Specifičnosti primjene antipsihotika kod žena

Bekavac, Elena

Professional thesis / Završni specijalistički

2018

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:163:508914

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Elena Bekavac

SPECIFIČNOSTI PRIMJENE ANTIPSIHOTIKA KOD ŽENA

SPECIJALISTIČKI RAD

Zagreb, 2018.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: prim. dr. sc. Miroslav Herceg

Specijalistički rad obranjen je dana 9. siječnja 2018. godine na Farmaceutsko – biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu pred Povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Lidija Bach Rojecky,

2. prim. dr. sc. Miroslav Herceg,

3. prof. dr. sc. Vesna Bačić-Vrca.

Rad ima 75 listova.

Rad je izrađen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija pod stručnim vodstvom prim. dr. sc. Miroslava Hercega.

Zahvala:

Veliko hvala prim.dr.sc. Miroslavu Hercegu na cijenjenom mentorstvu, susretljivosti, jasnim uputama i velikoj pomoći tijekom izrade ovog specijalističkog rada.

Zahvaljujem Marku na strpljenju, pruženoj podršci i savjetima.

SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog rada je pregledno prikazati glavne specifičnosti primjene antipsihotika u žena i osvrnuti se na važnost uloge koju ljekarnici mogu imati u njihovom prepoznavanju i zbrinjavanju.

Ispitanici i metode: U tu svrhu pretražena je znanstvena i stručna literatura, relevantni psihijatrijski dijagnostički priručnici i trenutno važeće terapijske smjernice, publikacije stručnih udruga i institucija, baza lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode te drugi raspoloživi izvori.

Rezultati: Identificirane su glavne spolne razlike u nastupu, razvoju, prevalenciji i tijeku bolesti te liječenju antipsihoticima, analiziran je antidopaminski efekt estrogena, istražena je uloga prolaktina i hiperprolaktinemija kao nuspojava liječenja antipsihoticima.

Zaključak: Specifičnosti primjene antipsihotika u žena i spolne razlike u liječenju antipsihoticima potrebno je poznavati, prepoznati i pravovremeno prilagoditi terapiju kako bi pacijenti postigli terapijski cilj. Ljekarnici kao poveznica između bolesnika, lijeka i liječnika, potencijalno mogu doprinijeti lakšem identificiranju problema i razloga neuspješne terapije u svakodnevnom radu s bolesnicima, pravovremenim upućivanjem specijalistu, te time sveukupno boljem ishodu liječenja kao i u individualizaciji terapije. Prisutna je potreba za većim sudjelovanjem ljekarnika u skrbi za bolesnike na terapiji lijekovima za mentalno zdravlje.

SUMMARY

The goal of this research: The goal of this thesis is to present the main aspects of antipsychotic drugs treatment of women, as well as to evaluate the role the pharmacists have in the therapy.

Research methods: A variety of scientific and professional literature, relevant psychiatric diagnosis manuals, publications by the professional associations and institutions, the Agency for Medicinal Products and Medical Devices database, as well as some other available sources were examined.

Results: The main differences between genders in terms of the disease onset, development, prevalence, its course and the antipsychotic treatment were identified. The antidopamine effect of estrogen and the role of prolactin was analyzed. Hyperprolactinemia as a side-effect of antipsychotic drugs treatment was also investigated.

Conclusion: It is important to recognize the difference in antipsychotic treatment of women and men to timely modify the therapy and achieve its goal. The pharmacists act as a bond between the patients, the therapy and the doctors and therefore can identify the reasons for unsuccessful therapy, refer patients to the specialist, achieving better outcome of treatment as well as help individualize the therapy. Evidently the pharmacists need to be included more in the treatment of mental illnesses.

SADRŽAJ

SAŽETAK ..... **I**

SUMMARY ..... **II**

SADRŽAJ ..... **III**

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA **1**

1.1. ANTIPSIHOTICI 2

1.1.2. Klasifikacija antipsihotika 2

1.1.1. Pregled osnovnih farmakodinamičkih karakteristika pojedinog antipsihotika registriranog u Republici Hrvatskoj 6

1.2. FIZIOLOGIJA MENSTRUALNOG CIKLUSA 15

1.3. ULOGA PROLAKTINA 21

1.3.1. Hiperprolaktinemija 23

2. CILJ ISTRAŽIVANJA **24**

3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI **25**

3.1. SPOLNE RAZLIKE U SHIZOFRENIJI 26

3.1.1. Razlike u nastupu bolesti 26

3.1.2. Razlike u tijeku bolesti i smrtnosti 27

3.1.3. Spolne razlike u liječenju antipsihoticima 28

3.2. ANTIDOPAMINSKI EFEKT ESTROGENA 29

3.2.1. Utjecaj estrogena na dopaminergički sustav 29

3.2.2. Ispitivanje primjene hormona kao pomoćnog liječenja shizofrenije 30

3.3. HIPERPROLAKTINEMIJA KAO NUSPOJAVA ANTIPSIHOTIKA 34

3.3.1. Mehanizam nastanka hiperprolaktinemije kod liječenja antipsihoticima 34

3.3.2. Potencijal antipsihotika za izazivanje hiperprolaktinemije 35

3.3.3. Spolne razlike u antipsihoticima izazvanoj hiperprolaktinemiji 37

3.3.4. Liječenje hiperprolaktinemije kao nuspojave antipsihotika 37

3.3.5. Posljedice hiperprolaktinemije kao nuspojave antipsihotika 38

4. RASPRAVA **40**

4.1. SPECIFIČNOSTI LIJEČENJA ANTIPSIHOTICIMA ŽENA REPRODUKTIVNE DOBI 40
4.1.1. Antipsihotici u adolescenciji 40
4.1.2. Poremećaji menstrualnog ciklusa 41
4.1.3. Liječenje antipsihoticima u trudnoći 41
4.1.4. Liječenje antipsihoticima i dojenje 44
4.2. PRAĆENJE HIPERPROLAKTINEMIJE KOD LIJEČENJA ANTIPSIHOTICIMA 45
4.3. LIJEČENJE ANTIPSIHOTICIMA U MENOPAUZI 46
5. ZAKLJUČAK 48
6. LITERATURA 51
7. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA 67
8. ŽIVOTOPIS 68

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Muškarci i žene razlikuju se u stupnju podložnosti pojedinim neurološkim i psihijatrijskim poremećajima, kao i u manifestaciji tih poremećaja, njihovom kliničkom tijeku i odgovoru na terapiju. Takve razlike nisu neobične uzimajući u obzir to da je svaka stanica u središnjem živčanom sustavu kromosomski i genetski različita u spolova. Interakcija genetskih i endokrinih čimbenika u ranom razvoju rezultira spolno dimorfnim središnjim živčanim sustavom u stopama razvoja i starenja, kao i razinama strukturne i funkcionalne organizacije. Uz biološke razlike u obzir treba uzeti i učinak društvenih, kulturnih i ekoloških čimbenika povezanih sa življenjem u određenoj spolnoj ulozi kako bi se optimizirala zdravstvena zaštita svih pacijenata, bez obzira na spol[1]. U slučaju shizofrenije, primijećene su statistički značajne razlike između muškaraca i žena. Varijable koje su različite odnose se na dob nastupa bolesti, simpatološka obilježja i tijek bolesti, uključujući i odgovor na terapiju[2]. Shizofrenija je teška psihička bolest incidencije 15,2/100 000 osoba, a incidencija s ranijim nastupom je veća u muškaraca nego žena[3]. Zbog ranog nastupa i kroničnog tijeka prevalencija bolesti je relativno visoka (4 -7/1000 osoba)[4]. Mehanizam nastanka shizofrenije nije u potpunosti poznat. Dijagnoza je kompleksna jer nema objektivnih mjerljivih parametara nego se temelji na prisustvu i/ili odsustvu subjektivnih simptoma koji često mogu biti povezani s drugim psihičkim, ali i somatskim poremećajima koje je prije liječenja potrebno isključiti. Farmakološko liječenje nakon postavljanja dijagnoze sastoji se od odabira najboljeg lijeka za pojedinog bolesnika s obzirom na sigurnosni profil lijeka i njegov pokazani učinak u kontroli simptoma bolesti s ciljem što bržeg postizanja remisije bolesti i njenog održavanja kako bi se pojedinca što prije i bolje moglo reintegrirati u zajednicu.

U ovom preglednom radu prikazat će se glavne specifičnosti primjene antipsihotika u žena i važnost uloge koju ljekarnici mogu imati u prepoznavanju tih specifičnosti i prilagodbi

terapije. U radu su identificirane glavne spolne razlike u liječenju antipsihoticima, istražen je antidopaminski efekt estrogena, uloga prolaktina i hiperprolaktinemija kao nuspojava liječenja antipsihoticima.

1.1. ANTIPSIHOTICI

Antipsihotici su skupina lijekova koji djeluju na simptome kao što su agitacija, agresivnost, halucinacije, sumahnitosti, psihomotorno uzbuđenje kao i aplanirani afekt, apatija, abulija i socijalno povlačenje različite etiologije. Oni, dakle, liječe znakove i simptome bolesti, a ne bolest odnosno pojedinu dijagnostičku kategoriju poremećaja. Glavne indikacije za primjenu antipsihotika su shizofrenija, shizofreniformni poremećaj, shizoafektivni poremećaj, kratka reaktivna psihoza, paranoidni poremećaj, afektivni poremećaj sa psihotičnim simptomima, organske psihoze i delirantna stanja[5].

1.1.1. Klasifikacija antipsihotika

Najpoznatija podjela antipsihotika je ona prema kojoj se dijele na generacije (Tablica 1)[6]. Prva generacija uključuje antipsihotike poznate kao tipične, klasične, tradicionalne ili konvencionalne. Ovoj generaciji pripadaju svi antipsihotici otkriveni prije klozapina. Glavna karakteristika prve generacije antipsihotika je snažan učinak na pozitivne simptome bolesti (koji uključuju sumanute ideje, smetnje i poremećaje mišljenja, halucinacije te čudno ponašanje) blokiranjem dopaminskih D2 receptora te veći rizik za razvoj ekstrapiramidnih nuspojava (akatizija, distonija, parkinsonizam, tardivna diskinezija) i hiperprolaktinemije[5]. Uglavnom je prihvaćeno mišljenje da je antipsihotički učinak antipsihotika prve generacije posljedica njihova blokiranja D2 dopaminskih receptora u limbičkom sustavu, dok redukcija

aktivnosti u striatumu izaziva ekstrapiramidne nuspojave, uključujući i najizraženiju i potencijalno ireverzibilnu, tardivnu diskineziju. Blokada dopaminskih receptora u hipotalamičko-pituitarnoj osi dovodi do hiperprolaktinemije[7]. U drugu generaciju svrstavamo klozapin i sulpirid koje obilježava snažan učinak na pozitivne simptome bolesti uz nižu incidenciju ekstrapiramidnih nuspojava, zbog čega su i dobili naziv atipični[8]. Klozapin je snažan i učinkovit antipsihotik koji se primjenjuje samo u refraktornim oblicima bolesti i čija je primjena povezana s obveznim trajnim praćenjem krvne slike zbog mogućnosti pojave agranulocitoze[6]. Treću generaciju predstavljaju antipsihotici otkriveni poslije klozapina. Njima se pripisuje manji rizik ekstrapiramidnih nuspojava, ali i izražen antikolinergički učinak, sedacija, hipotenzija, povećanje tjelesne mase, vrtoglavica, posturalna hipotenzija, hiperprolaktinemija te produljenje QT-intervala[5]. Svi, s većim ili manjim potencijalom blokiraju dopaminske D2 receptore, a većina i serotoninske receptore. Zbog toga su učinkoviti u pozitivnim i u negativnim simptomima bolesti (koji uključuju gubitak sposobnosti osjećajnog doživljavanja i izražavanja, gubitak energije, volje i inicijative, gubitak sposobnosti uživanja i zanimanja za dotadašnje aktivnosti, teškoće koncentracije), a neki od njih imaju i povoljan učinak na kognitivno poboljšanje i dodatan antidepresivni učinak[6].

Tablica 1: Podjela antipsihotika na generacije[6]

PRVA GENERACIJA (tipični, klasični, tradicionalni, konvencionalni antipsihotici)	haloperidol flufenazin promazin klorpromazin levopromazin perazin tioridazin zuklopentiksol
DRUGA GENERACIJA	klozapin

(atipični antipsihotici)	sulpirid
TREĆA GENERACIJA **(noviji, atipični antipsihotici)**	risperidon olanzapin kvetiapin ziprasidon sertindol amisulprid paliperidon iloperidon aripiprazol zotepin bifeprunoks

Podjela na tipične i atipične antipsihotike se klinički najčešće koristi, ali se u brojnim studijama preispituje njena znanstvena podloga. Rizik izazivanja ekstrapiramidnih nuspojava karakterističan je za cijelu skupinu lijekova i u više studija se predlaže napuštanje takve klasifikacije[7-17]. Važno je naglasiti da je ovo jedna heterogena skupina, u kojoj svaki od lijekova ima jedinstven farmakokinetički profil, s međusobnim sličnostima, ali i značajnim razlikama.

Prema mehanizmu djelovanja antipsihotici imaju različite učinke na:

- dopaminske (D 1-4) receptore,
- serotoninske (5-HT 1A, 1D, 2A, 2C, 6, 7) receptore,
- adrenergičke receptore,
- histaminske receptore,
- muskarinske receptore,
- druge receptore poput glutamatnog (NMDA) i receptora za gama-aminomaslačnu kiselinu (GABA)[7].

S obzirom na afinitet prema receptoru mogu imati:

- minimalni,
- slabi,
- umjereni,
- jaki,
- vrlo jaki afinitet prema određenom receptoru[7].

Prema anatomsko – terapijskoj klasifikaciji (koju propisuje Kolaborativni centar Svjetske zdravstvene organizacije za metodologiju statistike lijekova) u Republici Hrvatskoj je u 2017. godini registrirano 18 generičkih lijekova iz skupine antipsihotika pod 50 zaštićenih imena[18] (Tablica 2).

Tablica 2: Anatomsko – terapijska klasifikacija antipsihotika registriranih u Republici Hrvatskoj 2017.godine[18].

N Lijekovi za liječenje bolesti živčanog sustava
N05 Psiholeptici
N05A Antipsihotici
N05AA Fenotiazini s dimetilaminopropilnom skupinom
levopromazin – Nozinan *promazin – Liorin, Prazine, Promazin*
N05AB Fenotiazini piperazinske strukture
flufenazin – Moditen
N05AD Derivati butirofenona
haloperidol – Haldol *droperidol – Xomolix*
N05AE Derivati indola
ziprasidon – Zeldox *sertindol – Serdolect*
N05AF Derivati tioksantena

zuklopentiksol – Clopixol
N05AH Diazepini, oksazepini, tiazepini i oksepini
klozapin – Clozapine, Leponex *olanzapin – Olandix, Olanzalux, Olanzapin, Olazin, Vaira, Zalasta, Ziora, Zypadhera, Zyprexa* *kvetiapin – Kventiax, Kvetiapin, Loquen, Quelapin, Q-Pin, Seroquel, Volquer* *asenapin – Sycrest*
N05AL Benzamid
sulpirid – Eglonyl, Sulpirid *amisulpirid – Aktiprol, Solian*
N05AN Litij
litijev karbonat – Litij karbonat
N05AX Ostali antipsihotici
risperidon – Prospera, Risdonal, Risnia, Rispen, Risperidon, Rispolept, Rispolux, Risset, Torendo *paliperidon – Invega, Xeplion* *aripiprazol – Abilify, Aripiprazol, Arisppa, Azolar, Zykalor*

1.1.2. Pregled osnovnih farmakodinamičkih karakteristika pojedinog antipsihotika registriranog u Republici Hrvatskoj

Levopromazin

Levomepromazin je fenotijazinski antipsihotik koji ima slabu antipsihotičku aktivnost i vrlo umjerene ekstrapiramidne učinke zbog umjerene antidopaminergičke aktivnosti (učinak na pozitivne simptome, mali rizik od ekstrapiramidnih nuspojava i neuroleptičkog malignog sindroma). Molekula također ima antihistaminska svojstva (sedativni učinak u agitaciji), te značajna adrenolitička (ortostatska hipotenzija) i antikolinergička svojstva (nuspojave). Ne djeluje na negativne simptome bolesti[19].

Promazin

Promazin je alifatski fenotijazinski antipsihotik. Zajedno sa klorpromazinom i levopromazinom pripada prvoj skupini neuroleptika kojoj je svojstveno snažno sedacijsko (histaminski receptor) i antikolinergičko djelovanje, te umjereno ekstrapiramidno djelovanje. Fenotijazini blokiraju postsinaptičke dopaminske receptore u mezolimbičkom sustavu i povećavaju promet dopamina blokiranjem somatodendritičkih autoreceptora (D2). Nakon otprilike 12 tjedana kroničnog liječenja nastupa depolarizacijska blokada dopaminskog sustava. Pokazalo se da smanjenje dopaminske neurotransmisije korelira s antipsihotičkim djelovanjem. Blokada dopamina u zoni podraživanja kemoreceptora doprinosi antiemetičkom djelovanju. Sedacijsko djelovanje promazina na središnji živčani sustav iskazuje se i na psihomotoričkom i na afektivnom području[20].

