

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

Sarah Bjedov

Mirta Ciglar

**DUGODJELUJUĆI ANTIPSIHOTICI U LIJEČENJU SHIZOFRENIJE–**  
**STAVOVI PSIHIJATARA I PACIJENATA**

Zagreb, 2015.

Ovaj je rad izrađen u Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod mentorstvom prof. dr. sc. Mire Jakovljevića te je predan na Natječaj za dodjelu Rektorove nagrade za akademsku godinu 2014./2015.

## **POPIS KORIŠTENIH KRATICA**

LAIA – long-acting injectable antipsychotics (dugodjelujući intramuskularni antipsihotici)

OSS – osnovna stručna sprema

SSS – srednja stručna sprema

VSS – visoka stručna sprema

p – razina statističke značajnosti ili vjerojatnosti pogreške tipa I

## SADRŽAJ RADA

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>2. HIPOTEZE.....</b>	<b>2</b>
<b>3. OPĆI CILJ I SPECIFIČNI CILJEVI.....</b>	<b>2</b>
<b>4. ISPITANICI, METODE I PLAN RADA.....</b>	<b>3</b>
4.1. Ispitanici.....	3
4.1.1. Pacijenti.....	3
4.1.2. Psihijatri.....	4
4.2. Metode i plan rada.....	4
4.3. Statistička analiza.....	5
<b>5. REZULTATI.....</b>	<b>5</b>
5.1. Stavovi pacijenata.....	5
5.1.1. Stav prema bolesti i liječenju.....	5
5.1.2. Prednosti terapije.....	6
5.1.3. Nuspojave terapije.....	8
5.1.4. Motivacija za uzimanje terapije.....	9
5.1.5. Stavovi pacijenata liječenih s LAIA – pitanja s više mogućih odgovora.....	9
5.2. Stavovi psihijatara.....	10
<b>6. RASPRAVA.....</b>	<b>11</b>
6.1. Ograničenja istraživanja.....	14
<b>7. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>14</b>
<b>8. ZAHVALA.....</b>	<b>15</b>
<b>9. POPIS LITERATURE.....</b>	<b>16</b>
<b>10. SAŽETAK.....</b>	<b>18</b>
<b>11. SUMMARY.....</b>	<b>19</b>

## 1. UVOD

Shizofrenija (grč. *schizo* = cijepam, *phren* = razum, duša) je kronična mentalna bolest koja se očituje mnogobrojnim simptomima svrstanim u dvije osnovne skupine: pozitivni (distorzija realiteta u obliku halucinacija i deluzija) i negativni (zaravnjen afekt, povlačenje iz društva). Klinički tijek bolesti može se podijeliti na presimptomatsku, prodromalnu, psihotičnu i kroničnu fazu. Težnja današnje psihijatrije je identificirati bolesnika u najranijoj fazi kako bi se adekvatnom terapijom prevenirala daljnja progresija bolesti. Cilj liječenja shizofrenije je klinička, socijalna i personalna remisija bolesnika te prevencija relapsa bolesti (1, 2).

Osnovnu terapiju shizofrenije čine antipsihotici, koji se prema kliničkoj podjeli dijele na pripadnike prve generacije (npr. haloperidol, flufenazin) i pripadnike druge generacije (npr. klopazin, kvetiapin, olanzapin). Pripadnici prve generacije otkriveni su slučajno i djeluju na pozitivne simptome, no mnogi od njih uzrokuju ekstrapiramidne nuspojave (tremor, mišićna rigidnost, akinezija). S ciljem smanjenja ekstrapiramidnih nuspojava, otkrivena je druga generacija antipsihotika koja ima učinak i na negativne simptome (1). Negativne strane novih antipsihotika su prije svega metaboličke prirode (porast tjelesne težine, hiperlipidemija, povećan rizik za razvoj dijabetesa) (3).

