Liječenje shizofrenije dugodjelujućim antipsihoticima

Ciganović, Anera

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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:163:075875

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

Anera Ciganović

Liječenje shizofrenije dugodjelujućim antipsihoticima

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Farmakologija 2 Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i izrađen na Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky.

Želim se zahvaliti izv.prof.dr.sc. Lidiji Bach-Rojecky na stručnom vodstvu tijekom izrade ovog diplomskog rada, na strpljenju i vremenu koje mi je ukazala kao i pruženim odgovorima na moja brojna pitanja.
Također se želim zahvaliti mojim roditeljima i bratu Petru, kao i njegovoj supruzi Sari, na bezuvjetnoj ljubavi i beskonačnoj podršci koju su mi pružili tokom studiranja, kao i pisanja ovog diplomskog rada.

Sadržaj

1. Uvod 1
1.1. Etiologija 1
1.2. Epidemiologija 2
1.3. Klinička slika 2
1.4. Dijagnoza 5
1.5. Patofiziologija 6
1.5.1. Dopaminska hipoteza 6
1.5.2. Serotoninska hipoteza 7
1.5.3. Glutamatna hipoteza 9
2. Obrazloženje teme 10
3. Materijali i metode 11
4. Rezultati i rasprava 12
4.1. Nefarmakološke opcije 12
4.2. Farmakoterapija 12
4.2.1. Tipični antipsihotici 13
4.2.2. Atipični antipsihotici 16
4.3. Dugodjelujući antipsihotici 21
4.4. Usporedba oralnih i dugodjelujućih antipsihotika 23
5. Zaključak 30
6. Literatura 31
7. Sažetak/Summary 34

Temeljna dokumentacijska kartica / Basic documentation card

1. Uvod

Shizofrenija je kompleksna kronična mentalna bolest karakterizirana mnoštvom simptoma, uključujući deluzije, halucinacije, neorganizirani govor ili ponašanje te loše kognitivne sposobnosti (van Os i sur., 2009).

Rani razvoj i početak bolesti zajedno s kroničnim trajanjem čine je poremećajem koji unosi nemir kako u život bolesnika, tako i njegove obitelji.

Nemogućnost vođenja normalnog života, kao jedna od posljedica bolesti, proizlazi iz negativnih simptoma (karakterizirani deficitima, lošim raspoloženjem, nemogućnosti iskazivanja emocija i dr.) i kognitivnih simptoma, kao što su nemogućnost koncentriranja, pažnje ili pamćenja. Dodatno, kliničku sliku dodatno kompliciraju brojni pozitivni simptomi, kao sumnjičavost, deluzije i halucinacije (Patel i sur., 2014).

Iako je shizofrenija najčešća i jedna od najviše istraživanih mentalnih bolesti, ona nije sinonim za psihozu, nego samo jedna od oblika psihoza.

Između 25% i 30% pacijenata sa shizofrenijom pokušaju počiniti samoubojstvo, 10% ih uspije u tom naumu. Sve to povećava mortalitet oboljelih do 8 puta u odnosu na ostatak populacije. Životni vijek takvih pacijenata je kraći za 20-30 godina, a na to utječu i česta kardiovaskularna oboljenja. Veći mortalitet zbog kardiovaskularnih bolesti u pacijenata sa shizofrenijom nije posljedica samo interakcija genskih i okolišnih čimbenika, poput pušenja, nezdrave prehrane te manjka tjelovježbe te posljedično pretilosti i dijabetesa, nego, nažalost, i terapije nekim antipsihoticima koji, sami po sebi, povećavaju učestalost pretilosti i dijabetesa te posljedično i rizik kardiovaskularnih oboljenja (van Os i sur., 2009; Stahl, 2013).

1.1. Etiologija

Unatoč više od stoljeća istraživanja, ne može se sa sigurnošću reći što uzrokuje shizofreniju. Uvelike je prihvaćeno mišljenje kako različiti fenotipi bolesti proizlaze iz raznih faktora, uključujući genetičke i utjecaje okoliša.

Jedno od mogućih objašnjena razvoja shizofrenije je da bolest nastaje 'in utero'. Komplikacije, uključujući krvarenje u trudnoći, gestacijski dijabetes, hitni carski rez, asfiksija i niska porođajna težina povezuju se s pojavom shizofrenije djeteta kasnije u životu.

Pokazalo se također da izloženost središnjeg živčanog sustava fetusa tijekom drugog tromjesečja infekcijama i stresu povećavaju rizik za razvoj shizofrenije do dva puta (Patel i sur., 2014).

Znanstveni dokazi podupiru teoriju kako genetički faktori igraju bitnu ulogu u razvoju shizofrenije. Istraživanja su pokazala kako je rizik obolijevanja otprilike 10% veći za rođake u prvom koljenu i 3% za rođake u drugom koljenu. U slučaju jednojajčanih blizanaca, rizik obolijevanja raste do 48% ukoliko jedan ima bolest, dok je kod dvojajčanih blizanaca rizik između 12% i 14%. Ukoliko oba roditelja boluju od shizofrenije, mogućnost da će i dijete oboljeti je 40% (Patel i sur., 2014). Osoba može imati „rizičan" genetski profil za razvijanje bolesti, ali izloženost određenim okolišnim čimbenicima je nužna za razvoj bolesti (Rang i sur., 2012). Okolišni stresori koji su povezani s nastankom poremećaja uključuju traumu u djetinjstvu, stanovanje u urbanim dijelovima te socijalnu izolaciju, kao i drugi socijalni stresori, poput diskriminacije i ekonomske neimaštine (Patel i sur., 2014).

1.2. Epidemiologija

Učestalost shizofrenije je negdje između 0.6% i 1.9% u populaciji Sjedinjenih američkih država (SAD). Također, učestalost novo dijagnosticiranih slučajeva shizofrenije godišnje iznosi 5.1 slučaj na 1000 stanovnika (Patel i sur., 2014). U Europi procijenjeno je kako 5 milijuna ljudi boluje od shizofrenije, a učestalost je 0.6% do 0.8% (Altamura, 2014).

Spol nema statistički značajnu ulogu u riziku obolijevanja od ove bolesti, iako se uočilo kako se bolest javlja ranije kod muškaraca. Prva epizoda se kod muškaraca javlja u ranim 20-ima, dok je kod žena između kasnih 20-ih i ranih 30-ih (Patel i sur., 2014).

1.3. Klinička slika

Shizofrenija je najčešća funkcionalna mentalna bolest te se može manifestirati na različite načine. Suprotno čestom pogrešnom prikazivanju, shizofrenija ne uključuje podijeljenu ličnost. To je kronični poremećaj koji uzurpira pacijentove misli i život. Bolest interferira s mogućnošću vođenja normalnog socijalnog života i održavanja značajnih veza te odnosa.

Povlačenje iz društva, kao i ostala shizoidna ponašanja, prethode prvoj epizodi shizofrenije, premda mnogi pacijenti nemaju nikakve simptome prije nastupa prve epizode bolesti (Patel i sur., 2014).

Psihotična epizoda je karakterizirana simptomima karakterističnim samom pacijentu i simptomima koji reflektiraju 'lažnu stvarnost kreiranu u umu pacijenta'.

Simptomi se kategoriziraju u 3 skupine – kao pozitivni, negativni i kognitivni. Svaki simptom sam po sebi je značajan za kliničara kako bi se mogla napraviti diferencijalna dijagnostika i razlikovati shizofrenija od ostalih mentalnih bolesti sa sličnom kliničkom slikom, kao što su shizoefektivni poremećaj, depresivni poremećaj s psihotičkim karakteristikama te bipolarni poremećaj s psihotičkim karakteristikama (Patel i sur., 2014).

Pozitivni simptomi se najlakše identificiraju i mogu se klasificirati kao psihotično ponašanje koje nije prisutno u zdravih pojedinaca. Takvi simptomi uključuju deluzije, halucinacije i nenormalne motoričke kretnje, varirajući u intenzitetu. Ti simptomi su jako dramatični te iznenadni u trenutku kada pacijent doživi psihotičnu epizodu. Učinkovito se smanjuju antipsihoticima. Deluzije su jedan od pozitivnih simptoma te uglavnom uključuju krivu interpretaciju i nerazumijevanje stvarnosti, percepcije i iskustava. Najčešća vrsta deluzija su one gdje pacijent misli da će se dogodi neko zlo ili se već događa te nastoji pobjeći (engl., „persecutory delusions“).

Halucinacije također spadaju pod pozitivne simptome i mogu biti auditorne, vizualne, olfaktorne, taktilne te gustatorne, od kojih su auditorne halucinacije daleko najčešće.

Pozitivni simptomi reflektiraju višak i/ili prejake normalne fukncije te, osim deluzija i halucinacija, mogu uključivati pretjerivanje u govoru i komunikaciji. Pozitivni simptomi su najbolje poznati jer su dramatični i često dovode do intervencije medicinskih stručnjaka i policije (Stahl, 2013).

Negativni simptomi se teže dijagnosticiraju te su povezani s visokom smrtnošću jer uznemiruju pacijentove emocije i ponašanje (Patel i sur., 2014). Ti simptomi u pacijenata sa shizofrenijom, poput emocionalnog isključivanja, pasivnosti i apatičnog socijalnog isključivanja, poteškoća u apstraktnom razmišljanju i manjka spontanosti, su smatrani kao smanjeno/reducirano normalno funkcioniranje te dovode do dugih perioda hospitalizacije i slabog socijalnog funkcioniranja. Iako ta reducirana funkcija nije dramatična kao pozitivni simptomi, zanimljivo je primijetiti kako su negativni simptomi shizofrenije često prediktivni i ukazuju hoće li ishod za pacijenta u konačnici biti loš, hoće li biti moguće živjeti neovisno o drugima, održavati socijalne odnose i posao.

U kliničkoj praksi se pokazalo praktičnijim i učinkovitijim načinom pratiti negativne simptome samim promatranjem pacijenta i komuniciranjem postavljajući im pitanja. Negativni simptomi nisu samo dio kliničke slike shizofrenije, oni također mogu biti dio prodromalne faze, ranih simptoma koji ukazuju na mogućnost početka nove psihotične epizode. Njih je vrlo bitno pratiti kod visoko rizičnih pacijenata kao prve znakove potencijalne psihoze. Oni mogu također perzistirati u remisiji između dvije psihotične epizode te na taj način reducirati socijalne funkcije i onemogućiti normalno funkcioniranje oboljelog.

Trenutni antipsihotici nisu u potpunosti učinkoviti u eliminiranju negativnih simptoma te se, iz tog razloga, u terapiju treba uključiti i psihosocijalna terapija kako bi se postigli željeni terapijski ciljevi (Stahl, 2013).

Iako nije službeno potvrđen kao način kategoriziranja simptoma shizofrenije, u mnogo znanstvenih istraživanja i radova, simptomi shizofrenije se klasificiraju, ne samo na pozitivne i negativne, nego i na kognitivne, agresivne i afektivne simptome.