Flufenazin

Flufenazin je fenotiazin piperazinske strukture sličnog učinka na dopaminske receptore kao i prethodni fenotiazini. Ekstrapiramidne reakcije nisu neuobičajene, ali flufenazin nema izražene antikolinergička, sedativna i hipotenzivna svojstva. Pokazuje slabi afinitet i na serotoninske receptore (5-HT 2A) i slab učinak na negativne simptome bolesti. Dolazi i u obliku parenteralnog pripravka[7, 21].

Haloperidol

Haloperidol je derivat butirofenona. Djeluje kao antagonist centralnih dopaminskih receptora. Također posjeduje određeno antikolinergično djelovanje i veže se na opijatne receptore, ali uz minimalne nuspojave. Djeluje i na periferne dopaminske receptore. Nedostatci su mu izražene ekstrapiramidne nuspojave i nedovoljan učinak na negativne simptome. Prednost mu je dostupnost u parenteralnom obliku i obliku depot pripravaka[7, 22].

Droperidol

Droperidol je butirofenonski neuroleptik. Za farmakološki profil droperidola svojstvena je blokada dopamina i slabo adrenolitičko α1 djelovanje. Droperidol nema antikolinergičko i antihistaminsko djelovanje. Zbog inhibicijskog djelovanja na dopaminske receptore u zoni stimulacije u području aree postreme, droperidol ima jako antiemetičko djelovanje, što je osobito korisno za sprječavanje i liječenje poslijeoperacijske mučnine i povraćanja i/ili mučnine i povraćanja izazvanih opioidnim analgeticima što mi je trenutno jedina terapijska indikacija[23].

Ziprasidon

Ziprasidon pripada skupini derivata indola. Antagonistički djeluje na dopaminske D2 receptore i serotoninske receptore (5-HT 2A, 1A, 2C, 1D), te inhibira ponovnu pohranu epinefrina i norepinefina u neuronima, pokazuje umjeren afinitet prema histaminskim H1 receptorima i adrenergičkim α1 receptorima, a zanemariv prema muskarinskim. Ziprasidon pokazuje djelovanje na pozitivne i negativne simptome bolesti, uz znatno manje ekstrapiramidnih nuspojava, hiperprolaktinemije i povećanja tjelesne težine[24].

Sertindol

Sertindol pripada skupini derivata indola i limbičko je selektivni antipsihotik. Pretpostavlja se da neurofarmakološki profil sertindola, kao antipsihotičkog lijeka, proizlazi iz njegovog selektivnog inhibicijskog učinka na mezolimbičke dopaminergičke neurone i da je posljedica balansiranog inhibicijskog učinka na centralne dopaminske D2 i serotoninske (5-HT2) receptore kao i na adrenergičke α1 receptore. Sertindol nema učinka na muskarinske i histaminske receptore. To je potvrđeno izostankom antikolinergičkih i sedativnih učinaka povezanih s tim receptorima. Također, kod sertindola nije zabilježen rizik za razvoja

ekstrapiramidnih nuspojava, ali značajno je veći rizik kardijalne smrtnosti u odnosu na prethodne lijekove[25].

Zuklopentiksol

Zuklopentiksol je neuroleptik koji pripada grupi tioksantena. In vitro zuklopentiksol ima visoki afinitet i za dopaminske (D1, D2) receptore, za adrenoceptore α1 i serotoninske (5-HT2) receptore, ali nema afinitet za muskarinske receptore. Ima slabi afinitet za histaminski H1 receptor. In vivo afinitet za vezivanje na D2 mjesta prevladava nad afinitetom za D1 receptore. Zuklopentiksol povećava razinu prolaktina u serumu. Osim što značajno smanjuje ili potpuno uklanja pozitivne simptome shizofrenije, kao što su halucinacije, deluzije i poremećaji mišljenja, zuklopentiksol ima i naglašeni učinak na negativne simptome kao što su neprijateljstvo, sumnjičavost, agitacija i agresivnost. Zuklopentiksol izaziva prolaznu sedaciju koja ovisi o dozi[26].

Klozapin

Klozapin je antipsihotik različit od klasičnih neuroleptika. U farmakološkim pokusima ima samo slabo blokirajuće djelovanje na receptore dopamina (D1, D2, D3 i D5), ali pokazuje visok afinitet za D4 receptor, pored snažnog antiadrenergičnog, antikolinergičnog, antihistaminskog, i na podražajne reakcije, inhibirajućeg učinka. Također je ustanovljeno da posjeduje antiserotoninska svojstva. Klinički, izaziva brzu i izraženu sedaciju i jake antipsihotične učinke u bolesnika sa shizofrenijom koja je rezistentna na druge lijekove, time pokazuje povoljan učinak na pozitivne i negativne simptome shizofrenije. U usporedbi s klasičnim antipsihoticima uzrokuje manje ekstrapiramidnih nuspojava (kao što su akutna distonija, parkinsonizmu slične nuspojave i akatizija), mali ili nikakav porast lučenja prolaktina, pa se tako izbjegavaju nuspojave kao što su ginekomastija, amenoreja, galaktoreja

i impotencija. Ozbiljne moguće nuspojave tijekom liječenja su granulocitopenija i agranulocitoza s procijenjenom učestalosti od 3% odnosno 0,7%. Primjenu treba ograničiti za bolesnike sa shizofrenijom koji ne reagiraju ili ne podnose liječenje klasičnim antipsihoticima, sa psihozom kod Parkinsonove bolesti kad druge strategije liječenja nisu imale učinka, i za one kod kojih su moguće redovite hematološke kontrole. Primjena klozapina se povezuje s povećanim rizikom od pojave miokarditisa, koji je u rijetkim slučajevima imao smrtni ishod[27].

Olanzapin

Olanzapin je pokazao širok raspon afiniteta za receptore za serotonin (5HT2A/2C, 5HT3, 5HT6), dopamin (D1, D2, D3, D4, D5), muskarinske receptore (M1-M5), adrenergičke α1 i histaminske H1 receptore. U studijama olanzapin je bio povezan sa statistički značajnim poboljšanjem negativnih i pozitivnih simptoma. Izražene su metaboličke nuspojave, povišenje prolaktina, antikolinergičke nuspojave i hematološke promjene. Dostupan je i u parenteralnom obliku[28].

Kvetiapin

Kvetiapin je atipični antipsihotik. Kvetiapin i aktivni metabolit norkvetiapin pokazuju afinitet za serotoninske 5-HT2 i dopaminske (D1, D2) receptore u mozgu. Vjeruje se da ova kombinacija antagonista receptora s većom selektivnosti za 5-HT2 u odnosu na D2 receptore doprinosi kliničkim antipsihotičnim svojstvima i manjoj vjerojatnosti pojave ekstrapiramidnih nuspojava kod kvetiapina u odnosu na tipične antipsihotike. Osim toga, norkvetiapin ima veliki afinitet za norepinefrinski transporter. Kvetiapin i norkvetiapin također imaju veliki afinitet za histaminske i adrenergičke α1 receptore, s manjim afinitetom za adrenergičke α2 receptore i serotoninske 5-HT1A receptore. Kvetiapin nema značajnog afiniteta za

kolinergičke, muskarinske ili benzodiazepinske receptore. Primjena kvetiapina je povezana s porastom težine, sinkopom, neuroleptičkim malignim sindromom, leukopenijom, neutropenijom i perifernim edemom[29].

Asenapin

Asenapin pokazuje visok afinitet za serotoninske (5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT5, 5-HT6 i 5-HT7), dopaminske (D2, D3, D4 i D1), adrenergičke (α1 i α2) i histaminske (H1 i H2) receptore. U testovima in vitro asenapin djeluje kao antagonist navedenih receptora. Na temelju njegove receptorske farmakologije pretpostavlja se da se djelovanje asenapina odvija kombinacijom antagonističkog djelovanja na dopaminskim D2 i serotoninskim 5-HT2A receptorima. Asenapin nema značajan afinitet za muskarinske receptore. Povećan je rizik od ekstrapiramidnih nuspojava, porasta tjelesne težine, i ozbiljnih reakcija preosjetljivosti. Aseapin je indiciran za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda povezanih s bipolarnim poremećajem tipa I u odraslih[30].

Sulpirid

Sulpirid je supstituirani derivat benzamida s antipsihotičkim i antidepresivnim djelovanjem. Suprotno od većine ostalih neuroleptika koji blokiraju oba dopaminska D1 i D2 receptora, sulpirid je više selektivan i djeluje primarno kao dopaminski D2 antagonist. Čini se da sulpirid nema učinka na noradrenalinske, acetilkolinske, serotoninske, histaminske ili GABA receptore. Ipak, blokada dopaminskih D1 receptora može se javiti pri liječenju s visokim dozama sulpirida. Postoje dokazi da niske doze sulpirida (50 do 150 miligrama dnevno) djeluju antidepresivno, dok su visoke doze (800 do 1000 miligrama dnevno) učinkovite na pozitivne simptome shizofrenije. Smatra se da se antidepresivni učinak sulpirida u nižim dozama pripisuje prvenstveno blokadi dopaminskih autoreceptora, te aktivaciji dopaminske

transmisije. Sulpirid stimulira izlučivanje prolaktina i uzrokuje prolaznu hiperprolaktinemiju, također je povećan rizik antikolinergičkih i ekstrapiramidni nuspojava. Zabilježeno je njegovo antiemetičko djelovanje. Koristi se i u liječenju vrtoglavice i migrene[31].

Amisulpirid

Amisulpirid se s visokim afinitetom selektivno veže za D2 i D3 dopaminergičke receptore dok nema afiniteta prema D1, D4 i D5 receptorima. Za razliku od klasičnih i atipičnih neuroleptika, amisulpirid nema afiniteta za serotoninske, α-adrenergičke, histaminske H1 i kolinergičke receptore. U studijama na životinjama s visokim dozama, pokazalo se da amisulpirid blokira dopaminske receptore smještene u limbičkim strukturama više nego one u striatumu. Pri malim dozama prvenstveno blokira presinaptičke D2 i D3 dopaminske receptore, potičući oslobađanje dopamina i pojačavajući njegov učinak. Navedeni farmakološki profil objašnjava kliničku učinkovitost protiv negativnih i pozitivnih simptoma shizofrenije. Izražene su ekstrapiramidne nuspojave, hiperprolaktinemija, povećanje tjelesne težine i alergijske reakcije[32].

Litijev karbonat

Litijev karbonat primjenjuje se u prevenciji i liječenju manije, manično depresivne psihoze, recidivirajuće depresije te u liječenju agresivnog ili autodestruktivnog ponašanja. Točan mehanizam djelovanja litija kao stabilizatora raspoloženja nije poznat. Postoje dvije osnovne teorije, litij potencira transmisiju serotonina (poboljšava preuzimanje triptofana koji je prekursor serotonina u serotonergičke neurone, povećava oslobađanje presinaptičkog serotonina i regulaciju na više (*up*) postsinaptičkih 5-HT2A i 5-HT2C receptora poslije dugotrajne primjene) i litij je odgovoran za regulaciju aktivnosti protein kinaze i razina

intracelularnog kalcija. Nuspojave su gastrointestinalni poremećaji, povećanje tjelesne težine, poliurija, polidipsija, fini tremor, hipotireoidizam[7,33].

Risperidon

Risperidon je selektivni monoaminergični antagonist jedinstvenih svojstava. Posjeduje visoki afinitet za serotoninske 5-HT2 i dopaminske D2 receptore. Risperidon se također veže na adrenergičke (α1 i α2) i histaminske receptore. Risperidon nema afinitet prema muskarinskim receptorima. Iako je risperidon snažan D2 antagonist, uslijed čega se smatra da povoljno djeluje na pozitivne simptome shizofrenije, on u manjoj mjeri utječe na smanjenje motoričke aktivnosti i nastanak katalepsije nego klasični antipsihotici. Zbog uravnoteženog središnjeg antagonizma serotonina i dopamina može se smanjiti vjerojatnost ekstrapiramidnih nuspojava te proširiti terapijsko djelovanje na negativne i afektivne simptome shizofrenije. Međutim, u najčešće prijavljene nuspojave spada i parkinsonizam, koji je ovisan o dozi. Od čestih nuspojava prijavljene su i hiperprolaktinemija te povećanje tjelesne težine[34].

Paliperidon

Paliperidon je selektivni blokator djelovanja monoamina čija se farmakološka svojstva razlikuju od tradicionalnih neuroleptika. Paliperidon se snažno veže na serotoninske 5-HT2 i dopaminske D2 receptore. Paliperidon ujedno blokira adrenergičke (α1 i α2) i histaminske H1 receptore. Paliperidon se ne veže na muskarinske receptore. Iako je paliperidon snažan D2 antagonist za koji se smatra da ublažava pozitivne simptome shizofrenije, on manje izaziva katalepsiju i manje utječe na smanjenje motoričke funkcije u odnosu na klasične neuroleptike. Dominantni središnji antagonizam serotonina može umanjiti svojstvo paliperidona da uzrokuje ekstrapiramidne nuspojave. Karakteristične nuspojave neuroleptika zabilježene su u

kliničkim ispitivanjima u odraslih, što ukazuje na povećan rizik za ekstrapiramidne nuspojave, hiperprolaktinemiju, povećanje težine i produljenje QT intervala na elektrokardiogramu[35].

Aripiprazol

Predloženo tumačenje djelotvornosti aripiprazola u shizofreniji i bipolarnom poremećaju tipa I jest da je ona posredovana kombinacijom djelomičnog agonizma s dopaminskim D2 i serotoninskim 5-HT1A receptorima i antagonizma sa serotoninskim 5-HT2A receptorima. Aripiprazol je pokazao antagonistička svojstva u životinjskim modelima dopaminergičke hiperaktivnosti i agonistička svojstva u životinjskim modelima dopaminergičke hipoaktivnosti. Aripiprazol je in vitro pokazao visok afinitet vezanja za dopaminske (D2 i D3), serotoninske (5-HT1A i 5-HT2A) receptore i umjeren afinitet za dopaminske D4, serotoninske (5-HT2C i 5-HT7), adrenergičke α1 i histaminske H1 receptore. Aripiprazol je također pokazao umjeren afinitet vezanja za mjesto ponovne pohrane serotonina i zanemariv afinitet za muskarinske receptore. Interakcija s drugim receptorima osim dopaminskog i serotoninskog podtipa može objasniti neke druge kliničke učinke aripiprazola. Od nuspojava kao česte su zabilježene ekstrapiramidne i metaboličke nuspojave[36].

Rezultati novijih kliničkih studija pokazali su da antipsihotici druge generacije nemaju prednosti s obzirom na njihovu podnošljivost i učinkovitost u usporedbi s antipsihoticima prve generacije[9,37,38]. Prema važećim NICE smjernicama (2014.) preporuka je da se izbor antipsihotika vrši individualno s obzirom na simptome pojedinog bolesnika i profil nuspojava lijeka[39]. Farmakološko liječenje nakon postavljanja dijagnoze shizofrenije sastoji se od odabira najboljeg antipsihotika za pojedinog bolesnika s obzirom na sigurnosni profil lijeka i njegov pokazani učinak u kontroli simptoma bolesti s ciljem što bržeg postizanja remisije bolesti i njenog održavanja. Dobro odabrani antipsihotik primijenjen u terapijskoj dozi mora kontrolirati psihotične simptome i uzrokovati što manje nuspojava. U prvoj psihotičkoj

