmakoterapija shizofrenije. Od neurobiologije do potpune reintegracije Zagreb: Medicinska naklada, Pro Mente. 2001.
3. World Health Organization (WHO). The European Mental Health Action Plan. World Health Organization; 2013 [cited 2017]; Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/194107/63wd11e_MentalHealth-3.pdf.
4. Vlada Republike Hrvatske. Nacionalna strategija zaštite mentalnog zdravlja za razdoblje od 2011.-2016. godine. 2010.
5. Barnett AH, Mackin P, Chaudhry I, Farooqi A, Gadsby R, Heald A, et al. Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia: diabetes, obesity and dyslipidaemia. J Psychopharmacol. 2007 Jun;21(4):357-73.
6. McGuffin P, Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A, Gottesman I. Seminars in psychiatric genetics. BMJ. 1994;309(6957):818.
7. Pedersen CB, Mortensen PB. Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. Archives of general psychiatry. 2001;58(11):1039-46.
8. Maurer K, Riecher-R A. The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. The British Journal of Psychiatry. 1993;162(1):80-6.
9. Američka Psihijatrijska udruga. Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje (DSM-5). 5. izdanje. Jastrebarsko: Naklada slap. 2013.
10. Herceg M. Uloga vrste antipsihotika i drugih čimbenika na rehospitalizaciju bolesnika nakon prve epizode shizofrenije: Sveučilište u Zagrebu; 2010.
11. World Health Organization (WHO). International statistical classification of diseases and related health problems: ICD-10. International statistical classification of diseases and related health problems: ICD-10: WHO; 1994.
12. Američka Psihijatrijska udruga. Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje (DSM-IV). 4.izdanje: Međunarodna verzija s MKB-10 šiframa. 1996.
13. Eyles D, Feldon J, Meyer U. Schizophrenia: do all roads lead to dopamine or is this where they start? Evidence from two epidemiologically informed developmental rodent models. Translational psychiatry. 2012;2(2):e81.
14. Murray RM, Jones PB, Susser E, Van Os J, Cannon M. The epidemiology of schizophrenia: Cambridge University Press; 2002.
15. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. Schizophrenia bulletin. 2009;35(3):549-62.
16. McKenna P, Mortimer A. Neurochemical theories of schizophrenia. Therapeutic strategies in schizophrenia Clinical Publishing, Oxford. 2010:173-92.
17. Abi-Dargham A, Mawlawi O, Lombardo I, Gil R, Martinez D, Huang Y, et al. Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. J Neurosci. 2002 May 01;22(9):3708-19.
18. Kapur S, Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2003 Oct;27(7):1081-90.
19. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull. 1987;13(2):261-76.
20. Suzuki T, Remington G, Arenovich T, Uchida H, Agid O, Graff-Guerrero A, et al. Time course of improvement with antipsychotic medication in treatment-resistant schizophrenia. Br J Psychiatry. 2011 Oct;199(4):275-80.
21. Lane C. History of Schizophrenia. Schizophrenic.com; 2016 [cited 2017 January 24.].
22. Rollin HR. The dark before the dawn. J Psychopharmacol. 1990 Jan;4(3):109-14.