Antipsihotici se primjenjuju u oralnom i intramuskularnom obliku. Liječenje se uglavnom započinje jednim od antipsihotika druge generacije u oralnom obliku, budući da su, unatoč navedenim neželjenim posljedicama, uvelike doprinjeli liječenju shizofrenije i omogućili da se 80 % bolesnika uvede u remisiju nakon prve psihotične epizode. Međutim, 80 % pacijenata liječenih oralnom terapijom doživi relaps unutar pet godina (4) te se pokazalo da je dugoročna učinkovitost takvoga liječenja limitirana nesuradljivošću pacijenata. Čak 40-60 % pacijenata liječenih oralnim antipsihoticima unutar dvije godine prestane uzimati svoje lijekove kako im je propisano. Mnogo je razloga za neuzimanje lijekova pacijenata. Pojedinci nenamjerno zaborave uzeti lijek, neki imaju problem s razumijevanjem uputa, dok neki svjesno odbiju uzimati lijek zbog nekritičnosti prema svojoj bolesti, stigme, straha od zavisnosti i odgovornosti, pojave nuspojava, slabije informiranosti, ali i zbog mentalne dezorganizacije i vlastite ambivalentnosti. Budući da je uočena pozitivna korelacija između dugotrajnog uzimanja terapije pacijenata i smanjenog rizika od relapsa, borba protiv neuzimanja terapije jedan je od najvećih izazova današnje psihijatrije (5). Zbog toga se pojavila potreba za razvijanjem strategije dugotrajnog liječenja shizofrenije i pronalaska lijeka koji će ujediniti pozitivne karakteristike oralne terapije i pružiti mogućnost održavanja

konstantne koncentracije lijeka u krvi te poboljšati suradljivost i tako smanjiti relapse, zbog čega je došlo do razvoja dugodjelujućih antipsihotika (LAIA) (6). LAIA se primjenjuju intramuskularno, svaka dva do četiri tjedna, u deltoidni ili glutealni mišić. Za vrijeme pisanja ovog rada, u Republici Hrvatskoj bilo je registrirano šest LAIA od kojih su prvih troje navedenih pripadnici prve generacije, a preostali pripadnici druge generacije LAIA: *Haldol depo* (haloperidol dekanat), *Moditen depo* (flufenazin dekanat), *Clopixol* (zuclopentiksol dekanat), *Rispolept Consta* (risperidon mikrosfere), *Xeplion* (paliperidon palmitat) i *Zypadhera* (olanzapin palmoat hidrat) (7).

Unatoč potencijalno mnogim prednostima, primjena LAIA rezervirana je za bolesnike koji prestanu uzimati terapiju, bolesnike s višestrukim relapsima i za one koji terapiju sami zatraže (8) te se u kliničkoj praksi rijetko primjenjuje. Istraživanja pokazuju da u mnogim zemljama udio pacijenata liječenih s LAIA ne prelazi 25 % (9). Činjenica je to koja dovodi do zaključka da je primjena LAIA još uvijek kontroverzna tema te smatramo važnim ispitati stavove psihijataru i pacijenata o dugodjelujućim antipsihoticima, jer prema našim saznanjima takvih podataka za Hrvatsku zasada nema.

## **2. HIPOTEZE**

U istraživanju smo postavili sljedeće hipoteze: 1. Pacijenti liječeni s LAIA su zadovoljniji svojom terapijom; 2. Podnošljivost terapije je jednaka kod pacijenata liječenih s LAIA u usporedbi s pacijentima liječenima oralnom terapijom; 3. Bolja je suradnja između liječnika i pacijenata liječenih s LAIA; 4. Stavovi o primjeni LAIA se razlikuju između pacijenata i psihijataru; 5. Psihijatri daju prednost oralnoj terapiji.

## **3. OPĆI CILJ I SPECIFIČNI CILJEVI**

Opći cilj nam je bio ispitati stavove psihijataru o LAIA kako bismo analizirali njihova ranija iskustva s tim načinom liječenja shizofrenije i učestalost propisivanja takve terapije u Zagrebu te stavove pacijenata i njihovo zadovoljstvo terapijom, oralnom i intramuskularnom, kako bismo usporedili te dvije skupine. Specifični ciljevi su nam bili ispitati koje su prednosti i mane oralne i intramuskularne terapije prema mišljenjima psihijataru i pacijenata.

## 4. ISPITANICI, METODE I PLAN ISTRAŽIVANJA

### 4.1. Ispitanici

#### 4.1.1. Pacijenti

Ukupno je ispitano 100 pacijenata liječenih kod psihijatra. Broj godina liječenja izrazili smo medijanom od 13,00 godina s minimalnom vrijednošću od 0,10 i maksimalnom vrijednošću od 49,00 godina. Od shizofrenije boluje 51 pacijent (51 %), 2 pacijenta (2 %) boluju od shizotipnog poremećaja, 16 pacijenata (16 %) od akutnog psihotičnog poremećaja nalik na shizofreniju, 14 pacijenata (14 %) od shizoafektivnog poremećaja, 12 pacijenata (12 %) od nespecificirane neorganske psihoze i 5 pacijenata (5 %) od bipolarnog poremećaja. Pola pacijenata liječeno je oralnim antipsihoticima (n=50, 50 %), a pola s LAIA (n=50, 50 %). Podjednak je broj muških i ženskih pacijenata te je većina pacijenata neoženjena i srednje stručne spreme. Karakteristike uzorka prikazane su u Tablici 1.