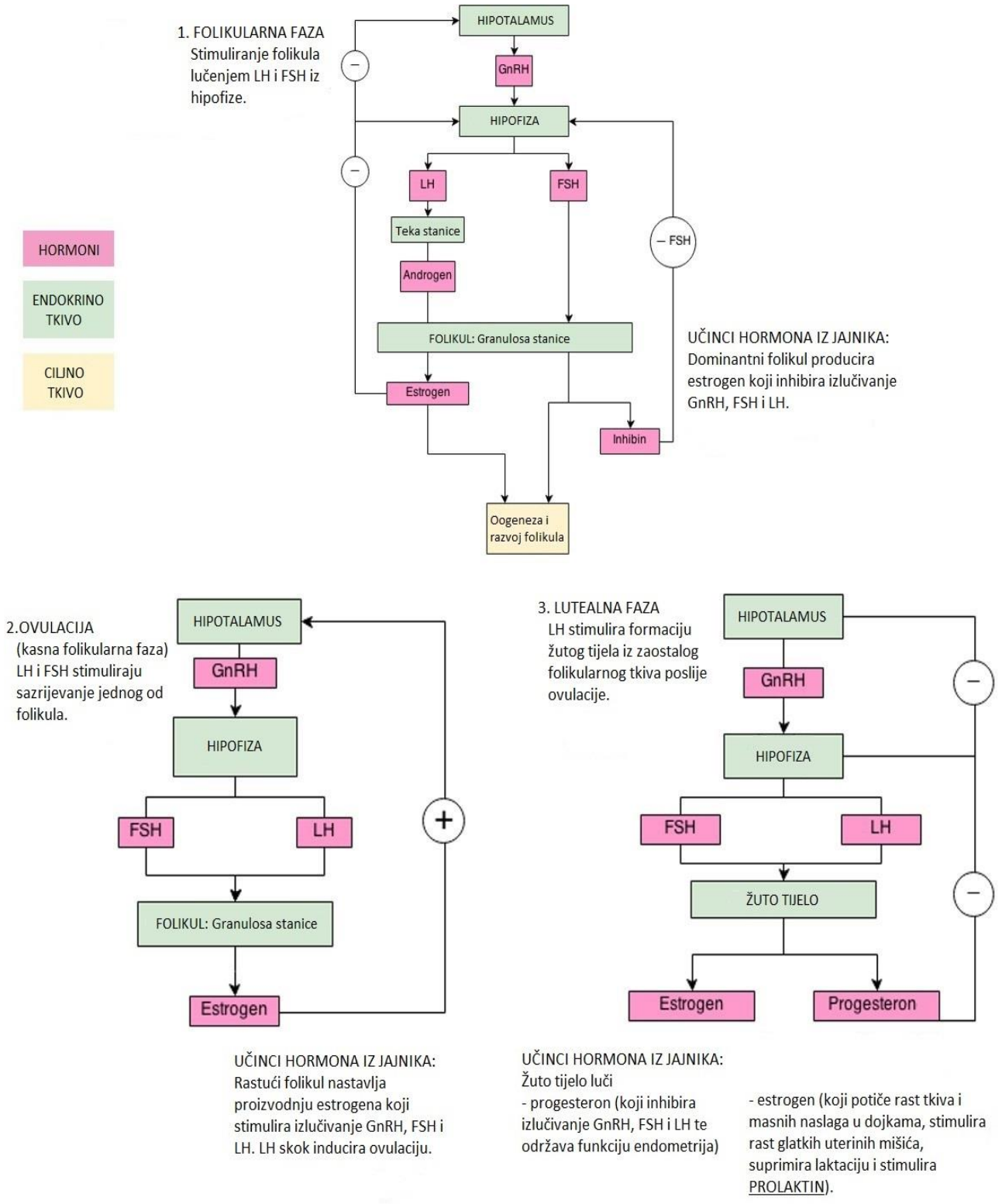
epizodi kao prva linija izbora može se primijeniti bilo koji tipični ili atipični antipsihotik s izuzetkom klozapina (koji je druga linija liječenja). Odabrani antipsihotik mora se primjenjivati u terapijskoj dozi od šest do osam tjedana da bi se ocijenio terapijski odgovor, izuzetak je klozapin s preporučenim duljim vremenskim razdobljem za adekvatan terapijski odgovor, od tri do šest mjeseci. Atipični antipsihotici imaju prednost u prvoj epizodi bolesti, jer izazivaju manje nuspojava pa tako bitno utječu na povećanje suradljivosti u liječenju. Kad u kliničkoj slici dominiraju negativni simptomi također se preporučuju atipični antipsihotici. Ukoliko se planira nastavak liječenja depo-preparatima, prednost treba dati atipičnim i tipičnim antipsihoticima kojih ima u depo obliku. Nakon prve psihotičke epizode terapija održavanja antipsihoticima treba trajati jednu do dvije godine. Bolesnici koji imaju ponavljajuće psihotičke epizode trebaju primati antipsihotičku terapiju održavanja tijekom pet godina. Za bolesnike koji u anamnezi imaju suicidalno i agresivno ponašanje antipsihotička terapija održavanja treba trajati i dulje od pet godina. Liječenje antipsihoticima utječe na smanjenje težine simptoma, povlačenje simptoma bolesti te smanjivanje rizika za pojavu ponovne epizode bolesti, kao i potrebe za hospitalizacijom[5-8,40].

1.2. FIZIOLOGIJA MENSTRUALNOG CIKLUSA

Menstrualni ciklus je vremenski period od početka jedne do početka druge menstruacije. Prvi dan ciklusa je zapravo prvi dan menstruacije. Uredan menstrualni ciklus traje 24 – 35 dana. U mnogih žena trajanje ciklusa varira, stalno ili povremeno. Menstrualni ciklus odvija se na tri razine:

1. Hipotalamus i hipofiza,
2. Jajnik - gametogeneza i stvaranje spolnih hormona,
3. Maternica - promjene vrata i sluznice maternice tijekom ciklusa.

Hipotalamus, kao most između mozga i hipofize, kontrolira lučenje svojih oslobađajućih i inhibirajućih hormona iz prednjeg režnja hipofize. Nastavno tomu, prednji režanj hipofize otpušta svoje hormone i regulira rad jajnika. Najvažniji hormoni menstrualnog ciklusa su gonadotropin oslobađajući hormon (GnRH), folikulostimulirajući hormon (FSH) i luteinizirajući hormon (LH). GnRH je oslobađajući hormon iz hipotalamusa. Veže se na receptore gonadotropnih stanica prednjeg režnja hipofize i potiče sintezu gonadotropnih hormona FSH i LH. FSH i LH su hormoni hipofize koji kontroliraju funkcije gonada i reprodukciju čovjeka. GnRH se oslobađa u skokovima (pulsativno), što utječe i na skokovito oslobađanje FSH i LH. Skokovitost GnRH stvara se u hipotalamusu međusobnom reakcijom neurotransmitera i neuromodulatora: dopamin, endorfini, GABA, acetilkolin. FSH i LH potiču proizvodnju spolnih hormona u jajnicima. Spolni hormoni jajnika su estrogeni (estradiol, estron i estriol – dominantni hormon 1. faze ciklusa), progesteron (dominantni hormon 2. faze ciklusa) i androgeni (androstendion i testosteron – prekursori estrogena). Hormoni jajnika šalju tijekom ciklusa povratne informacije u mozak, odnosno djeluju na hipofizu i hipotalamus mehanizmima povratne sprege. Postoji, dakle, stalna interakcija između hipotalamusa, hipofize i jajnika, što ukazuje na kompleksnost menstrualnog ciklusa (Slika 1).

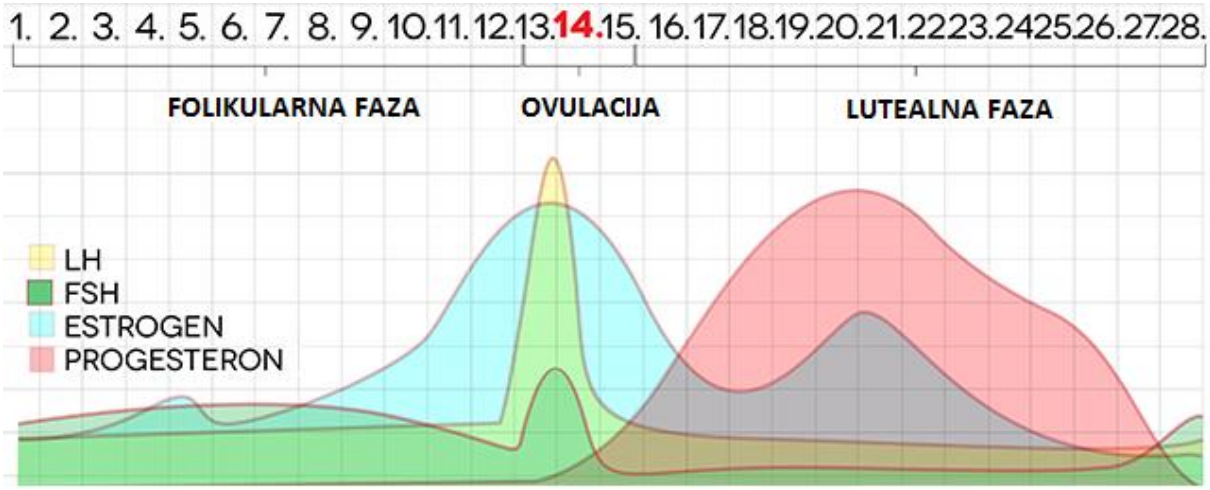


Slika 1: Hormonska regulacija ovulacije[41]

Menstrualni ciklus ima tri faze:

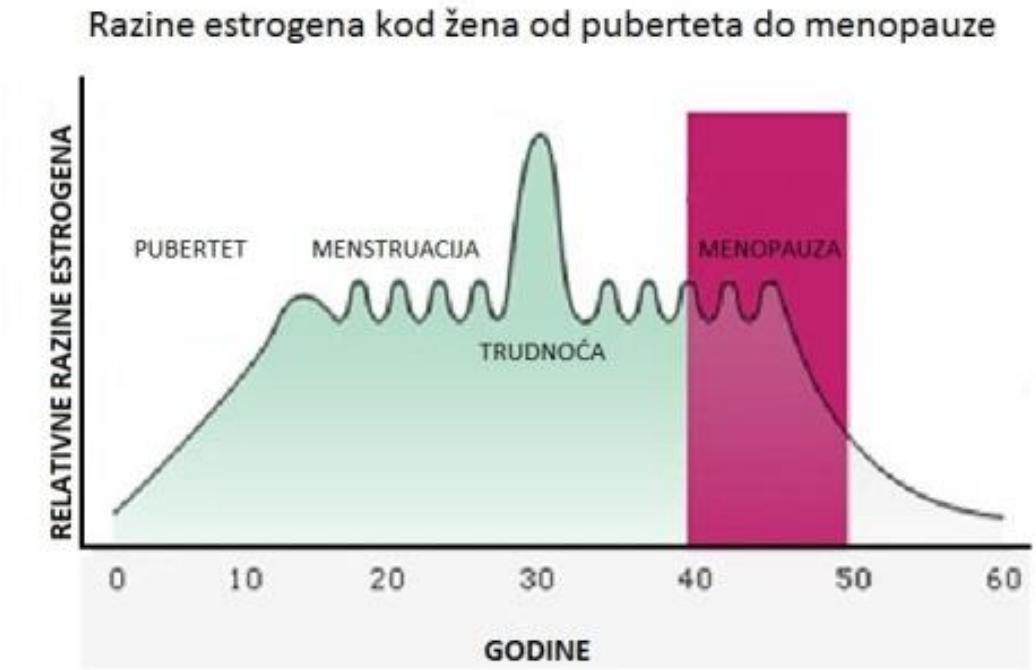
1. Folikularna faza menstrualnog ciklusa u kojoj se zbiva rast i sazrijevanje folikula i jajne stanice. Počinje prvim danom menstruacije, a završava sazrijevanjem jajne stanice i ovulacijom. U svakom ciklusu sazre samo jedan folikul do stadija dominantnog folikula i jedna jajna stanica. Menstruacija je ljuštenje sluznice maternice koje se javlja tijekom fertilne dobi, traje tri do sedam dana i ponavlja se svakog mjeseca, osim u trudnoći. Označava kraj jednog ciklusa i početak novog. Završava u ranoj folikularnoj fazi. Na početku svakog ciklusa izlučuje se FSH koji stimulira rast folikula. Folikul tijekom sazrijevanja izlučuje hormon estrogen. Estrogen, među ostalim, potiče daljnje sazrijevanje folikula, zadebljanje sluznice maternice u smislu proliferacije, promjene vrata maternice (ušće se otvara, cervikalna sluz je obilna, prozirna i elastična), te šalje povratnu informaciju u mozak o zbivanjima na razini jajnika, i negativnom povratnom spregom sprječava razvoj dodatnih folikula u istom ciklusu. Također stimulira granuloza stanice jajnika na proizvodnju estrogena, što osigurava produkciju estrogena pri smanjenoj produkciji FSH. Nedavno je otkrivena uloga još jednog hormona kojeg luče folikuli, zove se Anti-Müllerian hormon (AMH, pripada u skupinu faktora rasta) i služi kao kočnica koja sprječava razvoj više primarnih folikula istodobno. U završnom stadiju folikularne faze, granuloza stanice dominantnog folikula uz estrogen luče inhibin i progesteron. Estrogen, koji je djelovao na hipofizu negativnom povratnom spregom, sad počinje djelovati pozitivno na izlučivanje preovulacijskog GnRH. Konstantno povišena razina estrogena, uz rastuću razinu progesterona potencira učinak GnRH na hipofizu i hipofiza pojačano izlučuje LH (i nešto manje FSH) te ovaj skok u izlučivanju dovodi do ovulacije.

2. Ovulacija je rasprsnuće dominantnog folikula i oslobađanje jajne stanice koje se događa 16 – 24 sata nakon skoka LH. Najčešće se događa između 10. i 16. dana prije sljedeće menstruacije. Jajna stanica sada putuje kroz jajovod prema maternici i čeka oplodnju.
3. Luteinska faza – folikul koji je prsnuo i oslobodio jajnu stanicu pretvara se u žuto tijelo pod utjecajem luteinizirajući hormon, hormona prednjeg režnja hipofize. Žuto tijelo proizvodi progesteron, dominantan hormon ove faze, i estrogen koji je sada niži od predovulacijske razine, ali u konstantnom porastu. Progesteron i estrogen sinergistički djeluju na transformaciju endometrija i pripremu za implantaciju, te negativnom povratnom spregom na hipofizu i lučenje FSH i LH. Žuto tijelo ima životni vijek od oko 12 dana i ako se ne dogodi trudnoća spontano ulazi u apoptoza, te postaje neaktivna strukturu koja se naziva corpus albicans. Kao lutealne stanice degeneriraju, smanjuje se proizvodnja progesterona i estrogena što uklanja negativnu povratnu spregu prema hipofizi i hipotalamusu, te se povećava izlučivanjem FSH i LH. Oko dva dana nakon degeneracije žutog tijela, odnosno 14 dana nakon ovulacije, endometrij se počinje ljuštiti, nastupa menstruacija i započinje novi ciklus (Slika 2).



Slika 2: Fluktuacije hormona kroz menstrualni ciklus[41]

Redovit menstrualni ciklus nastupa u pubertetu i traje do menopauze. Ženski spol ulazi u pubertet kad se prvi put pojača aktivnost hipotalamusa i počne lučiti GnRH. Mehanizmi koji reguliraju tu aktivnost nisu još razjašnjeni, ali se vjeruje da su povezani s utjecajem melatonina i leptina na jezgrene ARC neurone. GnRH stimulira oslobađanje gonadotropnih hormona prednjeg režnja hipofize koji stimuliraju izlučivanje estrogena iz jajnika i time razvoj i sazrijevanje ženskog reproduktivnog sustava te sekundarnih spolnih karakteristika. Kraj menstrualnog ciklusa u menopauzi između 45. i 55. godine tradicionalno se pripisivao ograničenoj zalihi folikula u jajnicima s kojom se žena rodi. Novija istraživanja predlažu kao uzrok menopauze promjenu u hipotalamusu. Menopauza je razdoblje karakterizirano progresivnim propadanjem funkcije jajnika s neredovitim ciklusima i opadajućim razinama estrogena. Kroz prijelaz od spolne zrelosti do pada reproduktivne sposobnosti produkcija estrogena iz jajnika opada s oko 300 miligrama na dan na gotovo ništa. Masno tkivo, jetra i kora nadbubrežne žlijezde produciraju 20 miligrama estrogena dnevno, ali gubitak estrogena iz jajnika donosi mnoge fizikalne i emocionalne promjene[41,42].



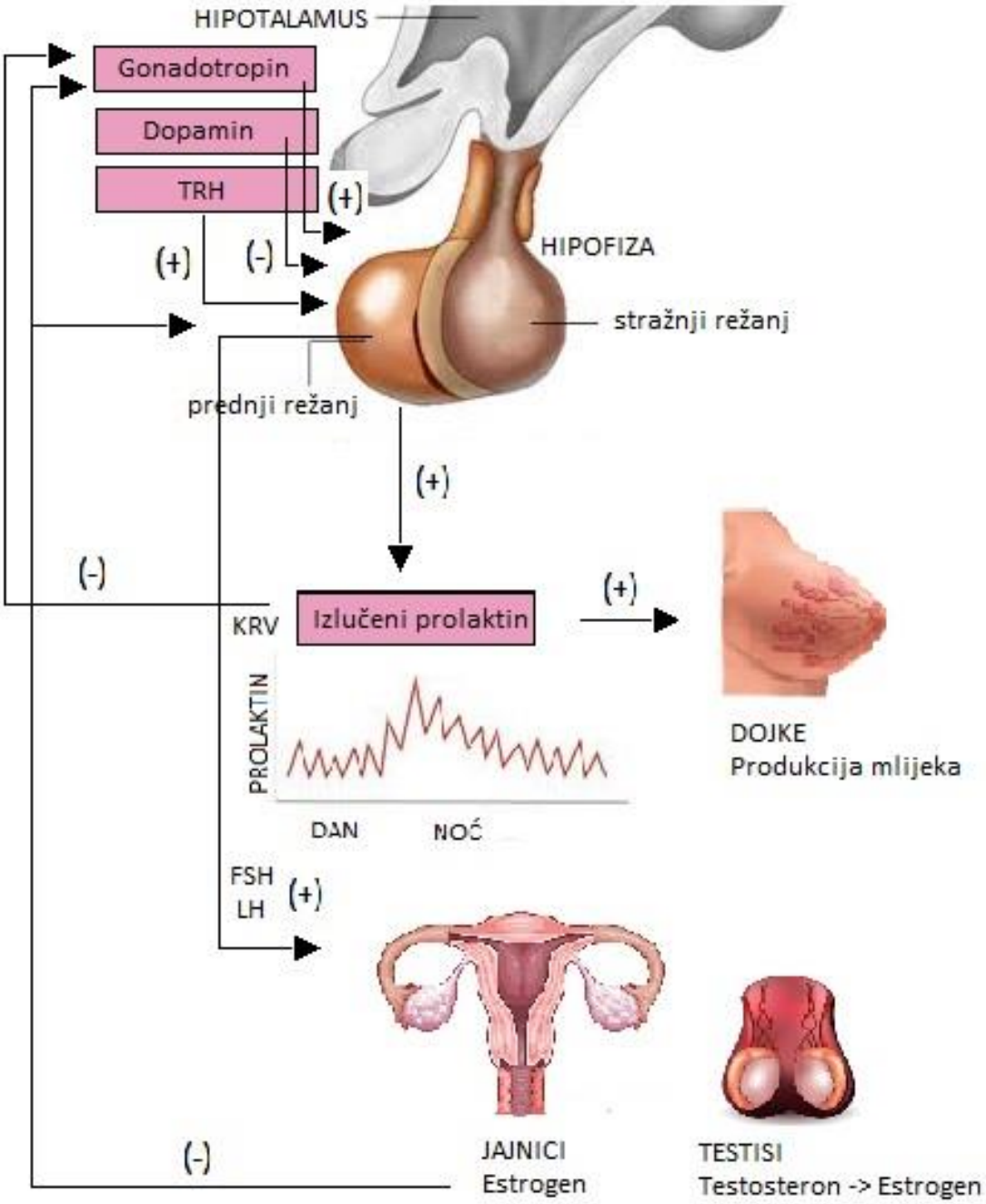
Slika 3: Promjene razine estrogena kod žena od puberteta do menopauze[41]

Normalni životni ciklus žene udružen je s brojnim hormonalnim prekretnicama: menstruacijom, trudnoćom, upotrebom kontraceptiva, menopauzom i upotrebom hormonske nadomjesne terapije. Menarha označava početak menstruacije i cikličkog lučenja hormona, u trudnoći su hormoni neciklički povišeni. Kontraceptivi u reproduktivnom razdoblju i hormonska nadomjesna terapija u menopauzi su terapeutske hormonalne intervencije koje također mijenjaju razine spolnih hormona. Menopauza predstavlja drastičan pad hormona. Ovi događaji i intervencije uzrokuju endokrine promjene i promjene na centralnom živčanom sustavu. Estrogen i progesteron imaju potentan učinak na serotonergičke i opioidne neurone, modulirajući njihovu aktivnost i gustoću receptora[44].