23. Easton NL. The Insulin Shock Treatment of Schizophrenia. Can Med Assoc J. 1938 Sep;39(3):229-36.
24. Crammer JL. Insulin coma therapy for schizophrenia. J R Soc Med. 2000 Jun;93(6):332-3.
25. Sakel M, Pötzl O, Wortis J. The pharmacological shock treatment of schizophrenia. The American Journal of the Medical Sciences. 1938;196(5):735.
26. Sakel M. Insulin Therapy in the Future of Psychiatry. Can Med Assoc J. 1938 Aug;39(2):178-9.
27. Johnson E. Insulin Shock Treatment in Schizophrenia. Can Med Assoc J. 1939 Jul;41(1):64-6.
28. May PR. Treatment of schizophrenia. 3. A survey of the literature on prefrontal leucotomy. Compr Psychiatry. 1974 Sep-Oct;15(5):375-88.
29. Soares MS, Paiva WS, Guertzenstein EZ, Amorim RL, Bernardo LS, Pereira JF, et al. Psychosurgery for schizophrenia: history and perspectives. Neuropsychiatr Dis Treat. 2013;9:509-15.
30. Kucharski A. History of frontal lobotomy in the United States, 1935-1955. Neurosurgery. 1984 Jun;14(6):765-72.
31. Freeman W. Frontal lobotomy 1936-1956: a follow-up study of 3000 patients from one to twenty years. Am J Psychiatry. 1957 Apr;113(10):877-86.
32. Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. J Psychosom Res. 2002 Aug;53(2):647-54.
33. Liu W, Hao Q, Zhan S, Li D, Pan S, Li Y, et al. Long-term follow-up of mri-guided bilateral anterior capsulotomy in patients with refractory schizophrenia. Stereotact Funct Neurosurg. 2014;92(3):145-52.
34. Wu H, Gabriels L, van Kuyck K, Nuttin B. Care and prudence as main directive in clinical research on neurosurgical intervention for schizophrenia. Stereotact Funct Neurosurg. 2014;92(6):414.
35. Fink M. Convulsive therapy: a review of the first 55 years. J Affect Disord. 2001 Mar;63(1-3):1-15.
36. Horwitz WA, Kalinowsky LB. Combined insulin coma and electric convulsive therapy in schizophrenia. Am J Psychiatry. 1948 May;104(11):682-5.
37. Fink M, Sackeim HA. Convulsive therapy in schizophrenia? Schizophr Bull. 1996;22(1):27-39.
38. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia : Second Edition. APA American Psychiatric Association; 2004 [cited 2017 January 27]; Available from: https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/schizophrenia.pdf
39. Ban TA. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. Neuropsychiatr Dis Treat. 2007 Aug;3(4):495-500.
40. Arana GW. An overview of side effects caused by typical antipsychotics. J Clin Psychiatry. 2000;61 Suppl 8:5-11; discussion 2-3.
41. Divac N, Prostran M, Jakovcevski I, Cerovac N. Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. Biomed Res Int. 2014;2014:656370.
42. Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. Canadian Medical Association Journal. 2005;172(13):1703-11.
43. de Araujo AN, de Sena EP, de Oliveira IR, Juruena MF. Antipsychotic agents: efficacy and safety in schizophrenia. Drug Healthc Patient Saf. 2012;4:173-80.
44. Mailman RB, Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? Curr Pharm Des. 2010;16(5):488-501.
45. Štrkalj-Ivezić S. Psihoza, shizofrenija, shizoafektivni poremećaj, bipolarni poremećaj. Psihoedukacija između informacije i psihoterapije, Medicinska naklada, Zagreb. 2011.

46. Kane JM, Correll CU. Pharmacologic treatment of schizophrenia. Dialogues Clin Neurosci. 2010;12(3):345-57.
47. Kane JM, Correll CU. Past and present progress in the pharmacologic treatment of schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2010 Sep;71(9):1115-24.
48. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. BMJ. 2000 Dec 02;321(7273):1371-6.
49. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj. Zagreb: Hrvatska udruga poslodavaca u zdravstvu; 2016.
50. Krebs M, Leopold K, Hinzpeter A, Schaefer M. Current schizophrenia drugs: efficacy and side effects. Expert Opin Pharmacother. 2006 Jun;7(8):1005-16.
51. Pramyothin P, Khaodhiar L. Metabolic syndrome with the atypical antipsychotics. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2010 Oct;17(5):460-6.
52. Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. CMAJ. 2005 Jun 21;172(13):1703-11.
53. Naber D, Lambert M. The CATIE and CUtLASS studies in schizophrenia: results and implications for clinicians. CNS Drugs. 2009 Aug;23(8):649-59.
54. Lieberman JA, Stroup TS. The NIMH-CATIE Schizophrenia Study: what did we learn? Am J Psychiatry. 2011 Aug;168(8):770-5.
55. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med. 2005 Sep 22;353(12):1209-23.
56. Cutler A, Ball S, Stahl SM. Dosing atypical antipsychotics. CNS Spectr. 2008 May;13(5 Suppl 9):1-16.
57. Muench J, Hamer AM. Adverse effects of antipsychotic medications. Am Fam Physician. 2010 Mar 01;81(5):617-22.
58. Miller CH, Fleischhacker WW. Managing antipsychotic-induced acute and chronic akathisia. Drug Saf. 2000 Jan;22(1):73-81.
59. Kumar R, Sachdev PS. Akathisia and second-generation antipsychotic drugs. Curr Opin Psychiatry. 2009 May;22(3):293-99.
60. Rochon PA, Stukel TA, Sykora K, Gill S, Garfinkel S, Anderson GM, et al. Atypical antipsychotics and parkinsonism. Arch Intern Med. 2005 Sep 12;165(16):1882-8.
61. Rana AQ, Chaudry ZM, Blanchet PJ. New and emerging treatments for symptomatic tardive dyskinesia. Drug Des Devel Ther. 2013;7:1329-40.
62. Woods SW, Morgenstern H, Saksa JR, Walsh BC, Sullivan MC, Money R, et al. Incidence of tardive dyskinesia with atypical versus conventional antipsychotic medications: a prospective cohort study. J Clin Psychiatry. 2010 Apr;71(4):463-74.
63. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. Am J Psychiatry. 1999 Nov;156(11):1686-96.
64. Tek C, Kucukgoncu S, Guloksuz S, Woods SW, Srihari VH, Annamalai A. Antipsychotic-induced weight gain in first-episode psychosis patients: a meta-analysis of differential effects of antipsychotic medications. Early Interv Psychiatry. 2016 Jun;10(3):193-202.
65. Ucok A, Gaebel W. Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview. World Psychiatry. 2008 Feb;7(1):58-62.
66. Fitzgerald P, Dinan TG. Prolactin and dopamine: what is the connection? A review article. J Psychopharmacol. 2008 Mar;22(2 Suppl):12-9.
67. Park YW, Kim Y, Lee JH. Antipsychotic-induced sexual dysfunction and its management. World J Mens Health. 2012 Dec;30(3):153-9.
68. Citrome L. Activating and Sedating Adverse Effects of Second-Generation Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia and Major Depressive Disorder: Absolute Risk Increase and Number Needed to Harm. J Clin Psychopharmacol. 2017 Jan 30.