Agresivni simptomi, poput nasilnosti, verbalnog nasilnog ponašanja i samog nasilja mogu se pojavljivati zajedno s pozitivnim simptomima poput deluzija i halucinacija te mogu biti i zamijenjeni za pozitivne simptome. Razne bihevioralne terapije mogu pomoći kod reduciranja ovakvih simptoma koji su povezani sa impulzivnošću i slabom kontrolom ponašanja. Neki antipsihotici poput klozapina ili visoke doze standardnih antipsihotika mogu biti korisni kod agresivnih simptoma u nekih pacijenata (Stahl, 2013).

Kognitivni simptomi su nespecifični te moraju biti intenzivni kako bi se mogli prepoznati. Oni uključuju probleme s koncentriranjem, pažnjom, fokusiranjem na ciljeve, poteškoće kod prioritiziranja, učenja, govora, rješavanja problema. Kognitivni simptomi shizofrenije su najbolja korelacija s funkcioniranjem u stvarnom životu (Stahl, 2013).

Pacijenti koju boluju od shizofrenije mogu imati dodatna ograničenja i doživljavati negativne situacije. Korištenje i zlouporaba zabranjenih supstanci (droge), uključujući i legalna sredstva ovisnosti (alkohol, duhan i lijekove) česti su među ovim pacijentima. Anksioznost, depresija, panika i opsesivno-kompluzivni poremećaj kao komorbiditeti mogu dodatno pogoršati socijalno i druga funkcioniranja. Funkcionalne posljedice shizofrenije uključuju neadekvatno ili nedovršeno obrazovanje, što može utjecati na pacijentovu mogućnost zadržavanja stalnog posla. Pacijenti sa shizofrenijom inače imaju i/ili mogu održavati manji broj odnosa te im je potrebna dnevna podrška kako bi održavali stabilnu remisiju i smanjili broj relapsa na minimum.

Prognoza za takve pacijente je nepredvidiva. U samo 20% pacijenata očekuje se pozitivni ishod terapije. Ostali pacijenti imaju brojne psihotične epizode, ostatne (rezidualne) kronične simptome koji ne nestaju tijekom liječenja ili jednostavno loše reagiraju na antipsihotike zbog brojnih nuspojava ovih lijekova zbog čega je adherencija i suradljivost na niskoj razini (Stahl, 2013).

1.4. Dijagnoza

Kao što je opisano prije, shizofrenija je kronična bolest s mnoštvom simptoma.

Dijagnoza shizofrenije se postiže kroz procjenu pacijentu specifičnih simptoma i znakova, kao što je opisano u Dijagnostičkom i statističkom priručniku za mentalne bolesti (engl., 'Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition', DSM-5). Dijagnostički kriterij shizofrenije uključuje trajno prisutna najmanje dva simptoma aktivne faze bolesti (deluzije, halucinacije, nerazumljivi govor, neorganiziranost i katatonično ponašanje), svaki u trajanju većine vremena tijekom jednog mjeseca, te negativne simptome. Pritom, barem jedan od kvalificirajućih simptoma moraju biti deluzije, halucinacije ili neshvatljivi govor.

Nadalje, DSM-5 uzima u obzir i pacijentovu smanjenu razinu funkcija u vidu posla, osobnih odnosa i samonjege. Moraju biti prisutni i kontinuirani znakovi shizofrenije barem zadnjih 6 mjeseci, uključujući mjesec dana simptoma aktivne bolesti.

Iscrpna diferencijalna dijagnoza shizofrenije je nužna kako bi se razlikovala od ostalih psihičkih bolesti, poput shizoafektivnog poremećaja, opsesivno-kompulzivnog poremećaja ili post-traumatičnog poremećaja. Shizofrenija se može razlikovati od tih poremećaja kroz pažljivu provjeru trajanja bolesti, vremenskog obrasca pojavljivanja deluzija i halucinacija te prema intenzitetu depresivnog ili maničnog ponašanja. Dodatno, kliničar mora potvrditi da trenutni prisutni simptomi nisu rezultat zlouporabe nekih tvari ili drugog medicinskog stanja (Patel i sur., 2014).

Najveći stupanj onesposobljenja oboljele osobe nastupa u prvih 5 godina od postavljanja dijagnoze, nakon toga bolest prelazi u stabilnu fazu, u kojoj su pozitivni simptomi smanjeni, a negativni i kognitivni postaju dominantni.

1.5. Patofiziologija

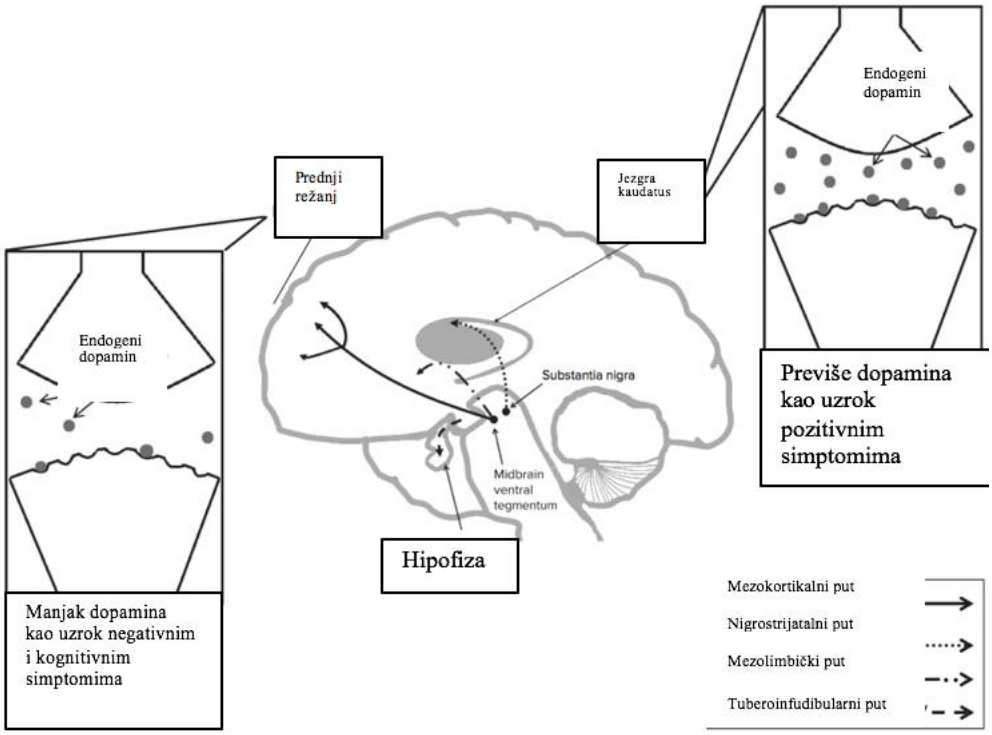
Različiti simptomi shizofrenije su rezultat nenormalnih funkcija u različitim dijelovima mozga. Disfunkcije u mezolimbičkom putu su povezane s pozitivnim simptomima, dok negativni simptomi nastaju zbog promjena mezokortikalnog puta mozga (Rang i sur., 2012).
Abnormalne promjene funkcije različitih neurotransmitorskih sustava predstavljaju najstarije, ali još uvijek prihvaćene teorije koje pokušavaju objasniti patofiziologiju shizofrenije. Većina teorija se bazira ili na višku ili nedostatku neurotransmitora, posebice dopamina, serotonina i glutamata. Tako postoje dopaminergična, serotoninergična, glutamatergična teorija koje su temeljene na brojnim pretkliničkim istraživanjima, a dokazane su i istraživanjima na ljudima. Druge teorije uključuju i aspartat, glicin i gamaaminomaslačnu kiselinu (GABA) kao sustave koji doprinose neurokemijskim nestabilnostima u središnjem žiivčanom sustavu (Patel i sur., 2014).

1.5.1. Dopaminska hipoteza

Originalnu teoriju o uključenosti dopamina u razvitak shizofrenije je predložio Carlson, dobitnik Nobelove nagrade, na temelju indirektnih farmakoloških dokaza u ljudi i eksperimentalnih životinja. Otkriće kako amfetamin otpušta dopamin u mozgu i uzrokuje simptome slične shizofrenom akutnom napadu, navele su znanstvenike na istraživanje tog područja. Također, halucinacije su nuspojava levodope i dopaminskih agonista korištenih u terapiji Parkinsonove bolesti (Rang i sur., 2012).
Postoji 5 podtipova dopaminskih receptora koje dijelimo u dvije skupine - tip D_1 koji uključuje D_1 i D_5 dopaminske receptore te D_2 tip koji obuhvaća D_2, D_3 i D_4 receptore. Za terapijsko djelovanje antipsihotika je ponajviše zaslužna blokada dopaminskih receptora tipa D_2. Antipsihotici prve generacije imaju malo veći afinitet za D_2 u odnosu na D_1 receptor.. Lijekovi koji su kasnije razvijeni, poput sulpirida, amisulpirida, pokazuju visoku selektivnost za D_2 receptore (Rang i sur., 2012).
Nenormalna aktivnost dopaminskih receptora (poglavito dopaminskih D_2) smatra se povezanom s mnogim simptomima shizofrenije. Danas znamo da je povećana aktivnost dopaminskog neurotransmitorskog sustava u mezolimbičnom putu mozga (dio srednjeg mozga koji uključuje mezencefalon i limbične strukture) uključena u razvoj pozitivnih simptoma

bolesti, dok je smanjena aktivnost istog sustava u mezokortikalnom području (uključuje mezencefalon i kortikalne strukture) povezana s kognitivnim deficitima osobe oboljele od shizofrenije (Slika 1). Druga dva dopaminska puta nisu izravno uključeni u patofiziologiju shizofrenije. Nigrostrijatalni put proizlazi iz substancije nigre i završava u striatumu.. Niske razine dopamina u tom putu, smatra se, utječu na ekstrapiramidalni sistem, uzrokujući motoričke simptome.

Tuberoinfundibularni dopaminski put izlazi iz hipotalamusa te ide do hipofize. Manjak ili blokada dopamina u tom putu dovodi do povećanih razina prolaktina te rezultira galaktorejom, amenorejom i smanjenim libidom (Patel i sur., 2014).



Slika 1- Uključenost dopaminskog sustava u patofiziologiju shizofrenije (Patel i sur., 2014)

1.5.2. Serotoninska hipoteza

Serotonin, odnosno 5-hidroksitriptamin (5-HT) važan je neurotransmitor na perifernim tkivima, ali i u središnjem živčanom sustavu gdje, između ostalog, sudjeluje u kontroli raspoloženja.