1.3. ULOGA PROLAKTINA

Prolaktin je hormon koji se u najvećoj mjeri sintetizira u adenohipofizi i izlučuje u krv. Tijekom trudnoće prolaktin ima utjecaja na metabolizam majke i fetusa, a u kasnijoj trudnoći i nakon porođaja stimulira sintezu i izlučivanje mlijeka. U vrijeme dojenja podražaj bradavice je glavni stimulans sinteze i izlučivanja prolaktina, što znači da dojenje održava laktaciju. Prolaktin i kod žena i kod muškaraca snižava razinu spolnih hormona (estrogena i testosterona) te može dovesti do poremećaja menstruacijskog ciklusa i spolne funkcije. Slika 4 prikazuje os hipotalamus – hipofiza – ciljna tkiva u regulaciji izlučivanja spolnih hormona i prolaktina. Iako se prolaktin najčešće spominje u kontekstu dojenja, kod svih ljudi postoji dnevna sekrecija prolaktina, najviše izražena tijekom noći. Prolaktin je vezan uz hormon rasta i igra važnu ulogu u drugim reproduktivnim i nereproduktivnim procesi. Tako se prolaktin sintetizira u endometriju uterusa tijekom normalnog menstrualnog ciklusa. Neka istraživanja predlažu ulogu prolaktina u neuroimunomodulaciji. Prolaktin i hormona rasta imaju ulogu i u normalnoj diferencijaciji T limfocita u timusu. Promatran je i oslabljen imunološki sustav kod

životinja s hiperprolaktinemijom. Nasuprot tome, više autoimunih bolesti, uključujući multiplu sklerozu, sistemski eritematozni lupus i autoimuni tireoiditis, povezano je s povišenim razinama prolaktin[43].



Slika 4: Os hipotalamus – hipofiza – ciljna tkiva u regulaciji izlučivanja spolnih hormona i prolaktina

1.3.1. Hiperprolaktinemija

Klinička slika hiperprolaktinemije identična je neovisno o uzroku. Tipična prezentacija podrazumijeva postojanje galaktoreje i amenoreje u žena, odnosno ginekomastije i pada libida ili impotencije u muškaraca. Galaktoreja označava pojavu mliječnog sekreta iz jedne ili obje dojke, spontano ili češće na pritisak pod uvjetom da žena nije trudna i da je od porođaja prošlo najmanje godinu dana. Galaktoreja se viđa u velikom postotku hiperprolaktinemičnih pacijenata. Kod muškaraca je izuzetno rijetka, i obično je prisutna ginekomastija. Gonadalna disfunkcija, koja se manifestira kao amenoreja, oligomenoreja, i/ili anovulacija i sterilitet prisutna je u oko 90% žena s hiperprolaktinemijom. Gonadalna disfunkcija žena posljedica je inhibitornog učinka prolaktina na os hipotalamus – hipofiza – gonade. Kod hiperprolaktinemičnih pacijenata smanjena je pulsativna sekrecija GnRH iz hipotalamusa i premda je hipofizna rezerva gonadotropina normalna, oštećeno je njihovo pulsativno lučenje. Kod žena postoji niska razina estrogena čime je pozitivna povratna sprega estrogena na sekreciju FSH i LH inhibirana. Inhibirana je i sekrecija progesterona. Zbog deficita estrogena u žena se vremenom pojavljuje i suhoća vaginalne sluznice, smanjenje libida kao i osteopenija. Prolaktin inhibira lučenje GnRH, i time utječe na produkciju FSH i LH te sprječava ovulaciju.

Kod osoba muškog spola tipična manifestacija hiperprolaktinemije je hipogonadizam, rijetko praćen pojavom galaktoreje. Inicijalno obično dolazi do pada libida i potencije. Vrijednosti serumskog testosterona su niske uz normalan ili subnormalan nivo gonadotropina[43,44].

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Primjena adekvatne farmakoterapije neupitno utječe na ishode liječenja te može poboljšati kvalitetu života i povećati produktivnost bolesnika. Za uspješnost terapije važno je da se svaki lijek propisuje u odgovarajućoj indikaciji i dozi, da je terapija učinkovita i sigurna, da se primjenjuje kako je propisano te da nema drugih neliječenih stanja. Pri odlučivanju za različite terapijske opcije potrebno je uzeti u obzir spolne razlike u kliničkoj slici psihijatrijskih bolest, tijeku bolesti, fiziologiji, konkomitantnim lijekovima i reproduktivnoj fazi ciklusa. Ljekarnik ima potencijalnu ulogu u prepoznavanju tih specifičnosti i u prilagodbi farmakoterapije.

Cilj istraživanja je provesti detaljan pregled dosadašnjih relevantnih studija i istraživanja iz područja specifičnosti primjene antipsihotika kod žena koja uključuju glavne spolne razlike u liječenju antipsihoticima, antidopaminski efekt estrogena, ulogu prolaktina i hiperprolaktinemiju kao nuspojavu liječenja antipsihoticima kako bi se razmotrila njihova značajnost u uvođenju sigurne i učinkovite psihofarmakoterapije koja bi vodila poboljšanju ishoda liječenja i boljoj reintegraciji shizofrenih bolesnika u funkcionalno društvo.

Očekivani doprinos je objedinjavanje istraživanja o specifičnosti primjene antipsihotika kod žena u pregledni rad koji naglašava važnost svjesnosti o spolnim razlika i razini estrogena kod liječenja antipsihoticima u svakodnevnom radu i terapijskoj praksi. Naglašena je važnost uloge sudjelovanja ljekarnika u prepoznavanju tih specifičnosti i u prilagodbi farmakoterapije. Krajnje povećanje uspjeha liječenja antipsihoticima i povećanje integrirane skrbi za bolesnika najveći je očekivani doprinos.

3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

Pretražena je relevantna znanstvena i stručna literature, publikacije stručnih udruga i institucija, baza lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), Europske agencije za lijekove (EMA), te drugi raspoloživi izvori. Ključne riječi za pretraživanje baza podataka (Cochrane, PubMed, ScienceDirect, Hrčak) uključivale su sljedeće pojmove: *antipsychotic, dopamine, estrogen, hormones, hyperprolactinemia, menstrual cycle, prolactin, schizophrenia, therapeutic response, women*.

Pregledom literature identificirane su specifičnosti primjene antipsihotika kod žena te glavne spolne razlike u liječenju antipsihoticima, istražen je antidopaminski efekt estrogena, uloga prolaktina i hiperprolaktinemija kao nuspojava liječenja antipsihoticima, te su saznanja i rezultati prikazani u obliku preglednog rada.

3.1. SPOLNE RAZLIKE U SHIZOFRENIJI

3.1.1. Razlike u nastupu bolesti

Razlike u nastupu prve epizode shizofrenije kod muškaraca i žena primijećene su još početkom dvadesetog stoljeća i od tada su objavljene mnogobrojne studije na tu temu. Nezahvalno je procjenjivati razlike o nastupu bolesti jer one ovise i uključuju problematiku traženja pomoći i zdravstvene skrbi, te prepoznavanje prvih simptoma i ispravno dijagnosticiranje bolesti[45]. Incidencija bolesti je približno ista kod muškaraca i žena, iako nekoliko studija je potvrdilo veću incidenciju u muškoj populaciji[46,47]. Kod muškaraca je nastup bolesti nešto raniji. To je suprotno očekivanjima, jer je shizofrenija najčešće klasificirana kao neurorazvojni poremećaj, a ženski mozak brže sazrijeva[48]. Postoji i mogućnost da se kod žena kasnije ili pogrešno dijagnosticira kao depresija zbog manje izraženih agresivnih simptoma[49]. Glavna i najviše proučavana hipoteza je da estrogeni štite od psihoza u adolescenciji i ranoj odrasloj dobi i da, kada njihov utjecaj počinje opadati, učestalost prve epizode shizofrenije sustigne žene, objašnjavajući prevagu žena u skupini s kasnijim nastupom. Dob nastupa bolesti slična je u oba spola kod obitelji s visokom genetskom predispozicijom, što može značiti da utjecaj genetskih čimbenika nadjačava zaštitne učinke, bilo da su strukturni ili hormonalni[48]. Studije na jednojajčanim blizancima pokazale su da je rizik za razvoj bolesti 50% ako je jedan od para razvio bolest što ukazuje na značajni utjecaj okolišnih čimbenika[50].

Nastup bolesti je obično dvije do šest godina raniji kod muškaraca nego kod žena, u dobnoj skupini od 17 do 35 godina, sa značajno većom učestalosti nastupa bolesti kod žena u kasnijem periodu u dobnoj skupini od 45 do 54 godine[47-54]. Žene s kasnijim nastupom bolesti imaju značajno manje izražene negativne simptome od muškaraca s ranim i kasnim nastupom

bolesti, te od žena s ranim nastupom[55]. Također postoje dokazi o smanjenom premorbidnom funkcioniranju muškaraca, u smislu socijalnog funkcioniranja s naglašenim povlačenjem[47-54].

3.1.2. Razlike u tijeku bolesti i smrtnosti

Unatoč mogućnosti da se bolest kasnije dijagnosticira i liječi, iskustva pokazuju da su kod žena sa shizofrenijom blaži simptomi, kraće i rjeđe hospitalizacije, veći udio posthospitalizacijskog zapošljavanja, manji problemi sa zakonom i lakše stjecanje intimnih odnosa od muškaraca[46,50,52,54]. Dokumentirane spolne razlike u kliničkoj manifestaciji bolesti upućuju na jače izražene negativne simptome i kognitivni deficit kod muškaraca sa strukturalnim i neurofiziološkim abnormalnostima, što uključuje socijalno povlačenje, nezainteresiranost, siromaštvo govora i destruktivnost. U ženskoj populaciji izraženi su afektivni pozitivni simptomi, poput disforije, halucinacija i deluzija, depresije i anksioznosti[46,54]. Spolne razlike u kognitivnom funkcioniranju su kontroverzne. U studijama koje su potvrdile razlike indicirana je veća razina kognitivnog funkcioniranja kod žena, pogotovo u smislu govora, izvršavanja svakodnevnih aktivnosti i pamćenja[46]. Razlici doprinosi i kasniji nastup bolesti kod žena, što najčešće uključuje i bolju mogućnost obrazovanja i zapošljavanja te organizacije životne sredine, dok kod muškaraca brži nastup bolesti donosi lošiju prognozu i značajno manje mogućnosti samostalnog funkcioniranja. Isto tako utvrđene su abnormalnosti u strukturi mozga u oba spola, ali su kod muškaraca te abnormalnosti jače izražene, osobito povećanje ventrikula i manji volumen temporalnog režnja[56,57]. Smrtnost zbog neprirodnih faktora (samoubojstvo, nesreće, ubojstvo) značajno je viša kod muškaraca. Kako više muškaraca u shizofreniji umire, a više žena obolijeva u kasnijoj životnoj dobi, razlike u prevalenciji i tijeku u kasnijoj dobnoj skupini postaju sve manje, što se može povezati i s padom estrogena, te je težina i tijek bolesti sličan u oba spola.

To se odnosi, uz hospitalizacijske varijable kao što su broj i dužina hospitalizacija, i na opće mentalno stanje te socijalnu adaptaciju[50]. Također potvrđena je povećana sklonost zloupotrebe opojnih sredstava kod muškaraca, što bi moglo biti i jedan od rizičnih čimbenika za razvoj bolesti te time veću incidenciju kod muškaraca[46].

3.1.3. Spolne razlike u liječenju antipsihoticima

Farmakokinetika i farmakodinamika antipsihotika razlikuje se u žena i muškaraca, te je pod utjecajem spolno specifičnih čimbenika. Genetika, dob, visina, težina, udio masnog tkiva, prehrana, tjelovježba, konkomitantne bolesti i lijekovi, pušenje i alkohol utječu na terapiju. Razlike između muškaraca i žena zamijećene su u svim navedenim varijablama. Žene bolje odgovaraju na terapiju antipsihoticima. Moguće je da je bolji odgovor povezan s većom suradljivosti, stilom života, socijalnom podrškom, kasnijim početkom bolesti i relativnim zaštitnim utjecajem estrogena. Isto tako postoje i fiziološke razlike koje utječu na bolju apsorpciju lijeka, kao što je sporiji gastrički prolaz kod žena, zbog kojeg se lijek sporije apsorbira i ima manju mogućnost izazivanja akutnih nuspojava. Također, protok krvi kroz mozak je nešto veći u žena, što znači da se postiže i veća koncentracija lijeka uz manju dozu[58]. Žene imaju i veći postotak masnog tkiva, a budući da su antipsihotici lipofilni, više se zadržavaju i duže štite od relapsa u periodu bez lijeka. Veći postotak masnog tkiva također je važan faktor kod depot oblika, kod kojih je potreban duži interval između dvije doze kod postignutog ravnotežnog stanja. Rezultat je potrebna primjene manje doze održavanja kod žena, što najčešće rezultira s manjom incidencijom nuspojava koja se može povezati s boljom suradljivošću i time boljim sveukupnim ishodom liječenja[46,50,59,60]. Ovdje u obzir treba uzeti i interakcije lijekova, koje su više zastupljene kod žena zbog više lijekova u terapiji, posebice oralnu kontracepciju koja preko inhibicije CYP enzima u jetri povećava koncentracije nekih

neuroleptika[50]. Spol je identificiran i kao jedan od faktora koji utječe u remisiji, gdje je relaps češći u muškaraca, dok više žena uspijeva u remisiji, što također može biti povezano s boljim socijalnim statusom i funkcioniranjem zbog kasnijeg nastupa bolesti i boljeg odgovora na terapiju[46,50]. Uočene su i razlike u podložnosti razvoju nuspojava, gdje postoji velik utjecaj izbora antipsihotika i doze, posebice kod ekstrapiramidalnih nuspojava. Akutna distonija u prvoj epizodi bolesti, za koju se dugo smatralo da je češća u muškaraca, ipak se kod istih doza pojavljuje češće kod žena. Za žene su karakteristične i ozbiljne nuspojave poput produljenja QT intervala i posljedične aritmije. Također, pulmonalna embolija, rijetka nuspojava lijekova s afinitetom za 5-HT2A serotoninski receptor se s većom učestalošću javlja kod žena. S obzirom na metaboličke i endokrine nuspojave antipsihotika, prevalencija je veća kod žena. Hiperprolaktinemija i dijabetes se češće pojavljuju kod žena dok je hipertenzija češća kod muškaraca[46,50].

3.2. ANTIDOPAMINSKI EFEKT ESTROGENA

3.2.1. Utjecaj estrogena na dopaminergički sustav

Dopaminergički sustav je neuromodulatorni sustav s ključnom ulogom u ovisničkom ponašanju i sustavu nagrađivanja. Dopamin je po dosadašnjim istraživanjima najvažniji neurotransmitor u patogenezi shizofrenije i dopaminski receptor je ciljno mjesto djelovanja antipsihotika[61]. Spolne razlike u nastupu, tijeku bolesti i simptomima, te u odgovoru na terapiju pripisuju se protektivnom učinku estrogena. Uloga estrogena u shizofreniji počela se sveobuhvatnije istraživati 90-ih godina 20. stoljeća kad su objavljeni radovi o različitostima u ekspresiji bolesti kod muškaraca i žena. Neuroprotektivan učinak estrogena posredovan je različitim mehanizmima, od brzih negenomskih učinaka, do sporih genomskih učinaka koji

mogu trajno modificirati neuronske puteve. Estrogenski receptori su većinom smješteni u jezgri hipotalamusa, ali su identificirani i u drugim dijelovima mozga, područjima amigdale i hipokampusa, substanti nigri, subtalamičkoj jezgri, malom mozgu i kori mozga. Preko estrogenskih receptora estrogen modulira gotovo sve neurotransmiterske sustave, uključujući serotonin, dopamin i norepinefrin. Opisani su brojni psihoterapeutski učinci estrogena, kao što su smanjenje depresivnih i psihotičnih simptoma, te povećanje kognitivnih sposobnosti i neuroprotektivno djelovanje[63]. Estrogen i prolaktin imaju heterogeni učinak na *turnover* dopamina, povećavajući ga u dorzomedijalnom nukleusu, a smanjujući u rostralnom preventrikularnom, medijalnom preoptičkom i preoptičkom-suprahijasmatičkom nukleusu. Efekti estrogena na dopaminergički sustav uključuju smanjenje dopaminergičke neurotransmisije i posljedično povišenje dopaminskih veznih mjesta, podupirući fiziološku i moguću patofiziološku ulogu ovih mehanizama u shizofreniji. Estrogen povećava i razinu dopamina u striatumu, te modulira osjetljivost i broj striatalnih D2 receptora[62].