**Tablica 1** – Karakteristike uzorka

KARAKTERISTIKE UZORKA	Pacijenti liječeni s LAIA (%)	Pacijenti liječeni oralnom terapijom (%)
<b>SPOL</b>		
Muški	54	48
Ženski	46	52
<b>DOB (godine)</b>		
≤40	52	50
>40	48	50
<b>BRAČNI STATUS</b>		
Neoženjen/neudata	68	56
Oženjen/udata	24	26
Rastavljen/a	6	12
Udovac/udovica	2	6
<b>OBRAZOVANJE</b>		
OSS	8	16
SSS	54	46
VSS	38	38
<b>ZAPOSLLENOST</b>	68	50
<b>PUŠENJE</b>	46	46
<b>KONTROLE KOD PSIHIJATRA</b>		
>jednom tjedno	0	4
- jednom tjedno	4	6
>jednom mjesečno	14	10
- jednom mjesečno	42	34
<jednom mjesečno	32	40
- rjeđe od jednom godišnje	6	4

Pacijenti koji su rješavali anketu 1, različito su dugo liječeni s LAIA. Najmanji broj doza koji je ispitanik primio bio je 1, maksimalan 240, a medijan njihovih doza bio je 10. Najveći je broj pacijenata liječen Xeplionom (n=14, 28 %) i Zypadherom (n=14, 28 %). Deset je pacijenata (20 %) liječeno Moditen depoom, 6 pacijenata (12 %) Haldol depoom, 4 pacijenta (8 %) Clopixolom, a 2 pacijenta (4 %) liječena su Rispolept Constom.

#### **4.1.2. Psihijatri**

Ukupno je ispitano 48 psihijatara. Broj godina njihove prakse izrazili smo medijanom od 13,50 godina s minimalnom vrijednošću od 1,00 i maksimalnom vrijednošću od 36,00 godina.

#### **4.2. Metode i plan rada**

Istraživanje je provedeno u tri zagrebačke bolnice: u Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Psihijatrijskoj bolnici „Sveti Ivan“ gdje su ispitanici bili i psihijatri i pacijenti te u Klinici za psihijatriju „Vrapče“ gdje smo ispitali samo psihijatre.

Za potrebe istraživanja izrađene su tri anketna upitnika koje su sastavljene po uzoru na standardizirane upitnike (10-14). Pitanja koja smo preuzeli iz tih upitnika, dopunili smo novim pitanjima osmišljenim u suradnji s našim mentorom kako bismo što adekvatnije ispitali postavljene hipoteze.

Anketu 1 ispunjavali su pacijenti liječeni s LAIA i sastoji se od dva dijela. U prvom su dijelu uzeti sociodemografski podaci te osnovni podaci o bolesti i terapiji. Drugi dio sastoji se od 40 pitanja od kojih neka pitanja imaju mogućnost višestrukog odgovora. Ostala su pitanja zapravo ponuđene tvrdnje na koje su ocjenom od 1 do 5 pacijenti najbolje opisali njihov stav o istoj tvrdnji (1 – nikako se ne slažem, 2 – uglavnom se ne slažem, 3 – niti se slažem niti ne, 4 – uglavnom se slažem, 5 – u potpunosti se slažem) te su grupirane u 4 kategorije: stav prema bolesti i liječenju, nuspojave, prednosti terapije i motivacija za uzimanje terapije.

Anketu 2 ispunjavali su pacijenti liječeni oralnim antipsihoticima. Većina je pitanja ista kao u anketi 1 s ciljem usporedbe stavova te dvije skupine pacijenata. Zbog specifičnosti terapije konstruirana su pitanja koja se razlikuju za pacijente liječene oralnom terapijom i s LAIA s ciljem dobivanja podataka koji su karakteristični za svaku od tih skupina. Ankete 1 i 2 ispunjavane su individualno kroz razgovor sa svakim pacijentom.