Sinteza serotonina započinje od aminokiseline triptofana koja služi kao prekursor u sintezi serotonina. Dva enzima prevode triptofan u serotonin - prvo triptofan hidroksilaza (TRY-OH) prevodi triptofan u 5-hidroksitriptofan koji se onda prevodi u serotonin djelovanjem enzima dekarboksilaza aromatskih aminokiselina. Nakon sinteze, serotonin se skladišti u sinaptičkim vezikulama pomoću vezikluarnog monoamino transportera. Jednom oslobođen u sinaptičku pukotinu, veže se za pre- ili post-sinaptičke receptore, a inaktivira se ponovnim povratom u presinaptički živčani završetak uz pomoć specifičnog transportnog proteina (koji je inače ciljno mjesto djelovanja većine antidepresiva). Danas je poznato 14 podtipova 5-HT receptora, pri čemu su u kontekstu mentalnih bolesti najviše istraživani podtip 5-HT_{2A} i 5-HT_{1A}.
Svi 5-HT_{2A} receptori su postsinaptički i distribuirani su u mnogim regijama mozga. Kada se nalaze na kortikalnim piramidalnim neuronima, djeluju ekscitatorno te na taj način mogu potaknuti otpuštanje glutamata. Poznato je kako glutamat regulira otpuštanje dopamina, te shodno tome, stimuliranje ili blokiranje 5-HT_{2A} receptora posljedično utječe na otpuštanje dopamina. U mezokortikalnom putu serotonin preko 5-HT2A receptora smanjuje lučenje dopamina i pridonosi negativnim simptomima i kognitivnim poremećajima. Preko 5-HT_{1A} receptora serotonin djeluje pozitivno na raspoloženje (Rang i sur., 2012).
Bitno je uočiti kako je uloga serotonina u patofiziologiji shizofrenije više posredna nego izravna, budući da serotonin sudjeluje u modulaciji funkcije drugih neurotransmitorskih putova (dopamina i glutamata) (Lieberman, 2004).

Serotoninska hipoteza nastanka shizofrenije je proizašla iz opažanja kako dietilamid lizerginske kiseline (LSD), parcijalni agonist 5-HT_{2A} receptora, pojačava učinke serotonina u mozgu. Osobe koje uzimaju LSD doživljavaju prolazna osjetna iskustva vrlo slična pozitivnim simptomima shizofrenije (posebice halucinacije i deluzije). Daljnja istraživanja rasvijetlila su ulogu serotonina u kontroli raspoloženja i ponašanja te kompleksnih poremećaja kao što je shizofrenija te su sukladno tome razvijani lijekovi koji su ciljano blokirali, osim D_2 i 5-HT_{2A} receptore (druga generacija antipsihotika). Pokazalo se da te novije molekule bolje djeluju na smanjenje negativnih i pozitivnih simptoma shizofrenije (Patel i sur., 2014).

1.5.3. Glutamatna hipoteza

Jedna od novijih teorija nastanka shizofrenije uključuje disfunkciju glutamatnog sustava, a temelji se na rezultatima istraživanja koji su pokazali važnu ulogu ekscitacijskog neurotransmitora glutamata u regulaciji kognicije, ponašanja i rasapoloženja. Sam nastanak ove teorije krenuo je od opažanja da osobe koje uzimaju fenciklidin i ketamin, oba nekompetitivna antagonista NMDA (N-metil-D-aspartat) receptora za glutamat, doživljavaju senzacije i promjene ponašanja slične akutnom napadu shizofrenije (dominantno halucinacije i deluzuije). Daljna otkrića ukazala su na važnu ulogu glutamata u procesima učenja i pamćenja, odnosno u održavanju kognitivnih funkcija. (Patel i sur., 2014).

Čvrsti dokazi u uključenosti glutamatnog sustava u patofiziologiju shizofrenije dolaze iz istraživanja na transgeničnim miševima sa smanjenom ekspresijom NMDA receptora (ne potpuno stišanom jer je to fatalno), kod kojih su uočena stereotipna ponašanja i reducirana socijalna interakcija karakteristična simptomima shizofrenije (Rang i sur., 2012).

2. Obrazloženje teme

Antipsihotici su temelj terapije psihičkih bolesti, uključujući i shizofreniju. Oni više ili manje uspješno kontroliraju simptome bolesti te u dijela bolesnika osiguravaju stabilnu remisiju, odgađaju nove relapse i omogućuju povratak normalnim svakodnevnim životnim aktivnostima. Usprkos svim prednostima farmakoterapije, pokazalo se kako adherencija, suradljivost i prihvaćanje same terapije od strane pacijenata nije zadovoljavajuće.

Epidemiološki podaci govore da samo 58% pacijenata preuzima svoj recept i lijek tijekom prvih 30 dana nakon izlaska iz bolnice te samo 46% nastavlja sa svojom inicijalnom terapijom 30 dana ili dulje. Također je uočeno da je više od 40% pacijenata nesuradljivo te su prekinuli s terapijom unutar prvih 9 mjeseci nakon izlaska iz bolnice, što uvelike povećava mogućnost relapsa (Zhornitsky i Stip, 2012).

Velik postotak nesuradljivosti može se pripisati nerazumijevanju same bolesti i potrebe za uzimanjem terapije, kognitivnim nedostatcima, povećanoj zlouporabi nedopuštenih sredstava te samim nuspojavama antipsihotika, kao što su anhedonija i ekstrapiramidalni simptomi.

Pacijenti koji prestanu uzimati lijekove ili ih neredovito uzimaju su pod većim rizikom od relapsa i hospitalizacije.

Prevencija relapsa u shizofreniji predstavlja veliki izazov ne samo za zdravstvene djelatnike već i za društvo u cjelini jer može bitno utjecati na mortalitet, morbiditet i kvalitetu života oboljele osobe, kao i izravno i neizravno smanjiti troškove zdravstva koji su nastali uslijed nepotrebnih hospitalizacija (Kane i sur., 1998).

Budući da su podaci vezani za učestalost relapsa, naknadnih hospitalizacija kao posljedica neadherencije i loše suradljivosti oboljelih porazne, nametnula se potreba za traženjem novih oblika i načina primjene antipsihotika. U tom kontekstu, primjena dugo-djelujućih depo-oblika antipsihotika (engl. long-acting antipsychotics, LAI) čini se kao dobro terapijsko rješenje budući da se lijek primjenjuje od strane zdravstvenog djelatnika te je sama primjena osigurana i dokumentirana (Zhornitsky i Stip, 2012).

Dosadašnja istraživanja su pokazala kako pacijenti koji koriste depot oblike antipsihotika unutar 6 mjeseci čak 22% manje zahtjevaju rehospitalizaciju. Ukoliko dođe do rehospitalizacije, kod 57% pacijenata ona kraće traje u usporedbi s hospitalizacijama kod oralnih oblika antipsihotika (Hargarter i sur., 2017).

Cilj ovog rada je prikazati farmakološka svojstva i naglasiti moguće prednosti dostupnih depo-oblika antipsihotika u odnosu na oralni oblik.

3. Materijali i metode

Za potrebe ovog teorijskog diplomskog rada korišteni su različiti preglednici znanstvene literature poput baza podataka (PubMed, PubFacts, Science Direct), znanstvene i stručne knjige te su pregledavane mrežne stranice sa srodnom tematikom.

Većina ovog diplomskog rada se temelji na znanstvenim radovima objavljenim u znanstvenim časopisima. Pretraživana je također baza lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode Hrvatske te sažeci opisa svojstava lijekova.

Bibliografske baze podataka pregledavane su prema različitim kombinacijama ključnih riječi: 'schizophrenia', 'antipshychotics', 'typical antipshychotics', 'atypical antipsychotics', 'treatment of schizophrenia', 'long-acting antipsychotics'.

4. Rezultati i rasprava

4.1. Nefarmakološke opcije

Ciljevi terapije shizofrenije uključuju tretiranje simptoma, prevenciju relapsa i povećanje adaptivne funkcionalnosti tako da pacijent može biti integriran natrag u zajednicu. S obzirom da se pacijenti rijetko kompletno vrate na razinu prijašnjeg normalnog funkcioniranja, i farmakološki i nefarmakološki tretman mora biti prisutan za optimiranje dugoročnih ishoda terapije.

Farmakoterapija ima najvažnije mjesto u liječenju shizofrenije. Međutim, rezidualni simptomi bolesti mogu ostati prisutni zbog čega su kao suportivne mjere vrlo važni nefarmakološki oblici liječenja, poput psihoterapije i socioterapije. Oni su podrška farmakoterapiji u postizanju željenih terapijskih ishoda liječenja, ali mogu bitno pozitivno utjecati i na podnošenje terapije i suradljivost pacijenata.

Psihoterapijski pristup može se izvoditi kao individualni, grupni i kognitivno-biheviоralni. Psihoterapija je terapeutsko područje koje se konstantno razvija. Uz fokusiranje na samog pacijenta, programi koji uključuju i njegovu obitelj pokazali su bolje učinke jer se postiže bolje socijalno funkcioniranje pacijenta, a smanjuje se učestalost rehospitaliziacija. Obiteljski članovi mogu biti educirani o farmakoterapiji, željenim učincima i mogućim nuspojavama te, ukoliko je potrebno, mogu biti posrednici između liječnika i oboljeloga (Patel i sur., 2014).

4.2. Farmakoterapija

Liječenje s antipsihoticima važno je za uspješno stabiliziranje stanja pacijenata u akutnoj epizodi, zbog čega se povećava vjerojatnost otpusta iz bolnice, smanjuje vremenski period hospitalizacije te potrebu za uvođenjem sedativa. Jedno je istraživanje pokazalo da je zbog relapsa unutar 2 godine hospitalizirano 42% pacijenata na terapiji antipsihoticima, u odnosu na 62% onih koji ih nisu uzimali (Zhornitsky i Stip, 2012). Mnoge studije su pokazale kako je

terapija antipsihoticima u početku bolesti krucijalna za poboljšanje ishoda liječenja i može prevenirati funkcionalnu deteroraciju i nastanak kronične bolesti (Zhornitsky i Stip, 2012).

4.2.1. Tipični antipsihotici

Prva generacija antipsihotika ili tipični antipsihotici su antagonisti D_2 receptora. Tu spadaju klorpromazin, flufenazin, haloperidol, sulpirid, mezoridazin i drugi (Stahl, 2013).
Terapijsku aktivnost klorpromazina u shizofrenih pacijenata je otkrio slučajno francuski kirurg, dr. Laborit 1947.godine. On je testirao razne molekule, uključujući prometazin, i njihovu sposobnost otklanjanja znakova stresa kod pacijenata prije operacija. Zaključio je kako prometazin ima smirujući učinak koji se razlikovao od klasične sedacije. Daljnim istraživanjem strukture prometazina doktori Delay i Deniker, godine 1953., otkrili su klorpromazin i njegov antipsihotiči učinak (Rang i sur., 2012).
Rano tijekom istraživanja, uočilo se kako klorpromazin i ostali antipsihotici uzrokuju neurolepsu, ekstreman oblik usporavanja ili izostanka motoričkih kretnji kao i indiferentnost u eksperimentalnih životinja. Prvi antipsihotici su otkriveni prvenstveno zbog svoje mogućnosti uzrokovanja tog efekta u eksperimentalnih životinja te su se nekad nazivali 'neurolepticima'. Kod ljudi ti lijekovi također dovode do usporavanja psihomotorike te emocionalne indiferentnosti. Do 1970-ih je bilo otkriveno kako je za taj učinak odgovoran antagonizam D_2 dopaminskih receptora.
Do terapijskog učinka tipičnih antipsihotika dolazi zbog blokade D_2 receptora, ponajviše u mezolimbičkim putovima dopamina. Time se reducira hiperaktivnost tog puta zbog koje, smatra se, dolazi do pozitivnih simptoma shizofrenije. Svi tipični antipsihotici djeluju na pozitivne simptome, reducirajući ih (Stahl, 2013).