3.2.2. Ispitivanje primjene hormona kao pomoćnog liječenja shizofrenije

Studije na glodavcima pokazale su kako faze dopaminergičke transmisije variraju tijekom ciklusa i različitih razina estrogena. Ovarijektomija, uklanjanje primarnog izvora izlučivanja estrogena dovodi do trajnog gubitka gustoće dopaminskih receptora u supstiji nigri[63,64]. Pravovremeni tretman estradiolom modulira razine dopaminskih transportera te dopaminskih presinaptičkih i postsinaptičkih receptora, kao i sintezu, izlučivanje te ponovnu pohranu dopamina u kortikalnim i strijatalnim regijama mozga do razine prije ovarijektomije[64]. U drugoj animalnoj studiji relevantnoj za shizofreniju, liječenje 17β-estradiolom u kombinaciji s kroničnom terapijom antipsihotikom haloperidolom smanjilo je lokomotornu hiperaktivnost induciranu amfetaminom kod ovarijektomiranimh ženka štakora[65]. U studiji o utjecaju faze

menstrualnog ciklusa na terapijski odgovor u shizofreniji potvrđuje se hipoteza boljeg odgovora na terapiju kod žena hospitaliziranih u fazi ciklusa s niskom razinom estrogena. Polazi se s pretpostavkom da je pad razine estrogena uzrok relapsu i hospitalizaciji. Te bolesnice su trebale niže doze neuroleptika i kraće su bile hospitalizirane do istog stupnja remisije nego žene hospitalizirane u fazi ciklusa s višom dozom estrogena. To podupire i hipotezu o antidopaminskom učinku estrogena i većoj podložnosti psihotičnom napadaju u fazi ciklusa kad je estrogen nizak, te bolji odgovor na terapiju u skladu s porastom endogenog estrogena[66]. Usporedbom tri studije koje istražuju povezanost psihotičnih simptoma s fazama menstrualnog ciklusa fokus je stavljen na hipotezu da su niske razine estrogena povezane s težim simptomima bolesti, a visoke doze estrogena koreliraju s blažim simptomima. Hipoteza je potvrđena uz zaključak da visoke razine estrogena štite od egzacerbacije simptoma kod bolesnica sa shizofrenijom, i za optimalnu učinkovitost i sigurnost terapije doze neuroleptika mogu biti snižene i povećane u ovisnosti o fazi ciklusa[60]. Također potvrđeno je da se simptomi shizofrenije teži kod niskih razina estrogena, odnosno u folikularnoj fazi ciklusa, poslije porođaja i u postmenopauzi[60]. Korelacija je pronađena između kasnije menarhe, težih simptoma i većih poteškoća u samostalnom funkcioniranju, što bi moglo značiti kako raniji pubertet predviđa bolji klinički ishod. Slično, negativna korelacija je pronađena kod kasnije menarhe i prve psihotične epizode te hospitalizacije, točnije, identificirana je povezanost između ranijeg puberteta i kasnijeg nastupa bolesti kod žena sa shizofrenijom[67]. Žene koje boluju od shizofrenije imaju niske razine estrogena, odnosno, njihove razine estrogena su niže od zdravih žena iste dobi, i često imaju nepravilne cikluse. Niske razine estrogena kod žena koje boluju od shizofrenije primijećene su i prije pojave antipsihotika. Uvođenjem antipsihotika niske razine estrogena povezuju se s pojavom simptoma, neovisno o vrsti antipsihotika. Neki antipsihotici imaju povećan rizik razvoja hiperprolaktinemije, koja uzrokuje smanjenje razine estrogena. Nije posve jasno jesu li nepravilnosti u hormonalnom

statusu posljedica bolesti, ili je nastup bolesti povezan s nepravilnostima hormona. Rezultati studije Arad i Weiner prvi demostriraju na pokusnim životinjama kako niske doze hormona mogu inducirati psihotično stanje rezistentno na tipične antipsihotike u monoterapiji. Odgovor na antipsihotik haloperidol je dobiven tek u kombinaciji sa estrogenom[68]. U preglednom članku Gogos i sur. prikazuju spolne razlike u brojnim aspektima shizofrenije, uključujući raniju dob nastanka, teži tijeku bolesti, slabiji odgovor na liječenje antipsihotikom, i slabiju prilagodljivost na bolest kod muških bolesnika sa shizofrenijom u usporedbi sa ženama. Nadalje, žene u premenopauzi imaju lakši tijek bolesti i manje negativnih simptoma te bolji odgovor na terapiju i niže doze nego starije žene u menopauzi. Ovaj pregled je istaknuo potrebu istraživanja kako bi se razumjeli potencijalni zaštitni učinci estradiola u odnosu na spolne razlike u shizofreniji. Opseg ovog istraživanja je u rasponu od molekularnih istraživanja koja jasno dokazuju složene interakcije estradiola s glavnim neurotransmiterima u mozgu, a posebno onima koji su zahvaćeni u shizofreniji, preko pretkliničkih istraživanja na modelima bolesti koji su pokazali potencijal estradiola u pozitivnih, negativnih i kognitivnih simptoma shizofrenije[69]. Nedavne kliničke studije su obećavajuće što se tiče korištenja estradiola i selektivnih modulatora estrogenskih receptora kao dodatnog liječenja uz antipsihotike[70,71]. Postoje dokazi kako hormonska nadomjesna terapija u postmenopauzalnih žena smanjuje negativne simptome, ali ne i pozitivne. Pacijentice koje su bile na hormonskoj nadomjesnoj terapiji u kombinaciji s antipsihotikom su trebale niže doze antipsihotika i imale manje negativnih simptoma od kontrolne skupine koja je primala samo terapiju antipsihotikom[72]. Kratkotrajna primjena hormonske nadomjesne terapije ispitivana je i kod premenopauzalnih žena i potvrđena je njena učinkovitost kao pomoćne terapije u modeliranju kognitivnih funkcija kod žena koje boluju od kronične shizofrenije[73]. Razumijevanje metaforičkog govora u grupi tretiranoj antipsihotikom i 17β-estradiolom pokazalo je značajno poboljšanje u odnosu na placebo grupu koja je liječena samo terapijom antipsihotikom[74]. U

randomiziranoj, dvostrukoj slijepoj studiji sa 102 žene oboljele od shizofrenije postignuto je značajno reduciranje pozitivnih simptoma i općenite psihopatologije tijekom 28 dana pokusnog perioda s 100 mikrograma transdermalnog estradiola u usporedbi sa ženama koje su bile samo na terapiji antipsihotikom[75]. Također, poboljšanje pozitivnih simptoma kod primjene 200 mikrograma estradiola više je nego kod primjene 100 mikrograma ili u kontrolnoj skupini bez hormonske terapije[76]. Poboljšanje negativnih, pozitivnih i općih simptoma i funkcioniranja kod pacijentica u postmenopauzi postignuto je s dodatnom terapijom raloksifenom, selektivnim modulatorom estrogenskih receptora[77]. Terapijska primjena selektivnih inhibitora estrogenskih receptora se sve više istražuje zbog selektivnog djelovanja na određene receptore, što znači i manje nuspojava, posebice na maternicu i tkivo dojki, te feminizaciju kod muškaraca[77,78]. Raloksifen pokazuje potencijal i kod poboljšanja kognitivnih simptoma olakšavajući neuralnu aktivnost u regiji mozga osjetljivoj na stimulaciju estrogenskog receptora i može nadoknaditi nedostatnu frontalno – striatalnu aktivnost tijekom učenja[79,80]. Dokazana je i povećana neuralna aktivnost u dijelovima mozga koji omogućuju prepoznavanje i razumijevanje emocija lica, koje je često otežano u shizofreniji[81,82]. Objavljen je i prikaz reprezentativnih slučajeva izabrani iz velikih, dvostruko slijepih, randomiziranih studija koje su istraživale dopunsko liječenje hormonskom modulacijom estradiolom, raloksifenom i tamoksifenom. Terapija estradiolom je smanjila psihotične simptome kod predmenopauzalne pacijentice, raloksifen je poboljšao kognitivno funkcioniranje kod postmenopauzalne pacijentice, dok je tamoksifen ublažio manične simptome u teškom obliku shizoafektivnog poremećaja[83]. Tamoksifenu i njegovim metabolitima pripisuje se i izravno inhibitorno djelovanje na dopaminski transporter neovisno o estrogenskom receptoru[84]. Potrebne su opsežnije i dugoročnije studije kako bi se potvrdio potencijal hormona u poboljšanju pažnje, pamćenja, učenja i općih psihotičnih simptoma, te iskoristio u terapiji pacijenata koje boluju od shizofrenije.

3.3. HIPERPROLAKTINEMIJA KAO NUSPOJAVA ANTIPSIHOTIKA

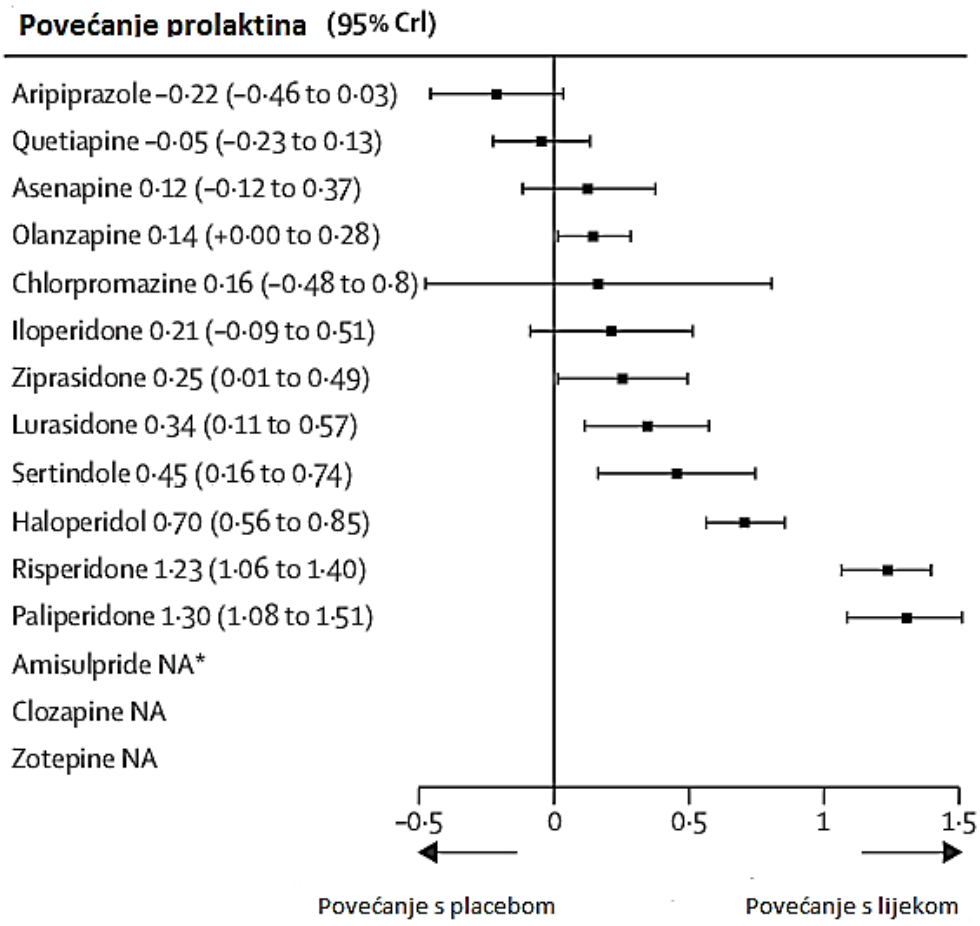
3.3.1. Mehanizam nastanka hiperprolaktinemije kod liječenja antipsihoticima

Sekrecija prolaktina je regulirana inhibitornim i stimulatornim signalima hormona hipotalamusa preko osi hipotalamus – hipofiza u mozgu (Slika 4). Razine prolaktina određene su razinama dopamina preko D2 receptora smještenih u adenohipofizi. Dopamin regulira prolaktin podražavajući laktotropne stanice adenohipofize toničnim supresijskim signalom i reducira produkciju prolaktina. Kako je inhibirajući utjecaj dopamina glavni fiziološki mehanizam koji kontrolira razine prolaktina, bilo koji proces koji prekida produkciju ili oslobađanje dopamina može izazvati hiperprolaktinemiju. Proturavnotežu inhibitornoj funkciji dopamina pruža serotonin, neurotransmitor koji otpušta moždano deblo, a regulira tireotropin – oslobađajući hormon produciran u hipotalamusu (TRH). TRH djeluje kao stimulatorni signal za povećano oslobađanje prolaktina. Ravnoteža između inhibicije i stimulacije određuje normalne razine prolaktina. Svi antipsihotici su antagonisti D2 receptora i njihov farmakološki učinak je zasnovan na reduciranju pozitivnih simptoma antagonizmom D2 receptora kroz dopaminergičke neuralne puteve, posebice u mezolimbičkom sustavu. Isto tako, antipsihotici, posebice tipični, blokiraju dopaminske receptore u mezokortikalnim, nigrostrijatalnim i tuberoinfundibularnim neuralnim putevima, koji su povezani s negativnim simptomima, ekstrapiramidnim nuspojavama i povišenjem razine prolaktina[85]. Psihofarmakološki mehanizam povišenja razine prolaktina nastaje kada antipsihotik inhibira dopaminski receptor kroz tuberoinfundibularni neuronalni put[86].

3.3.2. Potencijal antipsihotika za izazivanje hiperprolaktinemije

U istraživanju prevalencije i težine hiperprolaktinemije kod pacijenata sa shizofrenijom i vezanim psihičkim poremećajima liječenima antipsihoticima potvrđena je povezanost neuroleptika i hiperprolaktinemije, kao i važne razlike između generacija antipsihotika[86]. Dakako, podjela je površna jer i neki iz skupine atipičnih imaju potencijal povišenja razine prolaktina, primjerice risperidon, paliperidon i amisulpirid. Kao lijekovi kod kojih je dokazana sposobnost uzrokovanja hiperprolaktinemije navode se tipični antipsihotici haloperidol i klorpromazin, te atipični risperidon, paliperidon i amisulpirid[87,88]. Svi antipsihotici imaju barem prolazan hiperprolaktinemičan učinak. Tipični antipsihotici djeluju na sve neuralne puteve, dok su atipični nešto selektivniji u antagonizmu dopaminskih i serotoninskih receptora[89]. Izazivanja hiperprolaktinemije pripisuje se i afinitetu prema receptoru, antipsihotici s manjim afinitetom za D2 receptore brže disociraju s receptora i tako uzrokuju manji porast prolaktina u plazmi. Iznimke su amisulpirid i haloperidol koji brzo disociraju s receptora, a ipak uzrokuju povišenje razine prolaktina[90]. Nadalje, smanjena mogućnost prelaska krvno-moždane barijere uzrokuje više doze lijeka u području hipofize, i veću zauzetost dopaminskih receptora pri terapijskim dozama te povišenje razine prolaktina. Primjer predstavljaju amisulpirid i risperidon koji slabije prolaze krvno-moždanu barijeru i uzrokuju povišenje razine prolaktina[90]. U opsežnoj meta analizi koja je ispitivala učinkovitost i podnošljivost 15 antipsihotika prikupljeni su i podaci o povišenju razine prolaktina, te su rezultati grafički prikazani (Slika 5)[10]. Razvojem genetike utvrđeni su i polimorfizmi gena koji imaju ulogu u većoj podložnosti pojedinaca za razvoj hiperprolaktinemije[91]. Aripiprazol, iako ima visoki afinitet za receptor i sporo disocira, potvrđeno neovisno o dozi najmanje povisuje razine prolaktina[92]. Njegov mehanizam djelovanja kao parcijalnog agonista ovisi o lokaciji sustava drugog glasnika udruženog s receptorom na koji se veže. Parcijalni agonizam

D2 receptora u adenohipofizi određuje svojstvo supresije prolaktina. Uz to, aripiprazol je agonist 5HT1 i antagonista 5HT2A receptora što pridonosi neutralnom učinku na prolaktin[93]. Potvrđeno kako je aripiprazol lijek izbora kod potrebe za promjenom terapije zbog hiperprolaktinemije, uz mogućnost dodavanja aripiprazola u terapiju kako bi se normalizirala razina prolaktina[93-97].