69. Miller DD. Atypical antipsychotics: sleep, sedation, and efficacy. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2004;6(Suppl 2):3-7.
70. Lieberman JA, 3rd. Managing anticholinergic side effects. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2004;6(Suppl 2):20-3.
71. Williams AM, Park SH. Seizure associated with clozapine: incidence, etiology, and management. CNS Drugs. 2015 Feb;29(2):101-11.
72. Lertxundi U, Hernandez R, Medrano J, Domingo-Echaburu S, Garcia M, Aguirre C. Antipsychotics and seizures: higher risk with atypicals? Seizure. 2013 Mar;22(2):141-3.
73. Horne R, Weinman J, Barber N, Elliott R, Morgan M. Concordance, adherence and compliance in medicine taking. 2005.
74. O'Donnell C, Donohoe G, Sharkey L, Owens N, Migone M, Harries R, et al. Compliance therapy: a randomised controlled trial in schizophrenia. BMJ. 2003 Oct 11;327(7419):834.
75. Kamali M, Kelly L, Gervin M, Browne S, Larkin C, O'Callaghan E. Psychopharmacology: insight and comorbid substance misuse and medication compliance among patients with schizophrenia. Psychiatr Serv. 2001 Feb;52(2):161-3, 6.
76. Ascher-Svanum H, Nyhuis AW, Stauffer V, Kinon BJ, Faries DE, Phillips GA, et al. Reasons for discontinuation and continuation of antipsychotics in the treatment of schizophrenia from patient and clinician perspectives. Curr Med Res Opin. 2010 Oct;26(10):2403-10.
77. Baloush-Kleinman V, Levine SZ, Roe D, Shnitt D, Weizman A, Poyurovsky M. Adherence to antipsychotic drug treatment in early-episode schizophrenia: a six-month naturalistic follow-up study. Schizophr Res. 2011 Aug;130(1-3):176-81.
78. Carbon M, Correll CU. Clinical predictors of therapeutic response to antipsychotics in schizophrenia. Dialogues in clinical neuroscience. 2014;16(4):505.
79. Barkhof E, Meijer CJ, de Sonneville LM, Linszen DH, de Haan L. Interventions to improve adherence to antipsychotic medication in patients with schizophrenia--a review of the past decade. Eur Psychiatry. 2012 Jan;27(1):9-18.
80. Boden R, Brandt L, Kieler H, Andersen M, Reutfors J. Early non-adherence to medication and other risk factors for rehospitalization in schizophrenia and schizoaffective disorder. Schizophr Res. 2011 Dec;133(1-3):36-41.
81. Higashi K, Medic G, Littlewood KJ, Diez T, Granstrom O, De Hert M. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. Ther Adv Psychopharmacol. 2013 Aug;3(4):200-18.
82. Brugnoli R, Rapinesi C, Kotzalidis GD, Marcellusi A, Mennini FS, De Filippis S, et al. Model of Management (Mo.Ma) for the patient with schizophrenia: crisis control, maintenance, relapse prevention, and recovery with long-acting injectable antipsychotics (LAIs). Riv Psichiatr. 2016 Mar-Apr;51(2):47-59.
83. Ahmadkhaniha HR, Bani-Hashem S, Ahmadzad-Asl M. Depot Typical Antipsychotics versus Oral Atypical Antipsychotics in Relapse Rate Among Patients with Schizophrenia: A Five -Year Historical Cohort Study. Iran J Psychiatry Behav Sci. 2014 Spring;8(1):66-71.
84. Schreiner A, Aadamsoo K, Altamura AC, Franco M, Gorwood P, Neznanov NG, et al. Paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia. Schizophr Res. 2015 Dec;169(1-3):393-9.
85. Newton R, Hustig H, Lakshmana R, Lee J, Motamarri B, Norrie P, et al. Practical guidelines on the use of paliperidone palmitate in schizophrenia. Curr Med Res Opin. 2012 Apr;28(4):559-67.
86. Europska agencija za lijekove (EMA). Xeplion, sažetak opisa svojstava lijeka. 2011.; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeplion-epar-product-information_hr.pdf.
87. Kramer M, Litman R, Hough D, Lane R, Lim P, Liu Y, et al. Paliperidone palmitate, a potential long-acting treatment for patients with schizophrenia. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study. Int J Neuropsychopharmacol. 2010 Jun;13(5):635-47.