Budući da je stara generacija lijekova bila neselektivna te su blokirali preko 80% D_2 receptora u različitim regijama mozga, to objašnjava i njihove nuspojave.
D_2 receptori u mezolibičkom dopaminskom sustavu su odgovorni, osim za pozitivne simptome shizofrenije, za centar užitka i nagrade. Stoga, blokadom tih receptora nestaju pozitivni simptomi, ali se prekidaju mehanizmi nagrađivanja, ostavljajući pacijente apatičnima, nezainteresiranima, anhedoničnima i bez užitaka u socijalnim interakcijama, stanju vrlo sličnom negativnim simptomima shizofrenije. Odnosno, reducirajući pozitivne simptome blokadom D_2 receptora, moguće je istovremeno pogoršavanje negativnih simptoma bolesti.

Prilikom blokade D_2 receptora u nigrostrijatalnom putu dopamina nastaju razni poremećaji kretanja koji nalikuju onima u Parkinsonovoj bolesti (tremor, rigor, bradikinezija...). Iz tog razloga se ti motorički poremećaji nazivaju 'lijekovima uzrokovani parkininsonizam'. Budući da je nigrostrijatalni put dio ekstrapiramidalnog živčanog sustava, te nuspojave blokade D_2 receptora u tom dijelu mozga se nazivaju ekstrapiramidalni simptomi, EPS.
Ukoliko je blokada tog puta dugotrajna i kronična, postoji mogućnost nastanka poremećaja motoričkih kretnji nazvanog tarditivna diskinezija. Taj poremećaj je okarakterziran nevoljnim pokretima jezika i lica, poput konstantnog žvakanja, grimasa i pokreta ekstremiteta koji su vrlo brzi, iznenadni, a često je ireverzibilan i bez mogućnosti liječenja (Stahl, 2013).
Iako patofiziologija ovog poremećaja nije kompletno istražena, smatra se kako je razlog nastanka supersenzitivnost postsinpatičkih dopaminskih receptora nigrostrijatalnog puta uslijed kontinuirane blokade dopaminskih receptora (Lieberman, 2004).
Oko 5% pacijenata održavanih na terapiji tipičnim antipsihoticima će razviti tarditivnu diskineziju svake godine, što rezultira vjerojatnošću za razvitak tog poremećaja 25% u 5 godina terapije. Ukoliko se blokada D_2 receptora prekine dovoljno rano, diskinezija bi mogla biti reverzibilna te bi se mijenjanjem terapije prema profilu nuspojava mogla i izbjeći.
Pacijenti koji razviju nuspojave EPS u početcima terapije imaju 2 puta veći rizik za razvijanje i diskinezije (Stahl, 2013).

Dopaminske D_2 receptore u tuberinfundibularnom putu također blokiraju tipični antipsihotici. Blokada dopaminskih receptora u tom putu rezultira hiperprolaktinemijom, što doprinosi nastanku galaktoreje, ginekomastije i anemoreje (izostanak menstruacije). Hiperprolaktinemija na taj način može utjecati na plodnost žena koje u terapiji imaju tipične antipsihotike. Ostali problemi povezani s povišenim razinama prolaktina uključuju brzu demineralizaciju kostiju, naročito žena u postmenopauzi koje ne uzimaju supstitucijsku hormonsku terapiju, seksualnu disfunkciju i povećanje težine (Stahl, 2013).

Uz blokiranje dopaminskih receptora, tipični antipsihotici djeluju kao antagonisti muskarinskih M_1 kolinergičnih receptora. Taj farmakološki aspekt tipičnih antipsihotika dovodi do drugih neželjenih nuspojava, poput suhoće usta, maglovitog vida, konstipacije, ali i ubrzane kognitivne deteoracije.
Primjećeno je kako tipični antipsihotici koji jače djeluju antikolinergički imaju manju vjerojatnost izazivanja ekstrapiramidalnih simptoma. Neurotransmitori dopamin i acetilkolin djeluju recipročno u nigrostrijatalnome putu. Naime, dopaminski neuroni u nigrostrijatalnom

dopaminskom putu tvore postsinaptičke veze s kolinergičnim neuronima. U normalnim uvjetima dopamin inhibira otpuštanje acetilkolina iz postsinaptičkih neurona, a ukoliko su dopaminski receptori blokirani, neurotransmitor acetilkolin se nakuplja te jače aktivira postsinaptičke receptore. Jedan način kompenzacije ovog mehanizma je blokiranje kolinergičkih receptora. Na taj će način lijekovi s antikolinergičnim svojstvima smanjiti aktivnost acetilkolina uzrokovanu blokadom dopaminskih receptora. To saznanje je dovelo do uobičajne prakse primjene antikolinergičnog lijeka uz antipsihotike s ciljem smanjenja EPS.

Uz sva navedana svojstva tipičnih antipsihotika, postoji još i neželjena blokada histaminskih H_1 receptora i alfa 1 adrenergičkih receptora. Antagonizam histaminskih receptora uzrokuje neželjene nuspojave poput povećanja težine i umora, dok antagonizam adrenergičkih receptora dovodi do kardiovaskularnih nuspojava poput ortostatske hipotenzije i umora.
Tipični antipsihotici se razlikuju u potencijalu blokiranja tih receptora te, samim time, u potencijalu uzrokovanja neželjenih nuspojava (Tablica 1). Na primjer, haloperidol ima relativno mali afinitet vezanja na histaminske ili kolinergične receptore, dok klorpromazin ima veliki afinitet za vezanje na kolinergične i histaminske receptore. Neki tipični antipsihotici imaju veći potencijal sedacije ili uzrokovanja kardiovaskularnih problema od drugih. Radi toga, tipični antipsihotici se uvelike razlikuju u profilu neželjenih nuspojava koje mogu uzrokovati, dok nema velike razlike u terapijskom učinku (Miyamoto i sur., 2012; Stahl, 2013).

Tablica 1- Tipični antipsihotici i njihov afinitet vezanja (Rang i sur., 2012))

	Afinitet receptora					
Lijek	D_1	D_2	$Alfa_1$	H_1	mACh	$5\text{-}HT_{2A}$
Klorpromazin	++	++	+++	+++	++	+++
Haloperidol	++	+++	++	+	-	++
Flupentiksol	+++	+++		+++	-	+

4.2.2. Atipični antipsihotici

Gledano s kliničkog stajališta, atipični antipsihotici su definirani svojim atipičnim svojstvima koja ih razlikuju od tipičnih antipsihotika. Atipični antipsihotici imaju jednak učinak na pozitivne simptome shizofrenije kao i tipični antipsihotici, ali niski potencijal stvaranja neželjenih nuspojava, poput ekstrapiramidalnih simptoma i prolaktinemije, u odnosu na tipične antipsihotike.

Budući da je većina lijekova ove skupine nastala nakon otkrića klozapina, nazivaju se i antipsihoticima druge generacije.

Farmakološki, atipični antipsihotici su definirani kao serotonin-dopaminski antagonisti, sa simultanim antagonizmom serotoninskih 5-HT_{2A} receptora koje prati antagonizam dopaminskih D_2 receptora, uz različit afinitet vezanje i za druge receptore (Tablica 2).

Atipični antipsihotici pokazuju visok afinitet vezanja na 5-HT_{2A} receptore u odnosu na dopaminske receptore, što čini glavnu razliku u djelovanju naspram tipičnih antipsihotika (Liberman, 2004; Miyamoto i sur., 2012). Blokada D_2 receptora koju postižu je manja nego kod tipičnih antipsihotika (oko 60% receptora je blokirano), a brzina disocijacije s receptora je veća.

Posljedica takvih kombiniranih djelovanja na dopaminski i serotoninski sustav je manja učestalost pojavljivanja prolaktinemije i ekstrapiramidalnih simptoma.

U normalnim uvjetima, serotonin smanjuje otpuštanje dopamina iz neurona u striatumu. Serotonin preko 5-HT_{2A} receptora na piramidalnim glutamatnim neuronima uzrokuje otpuštanje GABA koja se potom veže na dopaminske neurone koji izlaze iz substancije nigre do striatuma, inhibirajući otpuštanje dopamina. S obzirom da se antagonizmom serotonina povećava otpuštanje dopamina u sinapsu, posljedično se smanjuje blokada D_2 receptora lijekom. Rezultat ovakve recipročne interakcije između djelovanja serotonina preko 5-HT_{2A} receptora i dopamina preko D_2 receptora je manje ekstrapiramidalnih nuspojava atipičnih serotoninsko-dopaminskih antipsihotika.

Serotonin i dopamin imaju recipročnu ulogu i u regulaciji sekrecije prolaktina iz laktotrofnih stanica hipofize. Dopamin inhibira otpuštanje prolaktina stimulirajući D_2 receptore, dok serotonin promovira otpuštanje prolaktina stimulirajući 5-HT_{2A} receptore. Stoga, kod tipičnih antipsihotika blokiranjem dopaminskih receptora dopamin ne može više inhibirati u tolikoj mjeri otpuštanje prolaktina te dolazi do povećanja koncentracija u serumu. Usporedno, prilikom primjene atipičnih antipsihotika, osim antagonizma dopaminskih receptora, dolazi do

simultanog antagonizma serotoninskih receptora, te serotonin nije u mogućnosti stimulirati otpuštanje prolaktina (Stahl, 2013).

U djelovanju atipičnih antipsihotika bitnu ulogu igraju i serotoninski 5-HT_{1A} receptori. Serotoninski neuroni iz rafe jezgre do korteksa tvore veze s glutaminergičkim neuronima te serotonin preko 5-HT_{1A} receptora uzrokuje inhibiciju glutaminergičkog neurona. Ukoliko glutamat nije otpušten iz glutaminergičkih piramidalnih neurona u cirkulaciju, tada nije stimulirano otpuštanje GABA što posljedično dovodi do nemogućnosti inhibicije otpuštanja dopamina. Zaključno, stimulacija kortikalnih 5-HT_{1A} receptora je analogna kortikalnoj blokadi 5-HT_{2A} receptora, što, u oba slučaja, dovodi do povećanog otpuštanja dopamina u striatumu. I na taj način se sprječava učestalost EPS.

Tablica 2-Atipični antipsihotici i njihov afinitet vezanja (Rang i sur., 2012)

Lijek	D_2	D_2 PA	5-HT_{1A}	5-HT_{2A}	H_1	M_1
Aripiprazol		+++	+++	++	++	
Klozapin	+		+	++	+++	+
Olanzapin	++			+++	+++	++
Paliperidon	+++		+	++++	++	++
Kvetiapin	+		+	++	+++	++
Risperidon	+++		+	++++		++

+ mali afinitet vezanja
++ srednji afinitet vezanja
+++ jak afinitet vezanja
++++ vrlo jaki afinitet vezanja

Neki atipični antipsihotici djeluju kao potentni parcijalni agonisti 5-HT_{2A} receptora.

Parcijalni agonisti se svojim djelovanjem nalaze u sredini spektra između farmakološkog učinka potpunog agonista i potpunog antagonista (Slika 2). Potpuni agonist će se vezati na receptore te će dovesti do neurotransmisije i biološkog učinka, dok će potpuni antagonist vezanjem na receptor prekinuti učinak endogenog neurotransmitora te će biološki učinak izostati.