Anketa 3 bila je namijenjena psihijatrima i sastoji se od 20 pitanja. U prvom dijelu ankete ispitali smo broj godina njihove prakse u psihijatriji, sklonost prema propisivanju LAIA i učestalost njihovog propisivanja te vrste terapije. Drugi dio ankete sastoji se od tvrdnji koje su psihijatri ocjenjivali ocjenama od 1 do 5 (na isti način kao i pacijenti). Anketa 3 ostavljena je u liječničkim ordinacijama te su ju psihijatri sami rješavali.

Sve su tri ankete bile predane etičkom povjerenstvu te smo dobili odobrenje za njihovo provođenje. Svaki je ispitanik obaviješten o istraživanju te suglasan da je njegovo sudjelovanje dobrovoljno i da u bilo kojem trenutku provođenja ankete može odustati. Prije ispunjavanja ankete, svaki je ispitanik potpisao informirani pristanak.

### **4.3. Statistička analiza**

Podatci su prikupljeni i analizirani uz pomoć programa *Microsoft Excel* (Microsoft, USA). Statistička analiza izrađena je u programu *Cran R (R & R*” of the Statistics Department of the University of Auckland, New Zealand) te su podaci opisani deskriptivnom statistikom, odnosno medijanom, minimalnim i maksimalnim vrijednostima. Za usporedbu dviju nezavisnih skupina pacijenata korišten je neparametrijski Wilcoxonov test jer su podaci mjereni pomoću Likertove skale. Analizirani su samo dostupni podatci, a nedostajuće vrijednosti nisu uključene u obradu. Ankete su sastavljene s dodatnim ciljem daljnjeg provođenja u Klinici za psihijatriju u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, u svrhu poboljšanja suradnje pacijenata i psihijatara te iz tih razloga pitanja koja nisu relevantna za ovaj rad nisu statistički obrađena.

## **5. REZULTATI**

### **5.1. Stavovi pacijenata**

#### **5.1.1. Stav prema bolesti i liječenju**

Većina je pacijenata zadovoljno ili jako zadovoljno svojim odnosom s liječnikom i ima povjerenja u liječnikov odabir lijeka. Nešto je veći broj pacijenata liječenih oralnom terapijom u odnosu na one liječene s LAIA koje se mora tjerati da uzimaju propisanu terapiju, a više pacijenata liječenih s LAIA smatra da nije bolesno. Najizraženija razlika u dobivenim rezultatima uočljiva je u pitanju broj 4 (Smatram da terapija ima više prednosti nego

nedostataka.) gdje veći broj pacijenata liječenih s LAIA misli da njihova terapija ima više prednosti nego nedostataka (Tablica 2).

Gotovo trećina pacijenata liječenih oralnim antipsihoticima (n=16, 32 %) prestane piti lijekove kada se osjećaju bolje, a 6 pacijenata (12 %) vrlo često ili često zaboravi popiti tabletu.

**Tablica 2** – Stav prema bolesti i liječenju

<b>STAV PREMA BOLESTI I LIJEČENJU</b>	<b>Pacijenti liječeni s LAIA (%)</b>	<b>Pacijenti liječeni oralnom terapijom (%)</b>	<b>p</b>
1. Povjerenje u liječnikov odabir lijeka	92	84	0,023
2. Moraju ih tjerati da uzimaju lijekove	4	16	0,061
3. Smatra da nisu bolesni	34	24	0,503
4. Misli da terapija ima više prednosti nego nedostataka	76	58	0,014
5. Zadovoljstvo odnosom s liječnikom	90	84	0,519