88. Europska agencija za lijekove (EMA). Trevicta. 2018.; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trevicta-epar-product-information_hr.pdf.
89. Helland A, Spigset O. Serum Concentrations of Paliperidone After Administration of the Long-Acting Injectable Formulation. Ther Drug Monit. 2017 Dec;39(6):659-62.
90. Schoretsanitis G, Spina E, Hiemke C, de Leon J. A systematic review and combined analysis of therapeutic drug monitoring studies for long-acting paliperidone. Expert Rev Clin Pharmacol. 2018 Dec;11(12):1237-53.
91. Lambert M, Schimmelmann BG, Naber D, Schacht A, Karow A, Wagner T, et al. Prediction of remission as a combination of symptomatic and functional remission and adequate subjective well-being in 2960 patients with schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2006 Nov;67(11):1690-7.
92. World Health Organization (WHO). WHOQOL: Measuring Quality of Life. Available from: https://www.who.int/healthinfo/survey/whoqol-qualityoflife/en/index4.html.
93. Bobes J, Garcia-Portilla MP, Bascaran MT, Saiz PA, Bousono M. Quality of life in schizophrenic patients. Dialogues Clin Neurosci. 2007;9(2):215-26.
94. Einarson TR, Bereza BG, Garcia Llinares I, Gonzalez Martin Moro B, Tedouri F, Van Impe K. Cost-effectiveness of 3-month paliperidone treatment for chronic schizophrenia in Spain. J Med Econ. 2017 Oct;20(10):1039-47.
95. Cuomo I, Kotzalidis GD, de Persis S, Piacentino D, Perrini F, Amici E, et al. Head-to-head comparison of 1-year aripiprazole long-acting injectable (LAI) versus paliperidone LAI in comorbid psychosis and substance use disorder: impact on clinical status, substance craving, and quality of life. Neuropsychiatr Dis Treat. 2018;14:1645-56.
96. Einarson TR, Bereza BG, Tedouri F, Van Impe K, Denee TR, Dries PJT. Cost-effectiveness of 3-month paliperidone therapy for chronic schizophrenia in the Netherlands. J Med Econ. 2017 Nov;20(11):1187-99.
97. Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, Morozova M, Eerdekens M, Hough D. A 52-week open-label study of the safety and tolerability of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. J Psychopharmacol. 2011 May;25(5):685-97.
98. Schreiner A, Bergmans P, Cherubin P, Keim S, Rancans E, Bez Y, et al. A prospective flexible-dose study of paliperidone palmitate in nonacute but symptomatic patients with schizophrenia previously unsuccessfully treated with oral antipsychotic agents. Clin Ther. 2014 Oct 01;36(10):1372-88 e1.
99. Schreiner A, Bergmans P, Cherubin P, Keim S, Llorca PM, Cosar B, et al. Paliperidone palmitate in non-acute patients with schizophrenia previously unsuccessfully treated with risperidone long-acting therapy or frequently used conventional depot antipsychotics. J Psychopharmacol. 2015 Aug;29(8):910-22.
100. Hargarter L, Cherubin P, Bergmans P, Keim S, Rancans E, Bez Y, et al. Intramuscular long-acting paliperidone palmitate in acute patients with schizophrenia unsuccessfully treated with oral antipsychotics. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2015 Apr 03;58:1-7.
101. Jukic V, Jakovljevic M, Filipcic I, Herceg M, Silic A, Tomljanovic T, et al. Cost-Utility Analysis of Depot Atypical Antipsychotics for Chronic Schizophrenia in Croatia. Value Health Reg Issues. 2013 Sep - Oct;2(2):181-8.
102. Anderson JP, Icten Z, Alas V, Benson C, Joshi K. Comparison and predictors of treatment adherence and remission among patients with schizophrenia treated with paliperidone palmitate or atypical oral antipsychotics in community behavioral health organizations. BMC Psychiatry. 2017 Oct 18;17(1):346.
103. Alphs L, Benson C, Cheshire-Kinney K, Lindenmayer JP, Mao L, Rodriguez SC, et al. Real-world outcomes of paliperidone palmitate compared to daily oral antipsychotic therapy in schizophrenia: a randomized, open-label, review board-blinded 15-month study. J Clin Psychiatry. 2015 May;76(5):554-61.