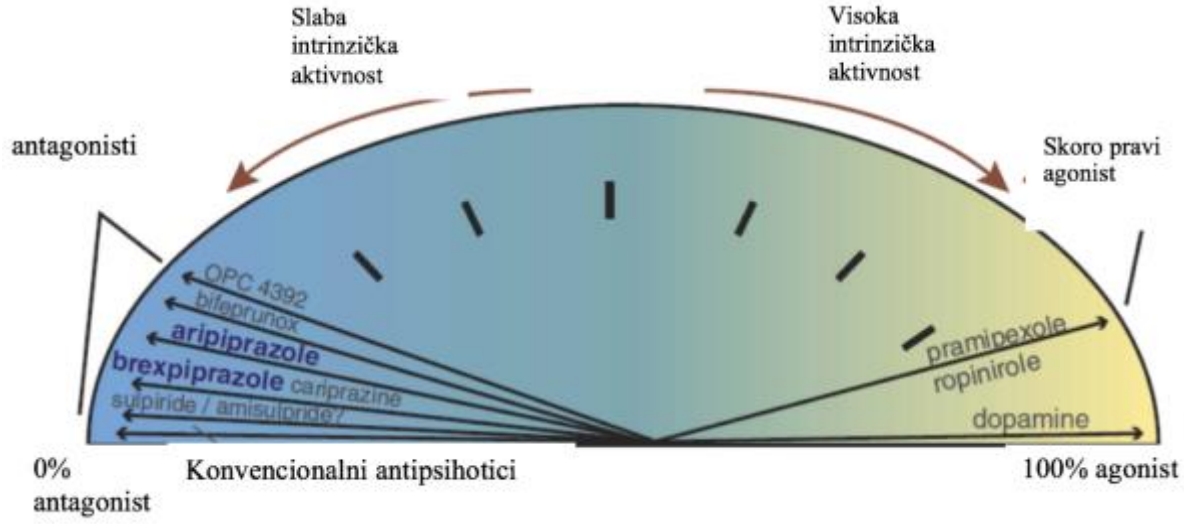
Parcijalni agonist ima manju intrinzičku aktivnost nakon vezanja za receptor u odnosu na potpunog agonista te neće dovesti do istog intenziteta biološkog učinka koji bi proizveo endogeni neurotransmitor (potpuni agonist) vezanjem na receptor.

Osim toga, parcijalni agonisti mogu djelovati poput funkcionalnih agonista i antagonista, ovisno o okruženju u kojem se nalaze. U odsutnosti potpunog agonista (endogenog neurotransmitora), parcijalni agonist će pokazati aktivnost poput funkcionalnog agonista, dok će u prisustvu potpunog agonista, parcijalni agonist ispoljavati učinak poput funkcionalnog antagonista. Na funkcionalni učinak parcijalnog agonista djelovat će intrinzička aktivnost, afinitet vezanja na receptore, kao i razina prisutnog endogenog neurotransmitora.
Niski afinitet vezanja za receptore će za posljedicu imati nedovoljno vezanje za ispoljavanje potrebnog farmakološkog učinka, bilo riječ o antagonizmu ili agonizmu. Prema tome, za idealnog parcijalnog agonista potreban je visok afinitet vezanja na receptore (Lieberman, 2004).

Parcijalni agonisti D_2 receptora, zaključilo se, imaju velik potencijal u liječenju shizofrenije te možda čine superiornu opciju terapije za bolesnike koji boluju od shizofrenije.
Takav lijek bi trebao imati djelovanje funkcionalnog antagonista u mezolimbičkom dopaminskom putu, gdje suvišak dopamina uzrokuje pozitivne simptome shizofrenije, dok bi u mezokortikalnom putu trebao djelovati kao funkcionalni agonist, uzimajući u obzir kako nedostatak dopamina ondje uzrokuje negativne i kognitivne simptome. Dodatno, parcijalni agonist dopaminskih receptora neće proizvesti kompletnu blokadu dopaminskih receptora u nigrostrijatalnom ili tuberoinfundibularnom putu, što će rezultirati manjim potencijalnom nastajanja neželjenih nuspojava, ekstrapiramidalnih simptoma odnosno prolaktinemije (Lieberman, 2004).

Aktivnost parcijalnog agonista 5-HT_{1A} receptora također pokazuje poboljšanje negativnih simptoma, raspoloženja i kognitivne funkcije u pacijenata oboljelih od shizofrenije.
Studije koje su promatrale učinak vezanja agonista i antagonista na 5-HT_{1A} receptore su pokazale kako bi optimalni učinak imao parcijalni agonist tih receptora, omogućujući najbolju kombinaciju aktivacije presinaptičkih receptora i blokadu postsinaptičkih receptora. Aktivacija postsinaptičkih serotoninskih receptora može dovesti do amnezije, anksioznosti i nesanice. U suprotnom, potpuni antagonist tih receptora bi smanjio kognitivne koristi i pozitivne promjene raspoloženja, poput smanjenja agresivnosti, depresije i anksioznosti.
Zaključno, učinak parcijalnih agonista na dopaminske i serotoninske receptore bi trebao proizvesti poželjne učinke u liječenju pozitivnih, negativnih i kognitivnih simptoma u shizofreniji, bez neželjenih nuspojava, poput EPS i prolaktinemije (Lieberman, 2004).

Primjer takvih parcijalnih agonista D_2 i 5-HT_{1A} su aripiprazol i noviji brekspiprazol. Kliničke studije su pokazale da aripiprazol ima učinkovitost u liječenju shizofrenije koja je superiorna placebu i usporediva haloperidolu i sulpiridu, s mnogo boljim profilom podnošljjivosti i sigurnosti (Lieberman, 2004).



Slika 2- Djelovanje parcijalnog agonista (Lieberman, 2004)

4.2.3. Principi liječenja

Kod većine shizofrenih pacijenata vrlo je teško implementirati učinkovit rehabilitacijski program bez antipsihotika. Dovoljno rano uvođenje farmakoterapije je vitalno, posebno u prvih 5 godina nakon prve epizode jer se tada stvara većina, s bolesti povezanih, promjena u mozgu. Posljedice loše terapije uključuju nedopuštenu upotrebu amfetamina i ostalih stimulansa središnjeg živčanog sustava, kao i alkohola i droga. Alkohol, kofein i nikotin također imaju potencijal uzrokovati neželjene interakcije s lijekovima.

U slučaju trenutne akutne epizode, s primjenom lijekova trebalo bi započeti čim prije. Tijekom prvih 7 dana terapije cilj je smanjiti agresivnost i pokušati uspostaviti normalan obrazac funkcioniranja oboljelog (spavanje, hranjenje). Na početku terapije potrebno je pažljivo titriranje doze lijeka sukladno odgovoru pacijenta.

Terapija tijekom akutne faze shizofrenije je praćena terapijom održavanja, koja bi trebala imati za cilj povećanje socijalizacije i poboljšanje samonjege te raspoloženja oboljelih. Terapija održavanja je nužna za preveniranje relapsa. Učestalost relapsa kod pacijenata koji primaju terapiju održavanja u odnosu na one koji je ne primaju je između 18% i 32%, odnosno između

60% i 80%. Farmakoterapija bi trebala trajati barem 12 mjeseci nakon postizanja remisije od prve psihotične epizode (Patel i sur., 2014).

Prema Američkom psihijatrijskom udruženju (engl., American Psychiatric Association), druga generacija antipsihotika, uz iznimku klozapina, su lijekovi izbora u terapiji shizofrenije. Klozapin nije preporučen zbog rizika od agranulocitoze. Atipični antipsihotici su lijekovi prvog izbora jer su povezani s manje ekstrapiramidalnih nuspojava. S druge strane, atipični antipsihotici imaju više metaboličkih nuspojava, poput povećanja tjelesne mase, hiperlipidemije i šećerne bolesti. Te nuspojave mogu doprinjeti povećanom riziku od kardiovaskularnih bolesti i mortalitetu primijećenom kod pacijenata sa shizofrenijom (Patel i sur., 2014).

Farmakoterapijski algoritam liječenja shizofrenije ima šest razina. Prva razina je monoterapija s atipičnim antipsihotikom. Ukoliko pacijent pokazuje mali ili nikakav odgovor na takvu terapiju, predlaže se prelazak na razinu 2 kod koje se mijenja antipsihotik (s drugim atipičnim ili tipičnim) u monoterapiji. Ukoliko i dalje izostaje prikladan odgovor na terapiju, treba prijeći na razinu 3 algoritma koja uključuje monoterapiju klozapinom, atipičnim antipsihotikom, uz praćenje krvne slike kako bi se na vrijeme spriječila agranulocitoza. Ukoliko dođe do agranulocitoze ili je rizik velik, klozapin se ukida iz terapije. U slučaju izostanka odgovora na razini 3 prelazi se na razinu 4, koja kombinira klozapin s tipičnim, atipičnim antipsihotikom i elektrokonvulzivnu terapiju. Kombinacija omogućuje niže doze klozapina pa bi i mogućnost agranulocitoze trebala biti smanjena. Prilikom izostanka odgovora i na takvu terapiju, prelazi se na razinu iznad. Razina 5 ponovno podrazumijeva monoterapiju s atipičnim ili tipičnim antipsihotikom koji do tada nije korišten u terapiji. Konačno, ukoliko je i takva terapija neučinkovita, razina 6 uključuje kombinaciju tipičnog, atipičnog antipsihotika, elektrokonvulzivne terapije i/ili stabilizator raspoloženja (Patel i sur., 2014).

Kombinirana terapija se preporuča tek u kasnijim stadijima bolesti i algoritmima liječenja. Rutinsko propisivanje dva ili više antipsihotika nije preporučeno, zbog povećanog rizika od interakcija lijekova, medikacijskih pogrešaka i manje suradljivosti pacijenata.

Prije nego li se uključi novi antipsihotik u terapiju, potrebno je imati uvid u cijelu medikacijsku povijest pacijenta i njegovu povijest bolesti što će pomoći kliničaru u odabiru sljedećeg antipsihotika (Patel i sur., 2014).

4.3. **Dugodjelujući antipsihotici**

Uskoro nakon početka primjene oralnih antipsihotika u 1950-im godinama, slaba adherencija pokazala se kao veliki problem u terapiji shizofrenije. To je dovelo do potrebe za razvojem novih oblika lijekova (Brissos i sur., 2014).

Depot antipsihotici za duboku intramuskularnu primjenu razvijeni su već tijekom 60-ih godina 20. stoljeća kao pokušaj poboljšanja ishoda dugoročne terapije shizofrenije. Primjena depo oblika trebala bi osigurati stabilne koncentracije lijeka u trajanju od najmanje 7 dana. Na taj način izbjeglo bi se svakodnevno, često višekratno, uzimanje oblika za oralnu primjenu, te povećala adherencija.

Depot antipsihotici su esteri stvoreni između alkoholne (hidroksilne) skupine lijeka i dugog lanca masne kiseline (dekanonska, palmitinska) koji su otopljeni u ulju (sezamovo ulje, Viscoleo). Antipsihotici su sami po sebi lipofilni, ali esterifikacijom se povećava dodatno lipofilnost do 1000 puta (što je dulji lanac masne kiseline, više se lipofilnost povećava).

Ester se oslobađa iz uljne faze sporom difuzijom u vodenu fazu tijela, ovisno o stupnju lipofilnosti. Nakon oslobođenja estera iz uljne faze, esterska veza se brzo hidrolizira ili raspodjeljuje u druga tkiva te se tamo hidrolizira. Cilj je postići konstatnu dostavu lijeka iz depot oblika, tako da se serumske koncentracije održavaju konstantnima koliko je moguće preciznije između dvije primjene, najčešće su to 4 tjedna (Kane i sur., 1998).