### 5.1.2. Prednosti terapije

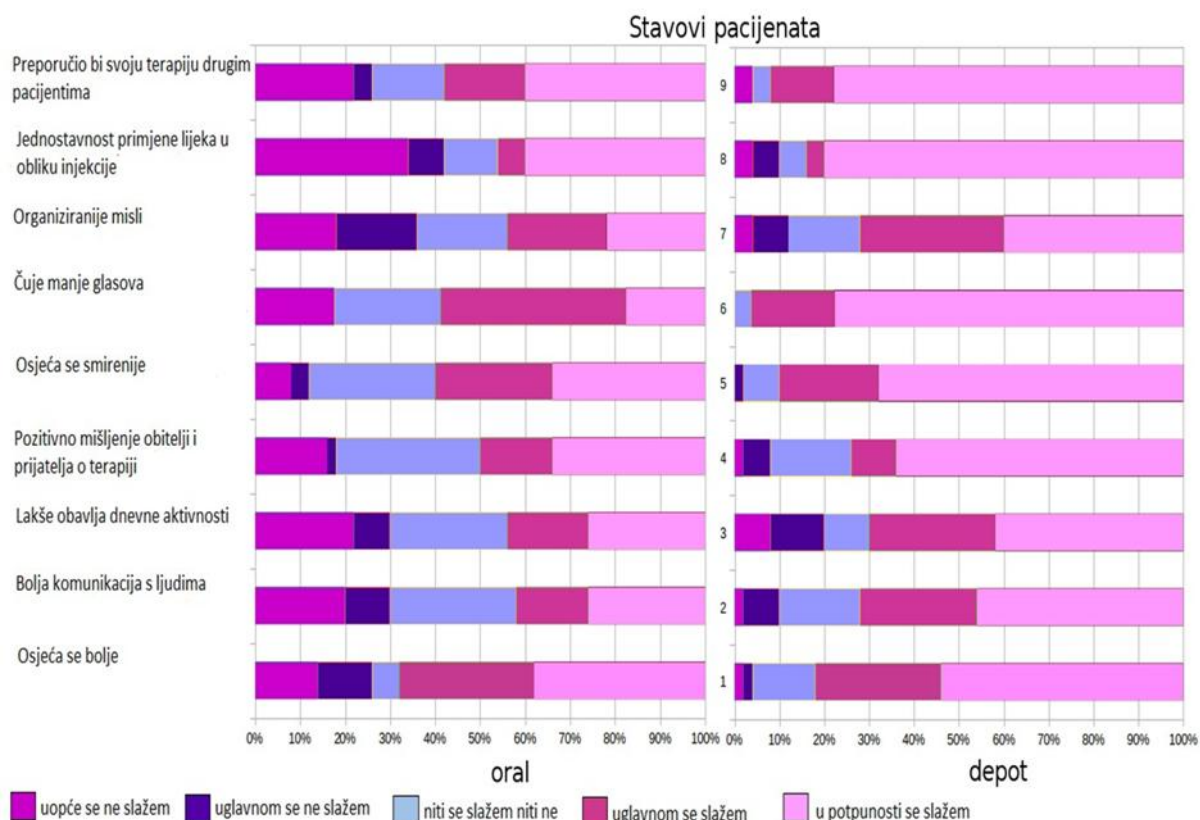
Značajno se veći broj pacijenata liječenih s LAIA osjeća bolje, primjećuje da lakše komunicira s ljudima, lakše obavlja dnevne aktivnosti, čuje manje glasova (oni koji su imali slušne halucinacije), osjeća se smirenije i ima organiziranije misli otkad prima terapiju. Također rezultati pokazuju da je veći postotak pacijenata liječenih s LAIA koji primjećeno poboljšanje izravno povezuju sa svojom terapijom. Veći broj pacijenata liječenih s LAIA misli da njihova obitelj vjeruje da je terapija koju oni trenutno primaju dobra za njih. Većina pacijenata liječenih s LAIA smatra jednostavnim primjenu lijeka jednom u dva do četiri tjedna, a skoro polovica pacijenata liječenih oralnom terapijom navodi da bi im takav način primjene bio jednostavniji. Gotovo bi svi pacijenti liječeni s LAIA preporučili svoju terapiju drugim pacijentima, što nije slučaj kod onih koji se liječe oralnom terapijom (Tablica 3, Slika 1).

S obzirom na to da pacijent mora otići liječniku po lijek, većina pacijenata se osjeća sigurnije uz LAIA terapiju jer znaju da je neće zaboraviti primiti (n=39, 78 %) i jer smatraju da njihov psihijatar na taj način ima bolji uvid u njihovu terapiju (n=42, 84 %). Čak 35 pacijenata (70

%) ne boji se pogoršanja bolesti otkad primaju ovaj oblik terapije, a njih 28 (56 %) smatra da bi manje puta bili na bolničkom liječenju da su od dijagnosticiranja bolesti bili liječeni LAIA.