Slika 5: Grafički prikaz meta analize s povišenjem razine prolaktina s antipsihotikom[10]

Mogućnost povišenja razine prolaktina osim o generaciji i vrsti antipsihotika, ovisi i o dozi, dužini primjene, drugim lijekovima u terapiji, te o dobi i spolu pacijenta. Incidencija je viša kod žena, posebice reproduktivne dobi, zbog dodatnog učinka estrogena na stimulaciju izlučivanja prolaktina[97-99].

3.3.3. Spolne razlike u antipsihoticima izazvanoj hiperprolaktinemiji

Fiziološki normalne razine prolaktina kod žena su veće nego kod muškaraca. Prevalencija hiperprolaktinemije je najveća kod žena na terapiji risperidonom i amisulpiridom i iznosi oko 80-90%. U preglednoj studiji je potvrđena nagla i perzistentna hiperprolaktinemija kod terapija haloperidolom i risperidonom, i njena prevalencija je veća kod žena[98]. U studiji prevalencije na 402 pacijenta liječena risperidonom uočena je pojavnost hiperprolaktinemije od 88% kod žena u odnosu na 47,6% kod muškaraca[100]. Podaci govore da su muškarci nešto podložniji nastanku osteoporoze i osteopenije kao posljedice hiperprolaktinemije izazvane liječenjem antipsihoticima[101]. Posebnu pažnju treba posvetiti postmenopauzalnim ženama zbog aditivnih učinaka na smanjenje koštane mase, gubitak zaštitnih utjecaja estrogena, potreba većih doza antipsihotika, time veća podložnost hiperprolaktinemiji i veći rizik osteoporoze te fraktura[102].

3.3.4. Liječenje hiperprolaktinemije kao nuspojave antipsihotika[103]

Prvi izbor za većinu pacijenata sa simptomatskom hiperprolaktinemijom je promjena terapije u antipsihotik koji ima mali utjecaj na razinu prolaktina, primjerice aripiprazol, aseapin, klozapin, olanzapin, kvetiapin ili ziprasidon. Alternativa je dodavanje aripiprazola u terapiju, za koji je potvrđeno poboljšanje simptoma i smanjenje hiperprolaktinemije. Efekt dodavanja aripiprazola je ovisan o dozi, preporučuje se tri do šest miligrama na dan. Veće doze nisu potrebne. Kod promjene terapije simptomi se sporo povlače i njihova težina ne prati uvijek promjene u razini prolaktina. Kod uspješnog dodavanja aripiprazola u terapiju, treba razmotriti mogućnost postepenog smanjenja doze antipsihotika koji je uzrokovao povećanje prolaktina, uz cilj održavanja pacijenta na aripiprazolu kao jedinoj terapiji. Dugoročna

primjena kombinirane terapije je prihvatljiva samo kad je nužna. Za pacijente koji moraju ostati na terapiji antipsihotikom koji je uzrokovao nuspojavu ili ne reagiraju na aripiprazol uvode se agonisti dopamina. Amantadin, bergolin i bromokriptin se koriste u tu svrhu, ali svi mogu potencijalno pogoršati simptome psihoze[103]. Pozitivni rezultati smanjenja razine prolaktina i simptoma hiperprolaktinemije su dobiveni i uključivanjem metformina u terapiju. Međutim ove studije imaju male do umjerne dokaze i potrebno je provesti randomiziranu kliničku studiju kako bi se potvrdili pozitivni rezultati[104].

3.3.5. Posljedice hiperprolaktinemije kao nuspojave antipsihotika

Hiperprolaktinemija je ponekad asimptomatska, ali s višom razina prolaktina pacijenti imaju teže kliničke manifestacije. Simptomi hiperprolaktinemije su prolaktinom uzrokovan hipogonadizam zbog poremećaja funkcije osi hipotalamus – hipofiza, a drugi su zbog izravne učinke na ciljna tkiva. Prema tome, pacijenti mogu patiti od seksualne disfunkcije, neplodnosti, amenoreje, ginekomastije ili galaktoreje. Podaci ukazuju na to da su ovi simptomi česti, ali pacijenti ih ne spominju spontano i liječnici podcjenjuju njihovu učestalost[105,106]. Dugoročno, hipogonadizam uzrokuje i prerani gubitka koštane mase kod muškaraca i žena[103-108]. Zbog toga se preporučuje obaviti denzitometriju kod pacijenata starijih od 50 godina, amenoreje koja traje duže od šest mjeseci i rane menopauze, kako bi se izbjegle frakture[109]. Povećan rizik karcinoma dojke kod pacijentica koje su dugoročno na terapiji antipsihotikom i uloga prolaktina u nastanku karcinoma dojke se već dugo vremena istražuju i dovode u vezu, ali tek je nedavno nekoliko kohortnih studija potvrdilo povećan rizik, no sveukupni rezultati su još uvijek nejasni i nedovoljno istraženi[90,103, 105, 106, 108-113].
Svejedno, kod žena s povećanim rizikom i nasljednim faktorima za karcinom dojke treba izbjegavati primjenu antipsihotika koji podižu razine prolaktina[111]. Isto tako, nije

preporučljivo uskraćivati neophodnu terapiju antipsihotikom zbog povećanog rizika karcinoma[113].

4. RASPRAVA

4.1. SPECIFIČNOSTI LIJEČENJA ANTIPSIHOTICIMA ŽENA REPRODUKTIVNE DOBI

4.1.1. Antipsihotici u adolescenciji

Shizofrenija često započinje u adolescenciji, a trenutne i važeće smjernice se temelje na studijama provedenim u odrasloj populaciji koja boluje od psihoza. U preglednoj studiji nema dovoljno dokaza koji bi dali prednost atipičnim antipsihoticima pred tipičnim u adolescenciji. No, atipični antipsihotici bi mogli biti prihvatljiviji zbog manje incidencije nuspojava koje se manifestiraju kod kratkoročnog uzimanja lijeka. Nema mnogo dostupnih dokaza o superiornosti jednog atipičnog antipsihotika pred drugima, jedino se razlikuju po profilu nuspojava. Olanzapin, risperidon i klozapin se često povezuju s povećanjem tjelesne težine. Za sada aripiprazol nije povezan s povišenjem razine prolaktina niti dislipidemijom[114]. Također, treba razmisliti o depot oblicima, koji su prilagođeniji aktivnom životu i povezani s većim stupnjem adherencije. Potrebne su studije koje bi uključile i adolescente kao ciljanu populaciju. Isto tako, potrebno je postaviti pitanje dugoročne terapije antipsihoticima. Bolesnice kojima je shizofrenija dijagnosticirana u adolescenciji će najvjerojatnije primati terapiju dugi niz godina. Posljedice dugoročnog liječenja antipsihoticima od rane dobi nisu poznate. Antipsihotici djeluju direktno ili indirektno, a nuspojave mogu utjecati na gotovo sve sustave u tijelu.

4.1.2. Poremećaji menstrualnog ciklusa

Poremećaji menstrualnog ciklusa česta su pojava u shizofreniji. Problemi i poremećaji menstrualnog ciklusa opisani su i prije nego što su otkriveni antipsihotici[115]. Nije uvijek posve jasno jesu li poremećaji menstrualnog ciklusa u shizofreniji posljedica antipsihotikom uzrokovanog povišenja prolaktina ili rezultat same bolesti. Poremećaji menstrualnog ciklusa najčešće uključuju izostanak ovulacije, amenoreju i oligomenoreju, koje mogu predstavljati stres ženama, te dovode do neplodnosti, smanjenja libida i time utječu na kvalitetu života. Bitno je spomenuti i adherenciju prema propisanoj terapiji, koja se smanjuje pojavom nuspojava, poglavito onih koji utječu na reproduktivni sustav. Poremećaji menstrualnog ciklusa obično prestaju s korekcijom razine prolaktina[89].

4.1.3. Liječenje antipsihoticima u trudnoći

Psihijatrijska bolest tijekom trudnoće je rizičan faktor za kongenitalne malformacije i perinatalni mortalitet. Afektivna bolest povećava rizik za prerani porođaj. Također, prerani porođaj je povezan s depresijom, bipolarnom bolesti i shizofreničnim spektrom poremećaja. U odnosu na ostatak populacije u shizofreniji je povećan rizik od mrtvorođene djece, smrti novorođenčeta, preranog porođaja, male porođajne težine i male težine u odnosu na dob djece žena koje su oboljele od shizofrenije. Naravno, ako se u obzir uzmu faktori poput pušenja i karakteristike žene koja je oboljela od psihijatrijske bolesti, statistički je rizik znatno manji[116]. Lijekovi uzrokuju mali udio malformacija, približno pet posto svih poremećaja ukupno. Potencijalni rizici lijekova uključuju ozbiljne malformacije zbog izloženosti lijeku u prvom tromjesečju, neonatalnu toksičnost kod izlaganja u trećem tromjesečju te dugoročne neurobihevioralne učinke koji povećavaju rizik za probleme sa psihičkim zdravljem u

odraslom životu[103]. Sigurnost psihotropnih lijekova u trudnoći ne može se jasno utvrditi jer klinička ispitivanja na trudnicama nisu etički dopustiva. Individualne odluke o primjeni psihotropnih lijekova u trudnoći temelje se na studijama iz baza podataka, prospektivnih podataka o teratogenosti i objavljenim prikazima slučaja te imaju mnogobrojna ograničenja. U najgorim slučajevima nema uopće podataka na ljudima, već samo podaci iz ranijih faza pretkliničkih ispitivanja na životinjama. U ranim izvješćima i prijavama nuspojava moguće da rezultati pretkliničkih istraživanja ne budu potvrđeni. I najviše što se može napraviti je procijeniti rizik i dobrobit povezan s nastavkom ili prekidom terapije. Čak i kod lijekova koji su u raširenoj primjeni ne postoji dovoljno podataka o dugoročnom ishodu. Pacijentičino stajalište o rizicima i dobrobitima je od mjerodavne važnosti.

Preporuke kod donošenja odluke o terapiji kod trudnice trebaju uključiti sljedeće: ženinu mogućnost da se nosi s neliječenom bolesti ili graničnim simptomima, potencijalni utjecaj neliječene mentalne bolesti na fetus ili novorođenče, rizik naglog prekida terapije, ozbiljnost prijašnjih epizoda bolesti, odgovor na terapiju i ženinu sklonost bolesti, ostale rizike za fetalne malformacije koje su neovisne o terapiji, štetnost terapije u trudnoći i poslije rođenja, uključujući i mogućnost predoziranja, te mogućnost da prekid terapije lijekom poznatog teratogenog rizika nakon potvrđene trudnoće neće nužno smanjiti teratogeni rizik[103]. Temeljne preporuke kod svih žena reproduktivne dobi uključuju: razgovor o mogućnosti trudnoće zbog toga što približno polovica trudnoća nije planirano, te izbjegavanja teratogenih lijekova (posebice valproata i karbamazepina), a ako se ti lijekovi propišu žena treba biti potpuno informirana i svjesna njihovog teratogenog potencijala iako ne planira trudnoću[103].

Ako je mentalna bolest dijagnosticirana u trudnoći bilo bi dobro izbjegavati sve lijekove u prvom tromjesečju, osim ako dobrobit nadjačava rizik. Ako to nije moguće ili prikladno, primijeniti poznati lijek s najmanje rizika u najmanjoj djelotvornoj dozi[103].

Kod žena na terapiji koje planiraju trudnoću treba uzeti u obzir mogućnost prekida terapije ako je žena dobro i niskog rizika od relapsa. Prekid terapije kod žena s teškom mentalnom bolesti i visokim rizikom relapsa se ne preporučuje, ali treba razmotriti mogućnost promjene terapije na lijek manjeg rizika, uz mogućnost povećanog rizika za relaps[103].

U neplaniranim trudnoćama kod žena na terapiji antipsihotikom zbog teške mentalne bolesti ne preporuča se prekid terapije, jer može više štetiti majci i djetetu od nastavka djelotvorne terapije. Preporučuje se razmotriti nastavak postojeće djelotvorne terapije, bez promjene lijeka kako bi se minimizirao broj lijekova kojima je fetus izložen[103]. Kod svih trudnoća uz psihotropne lijekove bilo bi dobro roditelje maksimalno uključiti u donošenje odluka, koristiti najmanju djelotvornu dozu, korisiti lijek s najmanjim poznatim rizikom za majku i fetus, propisati što manji broj lijekova istodobno i sveukupno, prilagoditi dozu kako se mijenja odgovor na terapiju tijekom trudnoće (povećanje doze je često potrebno u trećem tromjesečju kada se volumen krvi poveća za približno 30%), ako je dostupno bilo bi dobro pratiti koncentraciju lijeka u krvi i biti svjestan promjene kapaciteta jetrenih enzima u trudnoći. Isto tako, kad je moguće uputiti pacijenticu u specijalizirane perinatalne odjele, osigurati adekvatno praćenje fetusa, informirati opstetrički tim o upotrebi psihotropnih lijekova i mogućim komplikacijama, te komplikacija pri porodu zbog specifičnog utjecaja lijeka, pratiti simptome ustezanja kod novorođenčeta,te dokumentirati odluke i tijek trudnoće[103, 117].

Tablica 3: Smjernice za terapiju psihoze u trudnoći[103]

Pacijenti s poviješću psihoza koji su na terapiji antipsihotikom trebali bi planiranje trudnoću najaviti liječniku što ranije.
Hiperprolaktinemija inducirana lijekovima može spriječiti trudnoću. U tom slučaju treba razmotriti promjenu antipsihotika.
Pacijentice koje su doživjele više relapsa najbolje je održavati na antipsihotiku tijekom i

poslije trudnoće. To bi moglo minimizirati fetalno izloženost izbjegavanjem potrebe za višim dozama ili višestrukom terapijom zbog relapsa.

Najviše je iskustva s klorpromazinom, trifluroperazinom, haloperidolom, olanzapinom, kvetiapinom i klozapinom. Ali ako se pacijent uspješno liječi drugim lijekom nije poželjno niti mudro mijenjati terapiju.

NICE smjernice preporučuju izbjegavanje depo preparata i antikolinergika u trudnoći.

Nekoliko važnijih preporuka predlaže ukidanje lijeka pet do deset dana prije očekivanog poroda kako bi se smanjila mogućnost učinka na dijete. No to može majku i dijete izložiti riziku koji se mora pažljivo razmotriti. Simptomi ustezanja se mogu pojaviti i kod novorođenčeta, a karakterizirani su plakanjem, uznemirenošću i pojačanim sisanjem, te su prisutni kod svih lijekova iz ove skupine. Porod bi trebalo obaviti u ustanovi koja nije udaljena od jedinice pedijatrijske intenzivne njege, a ponekad se koristi miješana prehrana, odnosno kombinacija dojenja i bočice kako bi se smanjili simptomi ustezanja.

Rizici neliječene psihoze su štetne posljedice na majku zbog nedostatka brige za sebe i nedostatka zdrave prosudbe, majčinske brige i impulzivnih odluka, te štetne posljedice za fetus ili novorođenče zbog zapostavljanja i čedomorstva. Životne navike imaju snažan utjecaj na ishod trudnoće. Pušenje, loša prehrana i alkohol tijekom trudnoće imaju negativne i neželjene posljedice za fetus[118].

4.1.4. Liječenje antipsihoticima i dojenje

Zbog nedovoljnih dokaza te malog broja podataka i studija kod žena na terapiji antipsihotikom dojenje se ne preporučuje. U meta analizi koja je uključila prospektivne studije i prikaze slučajeva kvetiapin i olanzapin su klasificirani kao prihvatljivi u dojenju. Uz

klorpromazin, haloperidol, risperidon i zuklopentiksol navodi se potreba za nadzorom i praćenjem, dok za ostale lijekove iz ove skupine dojenje nije preporučljivo[119]. Potrebno je procijeniti dobrobit interakcije majke s djetetom za vrijeme dojenja u odnosu na potencijalnu štetu zbog lijeka. Također, stabilnost i kontrola bolesti kod majke je najveći prioritet, i nije preporučljivo prekidati terapiju zbog dojenja[117].

4.2. PRAĆENJE HIPERPROLAKTINEMIJE KOD LIJEČENJA ANTIPSIHOTICIMA

Dopamin inhibira oslobađanje prolaktina, tako da se kod svih antagonista dopamina može očekivati povećanje razine prolaktina. Svi antipsihotici uzrokuju promjene u koncentraciji prolaktina, no neki u terapijskim dozama ne povećavaju prolaktin iznad granica normale[120]. Kao sigurni antipsihotici navode se aseapin, klozapin, olanzapin, kvetiapin, lurasidon, aripiprazol i ziprasidon, iako je i s ovim lijekovima ponekad dokumentirana hiperprolaktinemija[103]. Stupanj povećanja prolaktina je povezan s dozom, i zauzetost D2 receptora koja korelira s terapijskim učinkom je bliska onoj kod koje raste prolaktin. Hiperprolaktinemija se često doima kao asimptomatska jer pacijenti ne prijavljuju probleme spontano, ali je povezana s brojnim neželjenim učincima[105]. Razine prolaktina bi bilo dobro izmjeriti kod svih pacijenta kod kojih se počinje terapija antipsihotikom koji je povezan sa značajnim povišenjem razine prolaktina kako bi se promjene mogle usporediti i pratiti. Kroz tri mjeseca terapije sve pacijente bi trebalo pitati jesu li zamijetili simptome povezane s povišenjem prolaktina, kao što su seksualna disfunkcija, amenoreja i slično[103]. Ako postoji sumnja na hiperprolaktinemiju potrebno je ponovno izmjeriti razine prolaktina. Kod pacijenata koji imaju simptome i povišenu razinu prolaktina treba razmotriti mogućnost

promjene lijeka u terapiji. Kod asimptomatskog povišenja prolaktina rezultate bi bilo dobro komunicirati s pacijentom i dogovoriti daljnje praćenje ili promjenu terapije[103].