Prvi antipsihotik koji je na tržište došao u depot obliku bio je flufenazin enantat 1966. godine. Klinička istraživanja su pokazala dramatično smanjenje morbiditeta u liječenju shizofrenije (Brissos i sur., 2014).

Dugodjelujući antipsihotici nude razne opcije za pacijente koji pokazuju neodgovarajuću razinu adherencije i suradljivosti. Kliničari bi trebali procijeniti što je uzrok tomu i prema razlozima prilagođavati terapiju pacijenta. Ukoliko su razlog neadherencije i loše suradljivosti nuspojave lijeka u terapiji, kliničar bi trebao to pokušati regulirati zamjenom oralnog antipsihotika s drugim oralnim uzevši u obzir profil potencijalnih nuspojava. Prije uvođenja dugodjelujućeg parenteralnog antispihotika u terapiju, kliničari bi trebali najprije ispitati podnošljivost odabranog lijeka kod oralne primjene kako bi se mogla predvidjeti podnošljivost njegova depo-oblika. (Patel i sur., 2014).

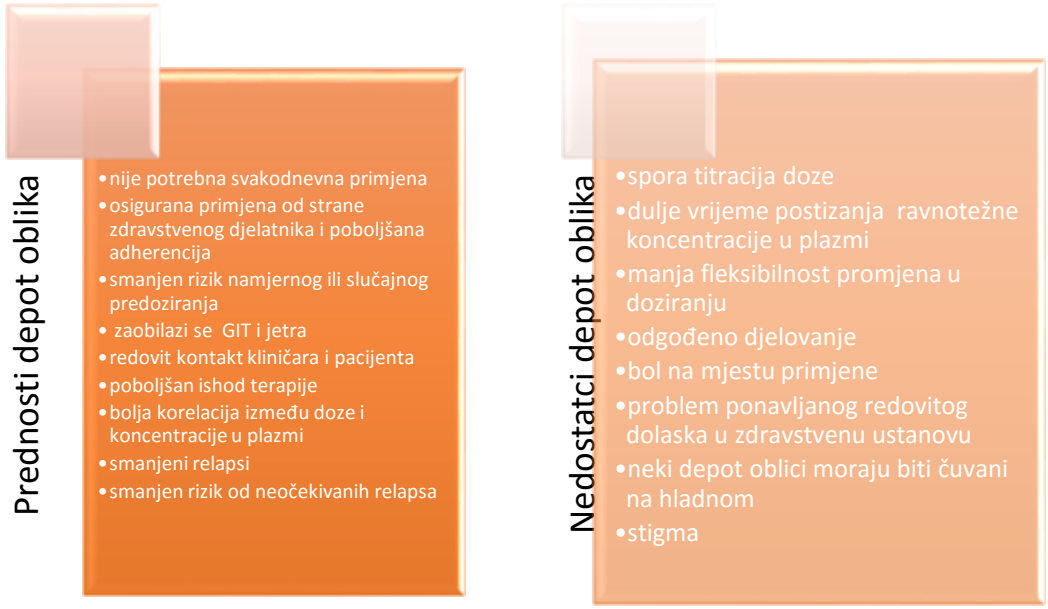
Osim prednosti depot antipsihotika što se suradljivosti tiče (Slika 3), oni su također povezani s manjom varijabilnosti u ravnotežnim koncentracijama lijeka u plazmi bolesnika budući da zaobilaze prvi prolaz kroz jetru i apsorpciju u želucu (Mir-Sepassi i Zarghami, 2010).

Temeljem svega gore navedenog, dugodjelujući depo oblici antipsihotika trebali bi imati bolji farmakokinetski profil, manji rizik od interakcija i nuspojava te bitno povećati suradljivost pacijenata i adherenciju u usporedbi s oblicima za oralnu primjenu. To u konačnici olakšava kliničaru praćenje pacijenta i olakšava postizanje željenih terapijskih ciljeva (Zhorntisky i Stip, 2012).

Potencijalni nedostatci depot oblika gledano sa strane pacijenta su strah od i odbijanje primanja injekcija te strah od prevelike kontrole nad njegovim životom.

Do sada nema relevantnih podataka iz kliničkih studija koji bi ukazali na veći rizik od nuspojava depo u odnosu na oralne oblike lijekova. Neki pacijenti navode kao problem bol na mjestu injiciranja. U nekim slučajevima mjesto primjene lijeka može postati edematozno, crveno i osjetljivo na dodir. Lokalne reakcije mogu biti spriječene redovitim mijenjanjem mjesta primjene, ograničavanjem volumena koji se primjenjuje u jednoj dozi i dubokom injekcijom u mišić (Kane i sur., 1998).

Opravdanim strahom možemo smatrati onaj zbog nemogućnosti naglog prekida terapije, ukoliko dođe do takve potrebe, primjerice u slučaju pojave nekih nepredvidivih rijetkih neželjenih reakcija na djelatnu ili pomoćne tvari depo-oblika, kao ako se javi tarditivna diskinezija ili neuroleptični maligni sindrom (kliničke studije nisu potvrdile pretpostavku kako su dugodjelujući antipsihotici povezani s većim rizikom tih nuspojava) (Nasrallah, 2007).



Slika 3-Prednosti i nedostaci depot oblika (Brissos i sur., 2014)

Još jedna prednost u slučajevima kada se prekida terapija depot oblicima antipsihotika je ta da koncentracije lijeka u plazmi opada sporije nego kod terapije oralnim oblicima te se stvara razdoblje u kojem kliničar može pravovremeno reagirati i po potrebi mijenjati terapiju, bez straha od vraćanja simptoma ili ponovljenog relapsa bolesti. Također, ukoliko pacijent na terapiji depo oblicima doživi relaps, sumnja na neadherenciju je isključena.

Glavni nedostatak depot antipsihotika je spora titracija doze te dug period do postizanja stabilne ravnotežne koncentracije lijeka u plazmi i stabilnog terapijskog učinka. Taj nedostatak najviše komplicira terapiju kod akutno oboljelih pojedinaca, gdje je potrebna vrlo brza titracija optimalne doze lijeka, zbog čega bi depo-oblici trebali biti indicirani samo u terapiji održavanja. U praksi se prelazak na depot oblike preporuča kod pacijenata koji su stabilizirani već postojećom terapijom (Brissos i sur., 2014).

4.4. Usporedba oralnih i dugodjelujućih antipsihotika

Dok farmakokinetika oralnog oblika antipsihotika uključuje procese apsorpcije (iz gastrointestinalnog trakta, prolazak kroz jetru), distribuciju, metabolizam i eliminaciju, farmakokinetika depo-oblika zaobilazi apsorpciju iz GIT-a, te prvi prolazak lijeka kroz jetru

zbog čega njegova biodostupnost može biti veća pa su i potrebne doze lijeka za postizanje ravnotežne učinkovite koncentracije niže. Zbog veće učinkovitosti koju je moguće postići s nižom primjenjenom dozom depo-oblika lijek, smanjuje se i trošak same terapije (Brissos i sur., 2014).

Međutim, precizno doziranje depot oblika antipsihotika je kompliciranije zbog njihovog odgođenog oslobađanja (Tablica 3) (čak do 28 dana u slučaju risperidona) i rizika od postinjekcijkog sedacijskog sindroma (olanzapin pamoat), (Brissos i sur., 2014).

Uljne formulacije moraju biti primjenjivane polagano i često su povezane sa akutnom boli i kožnim reakcijama na mjestu primjene koje mogu trajati do 3 mjeseca.

Mogu inducirati i EPS na dan iniciranja lijeka, što je uzrokovano malom frakcijom slobodnog lijeka dospjelog u krvotok. Također, ti oblici mogu ostati u prisutni u plazmi pacijenta i do 6 mjeseci nakon primjene, što povećava mogućnost interakcija s drugim lijekovima. Usporedno, neki od tih problema mogli bi biti sprječeni primjenom atipičnih depot oblika u vodenom mediju, poput mikrosfera risperidona i olanzapin pamoata (Zhornitsky i Stip, 2012).

Zaključno, oralni antipsihotici se preporučaju kao terapija kod akutnih bolesnika shizofrenije, dok su depot dugodjelujući oblici rezervirani za dugoročnu terapiju održavanja kod pacijenata sa slabom suradljivošću te su zbog toga podaci o učinkovitosti depot oblika u hospitaliziranih pacijenata ograničeni (Hargarter i sur., 2017).

Tablica 3- Farmakokinetički parametri raznih depot oblika antipsihotika (Brissos i sur., 2014)

Lijek	Interval doziranja(tjedni)	Vrijeme do C_{max} (dani)	$T_{1/2}$ (dani)	Vrijeme do 'steady state' (tj)
Flufenazil enantat	1-4	2-3	NP	8+
Flufenazil dekanoat	1-4	0.3-1.5	17	3
Haloperidol dekanoat	4	3-9	21	8-12
Risperidon mikrosfere	2	28	4-6	8
Paliperidon palmitat	4	NP	25-49	NP
Olanzapin pamoat	2 ili 4	2-4	14-30	8-12
Aripiprazol mikrosfere	4	5-7	29-46	12

NP-nije poznato

Studije učinkovitosti LAI u odnosu na oralne oblike antipsihotika imaju podijeljene rezultate (Tablica 4).

Prva istraživanja koje su uspoređivala oralne i depot oblike antipsihotika provodila su se tijekom 60-ih i 70-ih godina prošlog stoljeća na hospitaliziranim bolesnicima. Velika meta analiza koja je uključivala ukupno 800 pacijenata, nije pokazala razlike u pojavnosti relapsa, toleranciji i upotrebi antikolinergika za smanjenje ekstrapiramidalnih nuspojava, dok je klinička slika bolesnika na terapiji s depot oblicima bila znatno poboljšana. Nedostatci kliničkih studija koji otežavaju njihovo međusobno uspoređivanje i donošenje valjanih zaključaka su brojni, od kratkog trajanja samog istraživanja, primjene različitih doza depo i oralnih oblika (pr. flufenazin dekanoat koristi se u dozi od 34 mg/3tjedna, dok se oralni oblik primjenjuje u dozi 25mg/dan), praćenja različitih kliničkih parametara, neujednačenih kriterija uključivanja i

isključivanja pacijenata do toga da pacijenti na terapiji depo oblicima najčešće nisu hospitalizirani te nisu praćeni u jednakim uvjetima kao oni na oralnoj terapiji (Brissos i sur., 2014).

S obzirom na razlike u farmakokinetici, nuspojave povezane s dugodjelujućim oblicima mogu trajati dulje te mogu prerasti u ozbiljnije nego one koje nastaju prilikom uzimanja oralnih oblika te, na prvu, to predstavlja veliki nedostatak dugodjelujućih oblika. Rezultati dosadašnjeg malog broja provedenih studija praćenja sigurnosti pokazali su kako nema značajnih razlika u intenzitetu nuspojava niti u mortalitetu prilikom primjene dugodjelujućih oblika antipsihotika (Misawa i sur., 2016).