104. Naber D, Hansen K, Forray C, Baker RA, Sapin C, Beillat M, et al. Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia. Schizophr Res. 2015 Oct;168(1-2):498-504.
105. Montemagni C, Frieri T, Rocca P. Second-generation long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: patient functioning and quality of life. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016;12:917-29.
106. Rama Raj P, Lewis M, Macfarlane S. Efficacy and safety of once-monthly paliperidone palmitate long-acting injection in an elderly patient with schizophrenia. BMJ Case Rep. 2015 Aug 26;2015.

# 7. ŽIVOTOPIS

| | |
|---|---|
| OSOBNE INFORMACIJE | Mirna Maričić<br>Vatroslava Jagića 1, 23000 Zadar (Hrvatska)<br>+385911238004<br>mirna.maricic@gmail.com |
| RADNO ISKUSTVO | 01/10/2010 – danas<br>Farmaceut u ZU Ljekarne Kremić, Zadar |
| OBRAZOVANJE | 09/2007 - 09/2010<br>Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb<br><br>09/2005 - 09/2007<br>Studij Farmacije pri Kemijsko - tehnološkom fakultetu, Split<br><br>09/2000 - 06/2004<br>Gimnazija Franje Petrića, opći smjer, Zadar<br><br>09/1994 – 06/2004<br>Glazbena škola Blagoje Bersa, Zadar<br><br>09/1992 - 06/2000<br>Osnovna škola Šimuna Kožičića Benje, Zadar |

# Popis oznaka i kratica

CATIE - Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness

CGI-Schizophrenia - Clinical Global Impressions / Severity of Illness scale

CP - centralizirani postupak dobivanja lijekova (Centralized Procedure)

CUtLASS - Cost Utility of the Latest Antipsychotic drugs in Schizophrenia Study

DCP - decentralizirani postupak odobravanja lijekova (Decentralized Procedure)

DICT - deep insulin coma therapy

DSM-IV - Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, 4. izdanje

DSM-V - Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, 5. izdanje

ECT - electroconvulsive therapy

EPS – ekstrapiramidne nuspojave

FDA - Food and Drug Administration

FGA - first generation antipsychotics

HALMED - Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

INN - internacionalni nezaštićeni naziv

MKB-10 - Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema, 10. revizija

MRC - postupak međusobnog priznavanja

NIMH - National Institute for Mental Health

PANSS - Positive and Negative Syndrome Scale

PP – Paliperidon-palmitat

SGA - second generation antipsychotics

TD - tardivna diskinezija

TGA - third generation antipsychotics