Uzorke krvi kod mjerenja koncentracije prolaktina treba uzeti barem jedan sat nakon jedenja ili hodanja, bilo bi dobro minimizirati stres zbog vađenja krvi jer stres povećava razine prolaktin. Također kod jako visokih koncentracija potrebno je isključiti mogućnost prolaktinoma, tumora hipofize koji luči prolaktin. Povišene razine prolaktina treba uključiti u sistemski pregled pacijenta i odluku donijeti s obzirom na simptome i dugoročni rizik[103, 120].

Lijekove za koje je dokazano da povećavaju prolaktin treba izbjegavati kod pacijenata ispod 25 godina jer još nisu dosegli maksimalnu koštanu masu, te kod pacijenata koji boluju od osteoporoze, ili imaju povijest hormonsko ovisnog tumora dojke[103]. Isto tako, dugotrajnu primjenu prolaktin rastućih antipsihotika bi bilo dobro izbjegavati kod mladih žena zbog potencijalnog povećanog rizika za karcinom dojke i smanjenje koštane mase[103].

4.3. LIJEČENJE ANTIPSIHOTICIMA U MENOPAUZI

Pad razine estrogena u menopauzi može rezultirati pojačanim rizikom za relaps, lošijim kliničkim ishodom i potrebom za većom dozom antipsihotika. Potvrđeno je da hormonska nadomjesna terapija može poboljšati psihotične, afektivne i kognitivne simptome. Vazomotorni, urogenitalni i simptomi povezani sa spavanjem su također smanjeni. Ovisno o dobi žene i rizičnim faktorima za nuspojave antipsihotika, rizik karcinoma dojke i kardiovaskularni simptomi mogu biti povišeni. Vrsta i doza antipsihotika bi trebali biti prilagođeni pri ulasku u menopauzu, kao i put administracije[121]. U prospektivnoj studiji u vrijeme provedeno u menopauzi je značajno negativno povezano s odgovorom na terapiju antipsihotikom što navodi na opadanje odgovora na antipsihotike poslije menopauze, što se može povezati s utjecajem estrogena[122]. Isto tako, tretman antipsihoticima je dugotrajan,

najčešće doživotan i većina pacijentica provede velik dio života u menopauzi. Pacijenti koji su adherentni i uzimaju redovno terapiju imaju bolji dugoročni ishod i kvalitetu života[123]. Pacijenticama u menopauzi nužno je prilagoditi njihovu terapiju kako bi se postigao najbolji mogući ishod terapije i smanjili terapijski problemi. Treba razmotriti i mogućnost uvođenja nadomjesne hormonske terapije ili terapiju selektivnim modulatorima estrogenskih receptora[103].

5. ZAKLJUČAK

Shizofrenija je neuropsihijatrijski poremećaj kod kojeg su dokumentirane robusne razlike između spolova u brojnim aspektima bolesti, uključujući dob nastupa bolesti, težinu simptoma i tijek bolesti, odgovor na liječenje antipsihoticima, te prilagođenost i podnošenje bolesti. Razlike se pripisuju spolnim hormonima gdje glavnu ulogu kod žena ima estrogen. Proteklih godina estrogen se istražuje u vidu razumijevanja potencijalnih protektivnih učinaka ovisnih o spolu u shizofreniji. Razina tih istraživanja ide od zamršenih molekularnih interakcija u velikim neurotransmiterskim sustavima u mozgu, posebice onih uključenih u patofiziologiju shizofrenija, do pretkliničkih modela bolesti koji pokazuju potencijal estradiola za povećanje kognitivnih sposobnosti i memorije, te smanjenja deficita koji nastaju kao posljedica pozitivnih, negativnih i kognitivnih simptoma shizofrenije. Kliničke studije su pokazale obećavajući izglede kod korištenja estradiola i selektivnih modulatora estrogenskih receptora kao pomoćne terapije antipsihoticima kod oba spola. Nadalje, 2005. godine objavljen je pregledni rad koji donosi preporuke za racionalnu spolno prilagođenu farmakoterapiju antipsihoticima[50]. Sveukupno, dosadašnja saznanja se odnose na neuronske uzročnike afekta u psihozama, te je potrebno naglasiti važnost uključivanja spola u studije i istraživanja, te uzimanje hormonalnog statusa žene u obzir, posebice kada se istražuje doživljavanje emocija. Istraživanja hormonalnih učinaka na razini mozga nisu jednostavna, ali su od velikog značaja. Upotreba estrogena otvara nove mogućnosti za žene, ali i muškarce u tretmanima teških psihičkih bolesti kao što je shizofrenija. S daljnjim pretkliničkim i kliničkim istraživanjima polaže se nada da će se obećavajuće polje hormonske modulacije nastaviti razvijati do razine pravog terapijskog potencijala i svakodnevne rutinske primjene. Za to je potrebno sakupiti kliničke podatke kod pacijenta koji su na terapiji antipsihotikom i raklosifenom za osteoporozu, ili tamoksifenom za karcinom dojke, te pacijentica na hormonskoj nadomjesnoj

terapiji i oralnim kontraceptivima. Iako se promjene u produkciji hormona događaju u višestrukim stadijima ženskog života i smatra ih se prekompleksnima da bi se uključivale u kliničke studije, treba ih osvijestiti na svim razinama kao događaje koje treba uzeti u obzir i pažljivo razmotriti. Fokus bi trebao biti na dokumentiranju i prikupljanju podataka kod liječenja žena antipsihoticima kako bi se podaci mogli analizirati i pomoći u detektiranju najučinkovitijih antipsihotika za liječenje žena i optimalnih doza. Dodatno, potrebno je provesti prospektivne studije koje će se baviti isključivo prilagođavanjem terapije psihofarmacima kod žena u trudnoći, dojenju i menopauzi[124]. Pri procjeni simptoma i dijagnosticiranju ženskih pacijenata treba uzeti u obzir i hormonalni status. Treba razmotriti i mogućnost ciklički moduliranog doziranja antipsihotika i opreznu titraciju tijekom trudnoće, poslije porođaja i u menopauzi.

Shizofrenija generira značajne troškove zdravstvenom sustavu, a incidencija neurodegenerativnih bolesti je sve veća sa starenjem populacije, što ukazuje na socijalnu i financijsku važnost istraživanja učinaka estrogenskih lijekova i sveopćeg napretka u liječenju i ishodu terapije.

Nuspojave antipsihotika, kao što je hiperprolaktinemija, utječu na pacijentov zdravstveni status, njihovu suradljivost, adherenciju prema terapiji i opće stanje. Boljim informiranjem o ovim stanjima te njihovim značenjem i implementacijom u zdravstvenu praksu dijagnosticiranje i liječenje pacijenata bit će prilagođenije i uspješnije. Premda su izbor lijeka, njegova učinkovitost i nuspojave važni za suradljivost u liječenju, to nisu vodeći faktori koji utječu na suradljivost. Prednjače psihološki faktori, od kojih se terapijski odnos pokazao najboljim prediktorom suradljivosti, zatim slijede uvid i vjerovanja o bolesti i liječenju, a nakon njih drugi faktori poput nuspojava lijeka[125]. Kod pacijenata na antipsihoticima potrebno je promovirati zdraviji način života, s naglaskom na aktivnost i tjelovježbu, zdravu prehranu

bogatu kalcijem i apstinenciju od sredstava ovisnosti kako bi se smanjili negativni i rizični utjecaji hiperprolaktinemija uzrokovane antipsihoticima na koštanu masu i rizik osteoporoze. Moderna medicina bi trebala biti, osim zasnovana na dokazima i spolno difrerencirana. Specifičnosti primjene antipsihotika u žena i spolne razlike u liječenju, nuspojave i štetne događaje kod terapije antipsihoticima potrebno je poznavati, prepoznati i pravovremeno prilagoditi terapiju kako bi pacijenti postigli terapijski cilj. Ljekarnici kao poveznica između bolesnika, lijeka i liječnika, potencijalno mogu doprinijeti lakšem identificiranju problema i razloga neuspješne terapije u svakodnevnom radu s bolesnicima, pravovremenim upućivanjem specijalistu, te time sveukupno boljem ishodu liječenja kao i u individualizaciji terapije. Prisutna je potreba za većim sudjelovanjem ljekarnika u skrbi za bolesnike na terapiji lijekovima za mentalno zdravlje.

6. LITERATURA

1. Byne W. Gender and the Nervous System – Introduction. U: Legato MJ. Principles of Gender-Specific Medicin. Elsevier, 2010; 74.
2. Leung A, Chue P. Sex differences in schizophrenia: a review of the literature. Acta Psychiatr Scand Suppl 2000; 4013- 38.
3. McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: The distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. BMC Med 2004; 2: 13.
4. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. PLoS Med 2005; 2: 141.
5. Francetić I, sur. Farmakoterapijski priručnik. Medicinska naklada; 2010: 571-585.
6. Mihaljević-Peleš A, Šagud M. Terapijske smjernice za liječenje shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja. U: Francetić I., Vitezić D. Klinička farmakologija. Medicinska naklada; 2014, 450-455.
7. Miyamoto S, Merrill DB, Lieberman JA, Fleischacker WW, Marder SR. Antipsychotic Drugs. U: Tasman A, Kay J, Lieberman JA, First MB, Maj M. Psychiatry, Third Edition. Wiley, 2008; 2161-2201.
8. Patel JK, Pinals DA, Breier A. Schizophrenia and other psychosis. U: Tasman A, Kay J, Leiberman J. Psychiatry. Wiley; 2008, 1201–1282.
9. Fischer-Barnicol D, Lanquillon S, Haen E, Zöfel P, Koch HJ, Dose M, Klein HE. Typical and Atypical Antipsychotics – The Misleading Dichotomy. Neuropsychobiology 2008; 57: 80–87.
10. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM.

Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 2013; 382: 951-62.

11. Tandon R, Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia: An Overview. J Clin Psychiatry 2011; 72: 4-8.
12. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet 2009; 373: 31-41.
13. Jindal RD, Keshavan MS. Classifying antipsychotic agents: need for new terminology. CNS Drugs 2008; 22: 1047–1059.
14. Grunder G, Hippius H, Carlsson A. The 'atypicality' of antipsychotics: a concept re-examined and re-defined. Nat Rev Drug Discov 2009; 8: 197–202.
15. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: a systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. Schizophr Bull. 2012; 38: 167–177.
16. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Tandon R, Belmaker RH, Gattaz WF, Lopez-Ibor JJ, Okasha A, Singh B, Stein DJ, Olie JP, Fleischhacker WW, Moeller HJ. Schizophrenia Research 2008; 100, 20–38.
17. Davis JM, Chen N. Old versus new: weighing the evidence between the first- and second-generation antipsychotics. European Psychiatry 2005; 20: 7-14.
18. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj. Medicinska naklada 2017; III: 437-438.
19. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Nozinan 25 mg filmom obložene tablete – Sažetak opisa svojstava lijeka. *Dostupno na:*

http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Nozinan-25-mg-filmom-oblozene-tablete/8479/. Pristupljeno 18.02.2017.

20. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Prazine 25 mg obložene tablete – Sažetak opisa svojstava lijeka. *Dostupno na: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Prazine-25-mg-oblozene-tablete/10485/. Pristupljeno 18.02.2017.*
21. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Moditen 1 mg obložene tablete – Sažetak opisa svojstava lijeka. *Dostupno na: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Moditen-1-mg-oblozene-tablete/13272/. Pristupljeno 18.02.2017.*
22. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Haldol 2 mg tablete – Sažetak opisa svojstava lijeka. *Dostupno na: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Haldol-2-mg-tablete/12576/. Pristupljeno 18.02.2017.*
23. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Xomolix 25 mg/ml otopina za injekciju – Sažetak opisa svojstava lijeka. *Dostupno na http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Xomolix-25-mgml-otopina-za-injekciju/11922/. Pristupljeno 18.02.2017.*
24. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Zeldox 20 mg kapsule – Sažetak opisa svojstava lijeka. *Dostupno na: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Zeldox-20-mg-kapsule/5794/. Pristupljeno 18.02.2017.*
25. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Serdolect 4 mg filmom obložene tablete – Sažetak opisa svojstava lijeka. *Dostupno na: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Serdolect-4-mg-filmom-oblozene-tablete/7924/. Pristupljeno 19.02.2017.*

26. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Clopixol 10 mg filmom obložene tablete – Sažetak opisa svojstava lijeka. *Dostupno na: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Clopixol-10-mg-filmom-oblozene-tablete/12274/. Pristupljeno 19.02.2017.*

27. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Clozapine Remedica 25 mg tablete – Sažetak opisa svojstava lijeka. *Dostupno na: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Clozapine-Remedica-25-mg-tablete/9355/. Pristupljeno 19.02.2017.*

28. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Olandix 5 mg raspadljive tablete za usta – Sažetak opisa svojstava lijeka. *Dostupno na: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Olandix-5-mg-raspadljive-tablete-za-usta/11503/. Pristupljeno 19.02.2017.*

29. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Kventiax 100 mg filmom obložene tablete – Sažetak opisa svojstava lijeka. *Dostupno na: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Kventiax-100-mg-filmom-oblozene-tablete/9207/. Pristupljeno 19.02.2017.*

30. Europska agencija za lijekove (EMA): Sycrest 5 mg sublingvalne tablete – Sažetak opisa svojstava lijeka. *Dostupno na http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001177/human_med_001379.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Pristupljeno 19.02.2017.*

31. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Eglonyl 50 mg tvrde kapsule – Sažetak opisa svojstava lijeka. *Dostupno na: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Eglonyl-50-mg-tvrde-kapsule/12078/. Pristupljeno 19.02.2017.*

32. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Solian 200 mg tablete – Sažetak opisa svojstava lijeka. *Dostupno na: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Solian-200-mg-tablete/9232/. Pristupljeno 19.02.2017.*

33. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Litijev karbonat Jadran 300 mg tablete – Sažetak opisa svojstava lijeka. *Dostupno na: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Litijev-karbonat-Jadran-300-mg-tablete-/8701/. Pristupljeno 19.02.2017.*

34. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Risperidon Pliva 1 mg filmom obložene tablete – Sažetak opisa svojstava lijeka. *Dostupno na: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Risperidon-Pliva-1-mg-filmom-oblozene-tablete/11435/. Pristupljeno 19.02.2017.*

35. Europska agencija za lijekove (EMA): Invega 1,5 mg tablete s produljenim oslobađanjem – Sažetak opisa svojstava lijeka. *Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000746/human_med_000848.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Pristupljeno 19.02.2017.*

36. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Aripiprazol Pliva 10 mg tablete – Sažetak opisa svojstava lijeka. *Dostupno na: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Aripiprazol-Pliva-10-mg-tablete/11380/. Pristupljeno 19.02.2017.*

37. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. BMJ 2000; 321: 1371.

38. Araujo AN, Sena EP, Oliveira IR, Juruena MF. Antipsychotic agents: efficacy and safety in schizophrenia. Drug, Healthcare and Patient Safety 2012; 4: 173-180.

39. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management, 2014. *Dostupno na: https://www.nice.org.uk/guidance/cg178. Pristupljeno 23.02.2017.*

40. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthoj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ, WFSBP Task force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. The World Journal of Biological Psychiatry 2013; 14: 2–44.

41. OU Human Physiology: Anatomy and Physiology of the Female Reproductive System. *Dostupno na: http://archive.cnx.org/contents/d4af489c-1473-45a2-ad71-9db44d79d355@1/ou-human-physiology-anatomy-and-physiology-of-the-female-reproductive-system#fig-ch28_02_05. Pristupljeno: 26.02.2017.*

42. The Reproductive System. U: Sherwood L. Human physilogy. From Cells to Systems (9th Edition). Cengage Learning; 2013: 715–772.

43. Reproduction and Development. U: Silverthorn DU. Human Physiology. An Integrated Approach (6th Edition). Pearson; 2012: 850-890.

44. Silberstein SD, Merriam GR. Physiology of the menstrual cycle. Cephalalgia 2000; 20: 148-54.

45. Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. Häfner H, an der Heiden W, Behrens S, Gattaz WF, Hambrecht M, Löffler W, Maurer K, Munk-Jørgensen P, Nowotny B, Riecher-Rössler A, Stein A. Schizophr Bull 1998; 24: 99-113.

46. Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J. Gender Differences in Schizophrenia and First-Episode Psychosis: A Comprehensive Literature Review. Schizophr Res Treatment 2012; 916198.

47. McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. BMC Med 2004; 2: 13.

48. Seeman MV. Gender Differences in Disorders that Present to Psychiatry. U: Legato MJ. Principles of Gender-Specific Medicin. Elsevier; 2010: 136-141.

49. Viveros MP, Mendrek A, Paus T, López-Rodríguez AB, Marco EM, Yehuda R, Cohen H, Lehrner A, Wagner EJ. A Comparative, Developmental, and Clinical Perspective of Neurobehavioral Sexual Dimorphisms. Front Neurosci 2012; 6: 84.

50. Seeman MV. Gender Differences in the Prescribing of Antipsychotic Drugs. Am J Psychiatry 2004; 161: 1324–1333.

51. Seeman MV. Gender Differences in Psychiatric Disorders with a Focus on Estrogen. U: Legato MJ. Principles of Gender-Specific Medicine. Elsevier; 2004: 137-144.