Osim toga, sami sudionici u kliničkim istraživanjima različito reagiraju i komuniciraju sa zdravstvenim djelatnicima ako su u kontroliranim uvjetima (hospitalizirani) ili borave u normalnom okruženju. Hospitalizirani pacijenti su pod stalnom kontrolom, skloniji su komunikaciji i lakše daju informirani pristanak i ustraju u sudjelovanju u istraživanju. Kod ispitanika koji su iz realnog života (nisu hospitalizirani) to često nije slučaj; oni teže pristaju na konzultacije, češće odustaju te su manje suradljivi (Kishimoto i sur., 2013).

Haloperidol dekanoat povezan je s boljom učinkovitošću, ali i više EPS nego oralni oblik.

Flufenazin enantat i dekanoat su ekvivalentni po učinkovitosti oralnom obliku, ali imaju više EPS. Primjećeno je da je pik EPS simptoma najčešći tijekom prvog tjedna nakon iniciranja, vjerojatno zbog većeg koncentracijskog pika flufenazina koji se oslobađa iz depo-oblika u odnosu na oralni oblik.. Usporedbom ta dva estera uočeno je da dekanoat dovodi do većine EPS nuspojava u prvih 9 sati nakon primjene, dok kod enantata dolazi nakon 12-48 sati nakon primjene.

Četiri duga istraživanja koja su uspoređivala flufenazin enantat i dekanoat s oralnim oblikom flufenazina pokazala superiornost depo oblika u reduciranju broja relapsa kod pacijenata sa shizofrenijom (Zhornitsky i Stip, 2012).

Flufenazin dekanoat je smanjio učestalost relapsa kod pacijenata, samo ukoliko je bio kombiniran s intenzivnom socijalnom terapijom i podrškom obitelji. Zanimljivo je da kod primjene oralnih oblika nije bilo utjecaja socijalne terapije na ishod i učestalost relapsa.

Također, istraživanja su pokazala značajno više simptoma depresije i anksioznosti kod pacijenata koji su primali flufenzin dekanoat, dok je kod onih koji su primali oralni oblik bilo prisutno više pozitivnih simptoma (Zhornitsky i Stip, 2012).

Olanzapin pamoat je jedan od najskupljih antipsihotika na tržištu. Oralni oblik je povezan s metaboličkim sindromom, dok je depot oblik povezan s potencijalno fatalnim postinjekcijskim sindromom (PIS).
Iako nema nijednog zabilježenog fatalnog slučaja, PIS može zahtjevati intubaciju pacijenta. Prema kliničkim podacima javlja se u 0.07% pacijenata, a da bi se na vrijeme uočio potrebno je nakon svake primjene depot oblika olanzapina promatrati pacijenta 3 sata (Baruch i sur., 2014).
U jednom istraživanju u kojem se uspoređivala podnošljivost dugodjelujućeg olanzapina s oralnim oblicima istog lijeka primijećeno je klinički značajno povećanje parametara povezanih s metaboličkim sindromom (dobitak na težini, hipeglikemija, dislipidemija) uz primjenu depo oblika (Ciudad i sur., 2013).

Usporedbom dugodjelujućeg risperidona i njegovog oralnog oblika uočeno je da nema značajne razlike u učinkovitosti, ali je dugodjelujući oblik uzrokovao manje nuspojava, poglavito hiperprolaktinemije i EPS. Razlog bi mogao biti u nižim razinama aktivnog 9-OH metabolita risperidona (budući da se zaobilazi prvi prolazak kroz jetru) koji ima veliki afinitet vezanja za D_2 receptore (Zhornitsky i Stip, 2013).
Rispolept Consta® je dugodjelujući oblik risperidona u mikrosferama. Koristi se svaka dva tjedna, kao duboka intramuskularna injekcija u glutealni ili deltoidni mišić.
Rispolept Consta® je risperidon u mikrosferama poliaktid koglikolid polimera u otapalu polisorbat 20, karmelozanatrij, natrijev hidrogenfosfat, dihidrat citratna kiselina, bezvodni natrijev klorid i voda za injekcije.

Apsorpcija risperidona nakon jednokratne injekcije je potpuna. Kombinacijom načina doziranja i profilom oslobađanja lijeka može se postići stabilna terapijska koncentracija lijeka u plazmi.Terapijska koncentracija lijeka u plazmi zadržava se do 4 - 6 tjedana nakon posljednje primjene injekcije lijeka Rispolept Consta (www.halmed.hr)

Tablica 4 - Usporedba dugo djelujućih depo i oralnih antipsihotika (Zhornitsky i Stip, 2012)

Lijek	Relaps	Nuspojave	Usporedbe
Haloperidol dekanoat	NP	NP	LAI=bolja učinkovitost i češći EPS
Flufenazin enantat	NP	NP	LAI= češći EPS i rjeđi relapsi
Flufenazin dekanat	4% (LAI) 7%(oralni)	22% (LAI) 4% (oralni)	LAI= više EPS, manje pozitivnih simptoma
Risepridon mikrosfere	4% (LAI) 3% (oralni)	6% (LAI) 5% (oralni)	LAI= manje povećanje prolaktina
Olanzapin pamoat	16% (LAI) 10% (oralni)	10% (LAI) 10% (oralni)	LAI= rjeđe rehospitalizacije
Perfenazin dekanoat	NP	NP	LAI= rjeđe rehospitalizacije

NP- nema podataka
LAI- dugodjelujući antipsihotici
EPS-ekstrapiramidalni simptomi

Istraživanja na životinjskim modelima su pokazala kako kronična izloženost antipsihoticima može doprinijeti smanjenu volumena mozga povezanog sa samom bolesti te je ustanovljena značajna povezanost duljeg izlaganja lijeku i smanjenog funkcionalnog volumena mozga. S tim u vezi, novije istraživanje na ljudima je pokazalo kako dulja terapija s atipičnim antipsihotikom risperidonom u depot obliku nije utjecala na volumen mozga, dapače on je za vrijeme trajanja terapije bio nepromijenjen. Ti podaci ukazuju da, modificiranjem adherencije, depot risperidon može imati drugačiji učinak na mijelinizaciju i dugoročni ishod terapije u usporedbi s oralnim oblikom (Brissos i sur., 2014).

Nekoliko istraživanja i farmakoekonomskih modela su pokazali kako dugodjelujući antipsihotik risperidon smanjuje izravne troškove zdravstva smanjujući učestalost relapsa i

hospitalizacije. Švedsko multicentrično istraživanje je pokazalo kako, pri primjeni dugodjelujućeg rispredona, ukupan broj hospitalizacija se smanjio za 38% usporedno sa prethodnom terapijom oralnim oblikom. Koristeći empirijski ekonomski model, temeljeno na švedskim troškovima zdravstva, procijenile su se godišnje uštede zdravstva US $ 3600-6900 po pacijentu, nakon prelaska na dugodjelujući risperdion.
Treba uzeti u obzir i potrebu za duljom hospitalizacijom tijekom prelaska na dugodjelujući antipsihotik zbog duljeg preioda titracije i doziranja lijeka, stoga je potrebno provesti još istraživanja kako bi se dobio precizan zaključak o utjecaju dugodjelujućih antipsihotika na farmakoekonomiku zdravstva (Nasrallah, 2007).

Iako se farmakokinetika oralnih i depot oblika dosta razlikuje, kako je prethodno spomenuto,, čini se da je superiornost depot oblika najvećim dijelom posljedica bolje adherencije i veće suradljivosti pacijenata.

5. Zaključak

Shizofrenija je kompleksna neuropsihijatrijska bolest koja sa sobom nosi mnoge komorbiditete i pogoršava kvalitetu života samog bolesnika, ali i njegove obitelji.

Antipsihotici su prvi izbor u liječenju shizofrenije, međutim bolji ishodi liječenja postižu se uz dodatnu psihoterapiju, socioterapiju, a posebno je važna podrška obitelji i bližnjih.

S obzirom da su nuspojave antipsihotika česte, neugodne i potencijalno opasne, vrlo je bitno osigurati pravilnu i učinkovitu terapiju, sa što boljim profilom podnošljivosti što će utjecati na adherenciju i suradljivost samog bolesnika. Cilj terapije je postići željeni terapijski ishod, održavati stabilnu remisiju, spriječiti ili smanjiti rizik od relapsa bolesti te poboljšati kvalitetu života oboljelog.

S razvojem dugodjelujućih depot oblika antispihotika počelo se još prije 40-tak godina da bi danas na tržištu imali sedam lijekova koji su se nametnuli kao superiorniji način liječenja shizofrenije jer se jednokratnom intramuskularnom injekcijom osigurava stabilna koncentracija lijeka u organizmu tijekom dužeg (2-4 tjedna) razdoblja, što značajno olakšava liječenje inače nesuradljivih bolesnika.

S obzirom da rezultati dosadašnjih kliničkih istraživanja o učinkovitosti, sigurnosnom profilu i prednostima depo oblika u odnosu na oralnu terapiju nisu jednoznačni, potrebna su daljnja istraživanja kako bismo u potpunosti mogli razumjeti sve prednosti i nedostatke ovakve terapije. U kliničkom kontekstu, ta bi saznanja trebali iskoristiti za unapređenje načina liječenja oboljelih od ove teške bolesti kroz osiguranje njihove bolje adherencije i veće suradljivosti.

6. Literatura

Altamura C, Fagiolini A, Galderisi S, Rocca P, Rossi A. Schizophrenia today: epidemiology, diagnosis, cpurse and models of care. *J Psychopharmacol*, 2011, 20, 223-243.

Baruch N, Das M, Sharda A, Basu A, Bajorek T, Ross CC, Sengupta S, Larkin F, Young S. An evaluation of the use of olanzapine pamoate depot injection in seriously violent men with schizophrenia in a UK high-security hospital. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2014, 4(5), 186-192.

Brissos S, Veguilla MR, TaylorD, Balanza-Martinez V. The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a critical appraisal. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2014, 4(5), 198-219.

Ciudad A, Anand E, Berggren L, Casillas M, Schacht A, Perrin E. Switching to olanzapine long-acting injection from either oral olanzapine or any other antipsychotic: a comparative post hoc analyses. *Neuropsych Dis Treat*, 2013, 9, 1737-1750.

Hargarter L, Lahaye M, Cherubin P, Lambert M, Swarz M, Joldygulov G, Vischia F, Chomskaya V, Bozikas VP, Tsapakis E, Schreiner A. Treatment response and tolerability with once-monthly paliperidone palmitate initiated shortly after hospital adminission in patients with schizophrenia. *World J Biol Psych*, 2017, 8, 1-11.

Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, Kane J, Correll CU. Long-Acting Injectable Versus Oral Antipsychotics in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Mirror-Image Studies. *J Clin Rsychiatry*, 2013, 74(10), 957-65.

Kane JM, Aguglia E, Altamura AC, Gutierrez JLA, Brunello N, Fleischhacker WW, Gaebel W, Gerlach J, Guelfi JD, Kissling W, Lapierre YD, lindstörm E, Mendlewicz J, Racagni G, Carulla LS, Schoder NR. Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmac*, 1998, 8, 55-66.

Lieberman JA. Dopamine Partial Agonists: A New Class of Antipsychotics. *CNS Drugs*, 2004, 18(4), 251-267.

Mir-Sepassi GR, Zarghami M. Long-Acting Antipsychotics. *Iran J Psych Behav Sci*, 2010, 4, 1-4.

Miyamoto S, Miyake N, Jarskog LF, Fleischhacker WW, Lieberman JA. Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. *Mol Psychiatry*, 2012, 17, 1206 -- 1227

Misawa F, Kishimoto T, Hagi K, Kane JM, Corell CU. Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral antipsychotics: A meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics. *Schizophr Res*, 2016, 176 (2-3), 220-230

Nasrallah HA. The case for long-acting antipsychotic agent sin the post-CATIE era. *Acta Psychiatr Scand*, 2007, 115, 260-267.

Ohno Y. Therapeutic Role of 5-HT_{1A} Receptors in the Treatment of Schizophrenia and Parkinson's Diesease. *CNS Neurosci Therap*, 2011, 17, 58-65.

Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D. Schizophrenia: Overview and Treatment Options. *Pharmacol Ther*, 2014, 39, 638-645.

Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. Elsevier Churchill Livingtone, 2016, str 559-570.

Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge, Cambridge University Press, 2013. str 79-237.

Sažetak opisa svojstava lijeka- Rispolept Consta, 2016., http://www.halmed.hr, pristupljeno 24.09.2017.

van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet*, 2009, 374(9690), 635-645

Zhornitsky S, Stip E. Oral versus Long-Acting Injectable Antypsychotics in the Treatment of Schizophrenia and special Populations at Risk for Treatment Nonadherence: A Systematic Review. Hindawi Publishing Corporation, *Schizoph Res Treatmant*, 2012, 407171, 1-12.

7. Sažetak/Summary

Shizofrenija je teška kronična psihička bolest koju karakteriziraju pozitivni (halucinacije, deluzije i dr.), negativni (smanjeni užitci, osjećaji te poteškoće s govornim izražavanjem i sl.) i kognitivni simptomi (poteškoće s koncentracijom, učenjem i kratkotrajnim pamćenjem). Ukoliko se ne liječi, uzrokuje visok stupanj onesposobljenja jer otežava funkcioniranje bolesnika u radnom i socijalnom okruženju.

Patofiziologija shizofrenije je vrlo kompleksna, a vjerojatno je posljedica disbalansa u različitim neurotransmitorskim sustavima (dopaminski, serotoninski, glutamatni i dr.) u određenim regijama mozga.

Antipsihotici su lijekovi koji se koriste u liječenju shizofrenije, a djeluju na način da smanjuju/ublažavaju simptome bolesti. Dijele se na tipične (prvu generaciju) i atipične (drugu generaciju) koje se razlikuju i prema mehanizmima djelovanja i prema profilu neželjenih učinaka. Tipični antipsihotici djeluju primarno na dopaminske D_2 receptore kao snažni antagonisti, dok se atipični razlikuju u načinu djelovanja na D_2 receptore te, između ostalog, uključuju i blokadu serotoninskih 5-HT_{2A} receptora. Budući da se radi o neselektivnim lijekovima koji se vežu i za druge receptore na periferiji i u SŽS-u, to može rezultirati različitim neželjenim učincima. Dok se uz tipične antipsihotike vežu distonija i ekstrapiramidni sindrom te hiperprolaktinemija, atipični mogu uzrokovati metaboličke poremećaje. Zbog same prirode bolesti, neželjenih učinaka lijekova i drugih čimbenika, velik broj bolesnika je nesuradljivo te neadherentno. Kako bi se olakšalo liječenje i osigurala veća suradljivost bolesnika, na tržištu postoje različiti oblici antipsihotika, poput otopina za depo intramuskularnu primjenu koji su se nametnuli kao superiorniji način liječenja pred oralnom terapijom.

S obzirom da rezultati dosadašnjih kliničkih istraživanja o učinkovitosti, sigurnosnom profilu i prednostima depo oblika u odnosu na oralnu terapiju nisu jednoznačni, potrebna su daljnja istraživanja kako bismo u potpunosti mogli razumjeti sve prednosti i nedostatke ovakve terapije. U kliničkom kontekstu, ta bi saznanja trebali iskoristiti za unapređenje načina liječenja oboljelih od ove teške bolesti kroz osiguranje njihove bolje adherencije i veće suradljivosti.

Schizophrenia is a severe chronic mental illness that is characterized by the positive (hallucinations, delusions, etc.), negative (reduced pleasures, feelings and difficulty with speech expression, etc.), and cognitive symptoms (difficulty with concentration, learning and short-term memory). If left untreated, schizophrenia causes a high degree of disability because it makes it more difficult for patients to function in working and social environment.

Pathophysiology of schizophrenia is very complex and it is likely a result of imbalances in different neurotransmitter systems (dopamine, serotonin, glutamatergic, etc.) in different brain regions. Antipsychotics are drugs that are used in the treatment of schizophrenia and act in a way to reduce symptoms of the disease. They are divided into typical (first generation) and atypical (second generation), based on their mechanisms of action and profiles of side effects.

Typical antipsychotics act primarily on the dopamine D_2 receptors as powerful antagonists, while the atypical differ in mode of action on D_2 receptors and, among other things, include blockade of 5-HT_{2A} receptors.

Because of their nonselective binding to other receptors, they can induce a variety of unwanted side effects. While the typical antipsychotics induce dystonia, extrapyramidal syndrome and hyperprolactinemia, atypical antipsychotics can cause metabolic disorders.

Due to the nature of this disease, side effects profile of the drugs and other factors, large percentage of patients is noncompliant.

In order to facilitate the treatment and to ensure greater complience of patients, there are different formulations of antipsychotics on the market, such as solutions for intramuscular depot application which were imposed as a superior way of treatment.

Because the results of previous clinical trials about the effectiveness, safety profile and benefits of depot formulations in relation to oral therapy are not unambiguous, further clinical trials are needed in order to fully understand all the advantages and the shortcomings of this kind of therapy.

In clinical contex, this knowledge should be used to improve treatment in people suffering from this severe disease and to insure better adherence.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za farmakologiju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

LIJEČENJE SHIZOFRENIJE DUGODJELUJUĆIM ANTIPSIHOTICIMA

Anera Ciganović

SAŽETAK

Shizofrenija je teška kronična psihička bolest koju karakteriziraju pozitivni (halucinacije, deluzije i dr.), negativni (smanjeni užitci, osjećaji te poteškoće s govornim izražavanjem i sl.) i kognitivni simptomi (poteškoće s koncentracijom, učenjem i kratkotrajnim pamćenjem). Ukoliko se ne liječi, uzrokuje visok stupanj onesposobljenja jer otežava funkcioniranje bolesnika u radnom i socijalnom okruženju.

Patofiziologija shizofrenije je vrlo kompleksna, a vjerojatno je posljedica disbalansa u različitim neurotransmitorskim sustavima (dopaminski, serotoninski, glutamatni i dr.) u određenim regijama mozga.

Antipsihotici su lijekovi koji se koriste u liječenju shizofrenije, a djeluju na način da smanjuju/ublažavaju simptome bolesti. Dijele se na tipične (prvu generaciju) i atipične (drugu generaciju) koje se razlikuju i prema mehanizmima djelovanja i prema profilu neželjenih učinaka. Tipični antipsihotici djeluju primarno na dopaminske D_2 receptore kao snažni antagonisti, dok se atipični razlikuju u načinu djelovanja na D_2 receptore te, između ostalog, uključuju i blokadu serotoninskih 5-HT_{2A} receptora. Budući da se radi o neselektivnim lijekovima koji se vežu i za druge receptore na periferiji i u SŽS-u, to može rezultirati različitim neželjenim učincima. Dok se uz tipične antipsihotike vežu distonija i ekstrapiramidni sindrom te hiperprolaktinemija, atipični mogu uzrokovati metaboličke poremećaje. Zbog same prirode bolesti, neželjenih učinaka lijekova i drugih čimbenika, velik broj bolesnika je nesuradljivo te neadherentno. Kako bi se olakšalo liječenje i osigurala veća suradljivost bolesnika, na tržištu postoje različiti oblici antipsihotika, poput otopina za depo intramuskularnu primjenu koji su se nametnuli kao superiorniji način liječenja pred oralnom terapijom.

S obzirom da rezultati dosadašnjih kliničkih istraživanja o učinkovitosti, sigurnosnom profilu i prednostima depo oblika u odnosu na oralnu terapiju nisu jednoznačni, potrebna su daljnja istraživanja kako bismo u potpunosti mogli razumjeti sve prednosti i nedostatke ovakve terapije. U kliničkom kontekstu, ta bi saznanja trebali iskoristiti za unapređenje načina liječenja oboljelih od ove teške bolesti kroz osiguranje njihove bolje adherencije i veće suradljivosti.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 35 stranica, 3 grafičkih prikaza, 4 tablica i 19 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: shizofrenija, antipsihotici, atipični antipsihotici, tipični antipsihotici, depot antipsihotici, oralni antipsihotici

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, *izvanredni redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Branka Zorc, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Živka Juričić, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: rujan 2017.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Pharmacology
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA WITH LONG-ACTING ANTIPSYCHOTICS

Anera Ciganović

SUMMARY

Schizophrenia is a severe chronic mental illness that is characterized by the positive (hallucinations, delusions, etc.), negative (reduced pleasures, feelings and difficulty with speech expression, etc.), and cognitive symptoms (difficulty with concentration, learning and short-term memory). If left untreated, schizophrenia causes a high degree of disability because it makes it more difficult for patients to function in working and social environment.

Pathophysiology of schizophrenia is very complex and it is likely a result of imbalances in different neurotransmitter systems (dopamine, serotonin, glutamatergic, etc.) in different brain regions. Antipsychotics are drugs that are used in the treatment of schizophrenia and act in a way to reduce symptoms of the disease. They are divided into typical (first generation) and atypical (second generation), based on their mechanisms of action and profiles of side effects.

Typical antipsychotics act primarily on the dopamine D_2 receptors as powerful antagonists, while the atypical differ in mode of action on D_2 receptors and, among other things, include blockade of 5-HT_{2A} receptors.

Because of their nonselective binding to other receptors, they can induce a variety of unwanted side effects. While the typical antipsychotics induce dystonia, extrapyramidal syndrome and hyperprolactinemia, atypical antipsychotics can cause metabolic disorders.

Due to the nature of this disease, side effects profile of the drugs and other factors, large percentage of patients is noncompliant.

In order to facilitate the treatment and to ensure greater complience of patients, there are different formulations of antipsychotics on the market, such as solutions for intramuscular depot application which were imposed as a superior way of treatment.

Because the results of previous clinical trials about the effectiveness, safety profile and benefits of depot formulations in relation to oral therapy are not unambiguous, further clinical trials are needed in order to fully understand all the advantages and the shortcomings of this kind of therapy.

In clinical contex, this knowledge should be used to improve treatment in people suffering from this severe disease and to insure better adherence.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 35 pages, 3 figures, 4 tables and 19 references. Original is in Croatian language.

Keywords: schizophrenia, antipsychotics, typical antipsychotics, atypical antipsychotics, depot antipsychotics, oral antipsychotics

Mentor: **Lidija Bach-Rojecky**, **Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Lidija Bach-Rojecky**, **Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Branka Zorc, **Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Živka Juričić, **Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2017.