52. Häfner H. Gender Differences in Schizophrenia. U: Bergemann N, Riecher-Rössler. Estrogen Effects in Psychiatric Disorders. Springer; 2005: 53-94.

53. Häfner H, Riecher-Rössler A, An Der Heiden W, Maurer K, Fätkenheuer B, Löffler W. Generating and testing a causal explanation of the gender difference in age at first onset of schizophrenia. Psychol Med 1993; 23: 925-40.

54. Leung A, Chue P. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. Acta Psychiatr Scand Suppl 2000; 401: 3-38.

55. Lindamer LA, Lohr JB, Harris MJ, McAdams LA, Jeste DV. Gender-related clinical differences in older patients with schizophrenia. J Clin Psychiatry 1999; 60: 61-69.

56. Nopoulos P, Flaum M, Andreasen NC. Sex differences in brain morphology in schizophrenia. Am J Psychiatry 1997; 154: 1648-54.

57. Narr KL, Thompson PM, Sharma T, Moussai J, Blanton R, Anvar B, Edris A, Krupp R, Rayman J, Khaledy M, Toga AW. Three-dimensional mapping of temporo-limbic regions and the lateral ventricles in schizophrenia: gender effects. Biol Psychiatry 2001; 50: 84-97.

58. Resnick SM. Sex Differences in Regional Brain Structure and Function. U: Kaplan PW. Neurologic Disease in Women, Second Edition. Demos; 2005: 15-26.

59. Seeman MV. Interaction of sex, age, and neuroleptic dose. Compr Psychiatry 1983; 24: 125-8.

60. Seeman MV, Lang M. The role of estrogens in schizophrenia gender differences. Schizophrenia Bulletin 1990; 16: 185-193.

61. Uchida H., Kapur S. Aminergic Hypothesis for Schizophrenia. U: Stolerman IP, Price LH. Encyclopedia of Psychopharmacology Second Edition. Springer; 2015: 101-106.

62. Vedder H, Behl C. Estrogens in Neuropsychiatric Disorders: From Physiology to Pathophysiology. U: Bergemann N, Riecher-Rössler A. Estrogen Effects in Psychiatric Disorders. SpringerWienNewYork; 2005: 1-30.

63. Leranth C, Roth RH, Elsworth JD, Naftolin F, Horvath TL, Redmond DE Jr. Estrogen is essential for maintaining nigrostriatal dopamine neurons in primates: implications for Parkinson's disease and memory. J Neurosci 2000; 20: 8604-9.

64. Sánchez MG, Morissette M, Di Paolo T. Effect of a chronic treatment with 17β-estradiol on striatal dopamine neurotransmission and the Akt/GSK3 signaling pathway in the brain of ovariectomized monkeys. Psychoneuroendocrinology 2012; 37: 280-91.

65. Madularu D, Shams WM, Brake WG. Estrogen potentiates the behavioral and nucleus accumbens dopamine response to continuous haloperidol treatment in female rats. Eur J Neurosci 2014; 39: 257-65.

66. Gattaz WF, Vogel P, Riecher-Rossler A, Soddu G. Influence of the Menstrual Cycle Phase on the Therapeutic Response in Schizophrenia. Biol Psychiatry 1994; 36: 137-139.

67. Cohen RZ, Seeman MV, Gotowiec A, Kopala L. Earlier puberty as a predictor of later onset of schizophrenia in women. The American Journal of Psychiatry 1999; 156: 1059–1064.

68. Arad M, Weiner I. Disruption of latent inhibition induced by ovariectomy can be reversed by estradiol and clozapine as by co-administration of haloperidol with estradiol but not by haloperidol alone. Psychopharmacology (Berl) 2009; 206: 731-740.

69. Gogos A, Sbisa AM, Sun J, Gibbons A, Udawela M, Dean B. A Role for Estrogen in Schizophrenia: Clinical and Preclinical Findings. Int J Endocrinol 2015; 615356.

70. Huerta-Ramos E, Iniesta R, Ochoa S, Cobo J, Miquel E, Roca M, Serrano-Blanco A, Teba F, Usall J. Effects of raloxifene on cognition in postmenopausal women with schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol 2014; 24: 223-31.

71. Kulkarni J, Gavrilidis E, Wang W, Worsley R, Fitzgerald PB, Gurvich C, Van Rheenen T, Berk M, Burger H. Estradiol for treatment-resistant schizophrenia: a large-scale randomized-controlled trial in women of child-bearing age. Mol Psychiatry 2015; 20: 695-702.

72. Lindamer LA, Buse DC, Lohr JB, Jeste DV. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with schizophrenia: positive effect on negative symptoms? Biol Psychiatry 2001; 49: 47-51.

73. Ko YH, Joe SH, Cho W, Park JH, Lee JJ, Jung IK, Kim L, Kim SH. Effect of hormone replacement therapy on cognitive function in women with chronic schizophrenia. Int J Psychiatry Clin Pract 2006; 10: 97-104.

74. Bergemann N, Parzer P, Jaggy S, Auler B, Mundt C, Maier-Braunleder S. Estrogen and Comprehension of Metaphoric Speech in Women Suffering From Schizophrenia: Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Schizophr Bull 2008; 34: 1172–1181

75. Kulkarni J, de Castella A, Fitzgerald PB, Gurvich CT, Bailey M, Bartholomeusz C, Burger H. Estrogen in severe mental illness: a potential new treatment approach. Arch Gen Psychiatry 2008; 65: 955-60.

76. Kulkarni J, Gavrilidis E, Wang W, Worsley R, Fitzgerald PB, Gurvich C, Van Rheenen T, Berk M, Burger H. Estradiol for treatment-resistant schizophrenia: a large-scale randomized-controlled trial in women of child-bearing age. Mol Psychiatry 2015; 20: 695-702.

77. Usall J1, Huerta-Ramos E, Iniesta R, Cobo J, Araya S, Roca M, Serrano-Blanco A, Teba F, Ochoa S. Raloxifene as an adjunctive treatment for postmenopausal women with schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 2011; 72: 1552-7.

78. Kulkarni J, Gavrilidis E, Worsley R, Hayes E. Role of estrogen treatment in the management of schizophrenia. CNS Drugs 2012; 26: 549-57.

79. Kindler J, Weickert CS, Skilleter AJ, Catts SV, Lenroot R, Weickert TW. Selective Estrogen Receptor Modulation Increases Hippocampal Activity during Probabilistic Association Learning in Schizophrenia. Neuropsychopharmacology 2015; 40: 2388–2397.

80. Weickert TW, Weinberg D, Lenroot R, Catts SV, Wells R, Vercammen A, O'Donnell M, Galletly C, Liu D, Balzan R, Short B, Pellen D, Curtis J, Carr VJ, Kulkarni J, Schofield PV, Weickert CS. Adjunctive raloxifene treatment improves attention and memory in men and women with schizophrenia Mol Psychiatry 2015; 20: 685–694.

81. Ji E, Weickert CS, Lenroot R, Kindler J, Skilleter AJ,Vercammen A, White C, Gur RE, Weickert TW. Adjunctive selective estrogen receptor modulator increases neural activity in the hippocampus and inferior frontal gyrus during emotional face recognition in schizophrenia. Transl Psychiatry 2016; 6: 795.

82. Weickert TW, Allen KM, Weickert CS. Potential Role of Oestrogen Modulation in the Treatment of Neurocognitive Deficits in Schizophrenia. CNS Drugs 2016; 30: 125–133.

83. Kulkarni J, Gurvich C, Gilbert H, Mehmedbegovic F, Mu L, Marston N, Gavrilidis E, de Castella A. Hormone modulation: a novel therapeutic approach for women with severe mental illness. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2008; 42: 83-88.

84. Mikelman SR, Guptaroy B, Gnegy ME. Tamoxifen and its active metabolites inhibit dopamine transporter function independently of the estrogen receptors. J Neurochem 2017; 141: 31-36.

85. Perez SM, Lodge DJ. New approaches to the management of schizophrenia: Focus on aberrant hippocampal drive of dopamine pathways. Drug Design, Development and Therapy 2014; 8: 887–896.

86. Montgomery J, Winterbottom E, Jessani M, Kohegyi E, Fulmer J, Seamonds B, Josiassen RC. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenia: association with typical and atypical antipsychotic treatment. J Clin Psychiatry 2004;65(11):1491-8.

87. La Torre D, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. Therapeutics and Clinical Risk Managment 2007; 3: 929-951.

88. Park YM, Lee SH, Lee BH, Lee KY, Lee KS, Kang SG, Lee HY, Kim W. Prolactin and macroprolactin levels in psychiatric patients receiving atypical antipsychotics: A preliminary study. Psychiatry Res 2016; 239: 184-9.

89. Bargiota SI, Bonotis KS, Messinis IE, Angelopoulos NV. The effects of antipsychotics on prolactin levels and women's menstruation. Schizophrenia Research and Treatment 2013; 1–10.

90. Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The Effects of Novel and Newly Approved Antipsychotics on Serum Prolactin Levels: A Comprehensive Review. CNS Drugs 2014; 28: 421–453.

91. Ivanova SA, Osmanova DZ, Boiko AS, Pozhidaev IV, Freidin MB, Fedorenko OY, Semke AV, Bokhan NA, Kornetova EG, Rakhmazova LD, Wilffert B, Loonen AJ. Prolactin gene polymorphism (-1149 G/T) is associated with hyperprolactinemia in patients with schizophrenia treated with antipsychotics. Schizophr Res 2017; 182: 110-114.

92. Sogawa R, Shimomura Y, Minami C, Maruo J, Kunitake Y, Mizoguchi Y, Kawashima T, Monji A, Hara H. Aripiprazole-Associated Hypoprolactinemia in the Clinical Setting. J Clin Psychopharmacol 2016; 36: 385-7.

93. Raghuthaman G, Venkateswaran R, Krishnadas R. Adjunctive aripiprazole in risperidone-induced hyperprolactinaemia: double-blind, randomised, placebo-controlled trial. BJPsych Open 2015; 1: 172–177.

94. Fujioi J, Iwamoto K, Banno M, Kikuchi T, Aleksic B, Ozaki N. Effect of Adjunctive Aripiprazole on Sexual Dysfunction in Schizophrenia: A Preliminary Open-Label Study. Pharmacopsychiatry 2017; 50:74-78.

95. Yoon HW, Lee JS, Park SJ, Lee SK, Choi WJ, Kim TY, Hong CH, Seok JH, Park IH, Son SJ, Roh D, Kim BR, Lee BO. Comparing the Effectiveness and Safety of the

Addition of and Switching to Aripiprazole for Resolving Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia: A Multicenter, Open-Label, Prospective Study. Clin Neuropharmacol 2016; 39: 288-294.

96. Naono-Nagatomo K, Naono H, Abe H, Takeda R, Funahashi H, Uchimura D, Ishida Y. Partial regimen replacement with aripiprazole reduces serum prolactin in patients with a long history of schizophrenia: A case series. Asian J Psychiatr 2017; 25: 36-41.

97. Crespo-Facorro B, Ortiz-Garcia de la Foz V, Suarez-Pinilla P, Valdizan EM, Pérez-Iglesias R, Amado-Señaris JA, Teresa Garcia-Unzueta M, Labad J, Correll C, Ayesa-Arriola R. Effects of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone on plasma prolactin levels in individuals with first episode nonaffective psychosis: Analysis of a randomized open-label 1year study. Schizophr Res 2017; S0920-9964(17)30059-2.

98. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials. Psychoneuroendocrinology 2003; 2: 69-82.

99. Ittig S, Studerus E, Heitz U, Menghini-Müller S, Beck K, Egloff L, Leanza L, Andreou C, Riecher-Rössler A. Sex differences in prolactin levels in emerging psychosis: Indication for enhanced stress reactivity in women. Schizophr Res 2017; S0920-9964(17)30081-6.

100. Kinon BJ, Liu-Seifert H, Stauffer VL, Jacob J. Bone loss associated with hyperprolactinemia in patients with schizophrenia. Clin Schizophr Relat Psychoses 2013; 7: 115-23.

101. Lin CH, Lin CY, Huang TL, Wang HS, Chang YC, Lane HY. Sex-specific factors for bone density in patients with schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol 2015; 30: 96-102.

102. Chen CY, Lane HY, Lin CH. Effects of Antipsychotics on Bone Mineral Density in Patients with Schizophrenia: Gender Differences. Clin Psychopharmacol Neurosci 2016; 14: 238-49.

103. Taylor D, Paton C, Kapur S. ur. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, Twelfth Edition. Wiley & Sons; 2015: 133-136.

104. Bo QJ, Wang ZM, Li XB, Ma X, Wang CY, de Leon J. Adjunctive metformin for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: A systematic review. Psychiatry Res 2016; 237: 257-63.

105. Besnard I, Auclair V, Callery G, Gabriel-Bordenave C, Roberge C. Antipsychotic-drug-induced hyperprolactinemia: physiopathology, clinical features and guidance. Encephale 2014; 40: 86-94.

106. Yunilaynen OA, Starostina EG, Dzeranova LK, Kudryashkina GN, Kesselman LG, Baranov PA, Dedov II. Hyperprolactinemia associated with neuroleptic treatment: clinical characteristics and an impact on sexual function. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova 2016; 116: 17-25.

107. Meaney AM, Smith S, Howes OD, O'Brien M, Murray RM, O'Keane V. Effects of long-term prolactin-raising antipsychotic medication on bone mineral density in patients with schizophrenia. Br J Psychiatry 2004; 184: 503-8.

108. Wu Chou AI, Wang YC, Lin CL, Kao CH. Female schizophrenia patients and risk of breast cancer: A population-based cohort study. Schizophr Res 2017; S0920-9964(17)30028-2.

109. Montejo ÁL, Arango C, Bernardo M, Carrasco JL, Crespo-Facorro B, Cruz JJ, Del Pino J, García Escudero MA, García Rizo C, González-Pinto A, Hernández AI, Martín Carrasco M, Mayoral Cleries F, Mayoral van Son J, Mories MT, Pachiarotti I, Ros S,

Vieta E. Spanish consensus on the risks and detection of antipsychotic drug-related hyperprolactinaemia. Rev Psiquiatr Salud Ment 2016; 9: 158-73.

110. De Hert M, Vancampfort D, Stubbs B, Sabbe T, Wildiers H, Detraux J. Antipsychotic treatment, prolactin, and breast tumorigenesis. Psychiatr Danub 2016; 28: 243-254.

111. De Hert M, Peuskens J, Sabbe T, Mitchell AJ, Stubbs B, Neven P, Wildiers H, Detraux J. Relationship between prolactin, breast cancer risk, and antipsychotics in patients with schizophrenia: a critical review. Acta Psychiatr Scand 2016; 133: 5-22.

112. Sabbe T, Detraux J, De Hert M. Prolactin, antipsychotics and breast cancer: is there a connection? Tijdschr Psychiatr 2016; 58: 641-9.

113. Froes Brandao D, Strasser-Weippl K, Goss PE. Prolactin and breast cancer: The need to avoid undertreatment of serious psychiatric illnesses in breast cancer patients: A review. Cancer. 2016; 122: 184-8.

114. Kumar A, Datta SS, Wright SD, Furtado VA, Russell PS. Atypical antipsychotics for psychosis in adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 10: CD009582.

115. Ripley HS, Papanikolaou GN. The menstrual cycle with vaginal smear studies in schizophrenia, depression and elation. American Journal of Psychiatry 1942; 98: 567–573.

116. Nilsson E, Lichtenstein P, Cnattingius S, Murray RM, Hultman CM. Women with schizophrenia: pregnancy outcome and infant death among their offspring. Schizophr Res 2002; 58: 221–229.

117. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthoj B, Gattaz WF, Thibaut F, Moller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 3: Update 2015 Management of special circumstances: Depression, Suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation. The World Journal of Biological Psychiatry, 2015; 16: 142–170.

118. Chue P. Gender Differences in Psychopharmacology. U: Legato MJ, ur. Principles of Gender-Specific Medicine. Academic Press, 2004; 145-154.

119. Klinger G, Stahl B, Fusar-Poli P, Merlob P. Antipsychotic drugs and breastfeeding. Pediatr Endocrinol Rev 2013; 10: 308–317.

120. Wong-Anuchit C. Clinical Management of Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia. Perspectives in Psychiatric Care 2016; 52: 145–152.

121. Brzezinski A, Brzezinski-Sinai NA, Seeman MV. Treating schizophrenia during menopause. Menopause 2017; 24: 582-588.

122. González-Rodríguez A, Catalán R, Penadés R, Ruiz Cortés V, Torra M, Seeman MV, Bernardo M. Antipsychotic Response Worsens With Postmenopausal Duration in Women With Schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 2016; 36: 580-587.

123. Glick ID, Davis JM, Zamora D, Ballon J, Nuthi M. Should Antipsychotic Medications for Schizophrenia Be Given for a Lifetime?: A Naturalistic, Long-Term Follow-Up Study. J Clin Psychopharmaco. 2017; 37: 125-130.

124. Crawford MB, DeLisi LE. Issues related to sex differences in antipsychotic treatment. Curr Opin Psychiatry 2016; 29: 211-7.

125. Štrkalj Ivezić S, Mužinić L,Vrdoljak M. Psihoedukacija o antipsihoticima u povećanju suradljivosti i efikasnsti liječenja. JAHS 2015; 1: 25-34.