**Tablica 3 – Prednosti terapije**

PREDNOSTI TERAPIJE	Pacijenti liječeni s LAIA (%)	% pacijenata koji poboljšanje prepisuje terapiji	Pacijenti liječeni oralnom terapijom (%)	% pacijenata koji poboljšanje prepisuje terapiji	p
1. Osjeća se bolje	82	-	68	-	0,035
2. Bolja komunikacija s ljudima	72	94	42	71	0,002
3. Lakše obavljanje dnevnih aktivnosti	70	86	44	59	0,021
4. Pozitivno mišljenje obitelji o terapiji	74	-	50	-	0,003
5. Osjeća se smirenije	90	89	60	77	0,0001
6. Čuje manje glasova	96,3	76,92	58,82	40	0,002
7. Organiziranije misli	72	83	44	73	0,003
8. Jednostavnost primjene lijeka	84	-	46	-	1,53e <sup>-05</sup>
9. Preporučio bi svoju terapiju	92	-	58	-	3,46e <sup>-05</sup>



**Slika 1 – Stavovi pacijenata o prednostima terapije**

### 5.1.3. Nuspojave terapije

Sedam pacijenata (14 %) liječenih s LAIA i 14 pacijenata (28 %) liječenih oralnom terapijom često osjeća nuspojave terapije. Najmanji broj svih pacijenata kao nuspojavu definira glavobolju, vrtoglavicu i mučninu. Nuspojave kao što su nekontrolirani pokreti, tremor, ukočenost i usporenost te pojačana salivacija javljaju se u obje skupine pacijenata, međutim, veći je postotak pacijenata liječenih oralnom terapijom koji te nuspojave izravno povezuju s terapijom. Podjednak je broj pacijenata koji navode pretjeranu pospanost i porast tjelesne težine, ali je također veći postotak pacijenata koji te pojave izravno povezuju sa svojom terapijom u skupini pacijenata liječenih oralnom terapijom (Tablica 4). Od ispitanika liječenih s LAIA, samo 2 pacijenta (4 %) navode pojavu osipa na mjestu injekcije.

**Tablica 4** – Nuspojave terapije

<b>NUSPOJAVE</b>	<b>Pacijenti liječeni s LAIA (%)</b>	<b>% pacijenata koji nuspojave prepisuju terapiji</b>	<b>Pacijenti liječeni oralnom terapijom (%)</b>	<b>% pacijenata koji nuspojave prepisuju terapiji</b>	<b>p</b>
1. Često osjeća nuspojave	14	-	28	-	0,745
2. Pretjerana pospanost	26	23	30	87	0,335
3. Glavobolja	0	-	8	0	0,454
4. Vrtoglavica	4	0	14	43	0,347
5. Nekontrolirani pokreti	8	25	20	60	0,127
6. Tremor	8	0	32	50	0,021
7. Pojačana salivacija	12	17	24	83	0,483
8. Ukočenost i usporenost	20	30	46	74	0,016
9. Mučnina	2	0	0	-	0,977
10. Porast tjelesne težine	52	27	54	81	0,726

#### 5.1.4. Motivacija za uzimanje terapije

Najvećem broju pacijenata je glavna motivacija to što ne žele da im se bolest pogorša ili što smatraju da uzimanjem terapije mogu spriječiti ponovno pogoršanje. Nešto je manji broj onih koji terapiju uzima zbog želje obitelji te straha od ponovne hospitalizacije (Tablica 5).

**Tablica 5** – Motivacija za uzimanje terapije

MOTIVACIJA	Pacijenti liječeni s LAI (%)	Pacijenti liječeni oralnom terapijom (%)	p
1. Ne želi da mu se ponovno pogorša bolest	86	74	0,316
2. Uzimaju terapiju zbog želje obitelji	46	44	0,728
3. Strah od ponovne hospitalizacije	50	36	0,131
4. Uzimanjem terapije mogu spriječiti pogoršanje bolesti	70	68	0,542

#### 5.1.5. Stavovi pacijenata liječenih s LAIA – pitanja s više mogućih odgovora

Na LAIA kao oblik terapije se 45 pacijenata (90 %) odlučilo na prijedlog psihijatra, 5 pacijenata (10 %) na nagovor psihijatra, 6 pacijenata (12 %) na prijedlog obitelji, a svega 1 (2 %) pacijent na prijedlog liječnika obiteljske medicine. Na pitanje zašto su se na to odlučili većina pacijenata je odgovorila jer su željeli da im bude bolje (n=44, 88 %) i jer su smatrali da je jednostavnije primiti lijek jednom u dva do četiri tjedna (n=34, 68 %). Šesnaest pacijenata (32 %) je kao jedan od razloga navelo strah od ponovne hospitalizacije, a isti broj se na LAIA odlučilo jer im oralna terapija nije odgovarala. Pogoršanje bolesti kao jedan od razloga navelo je 17 pacijenata (34 %).

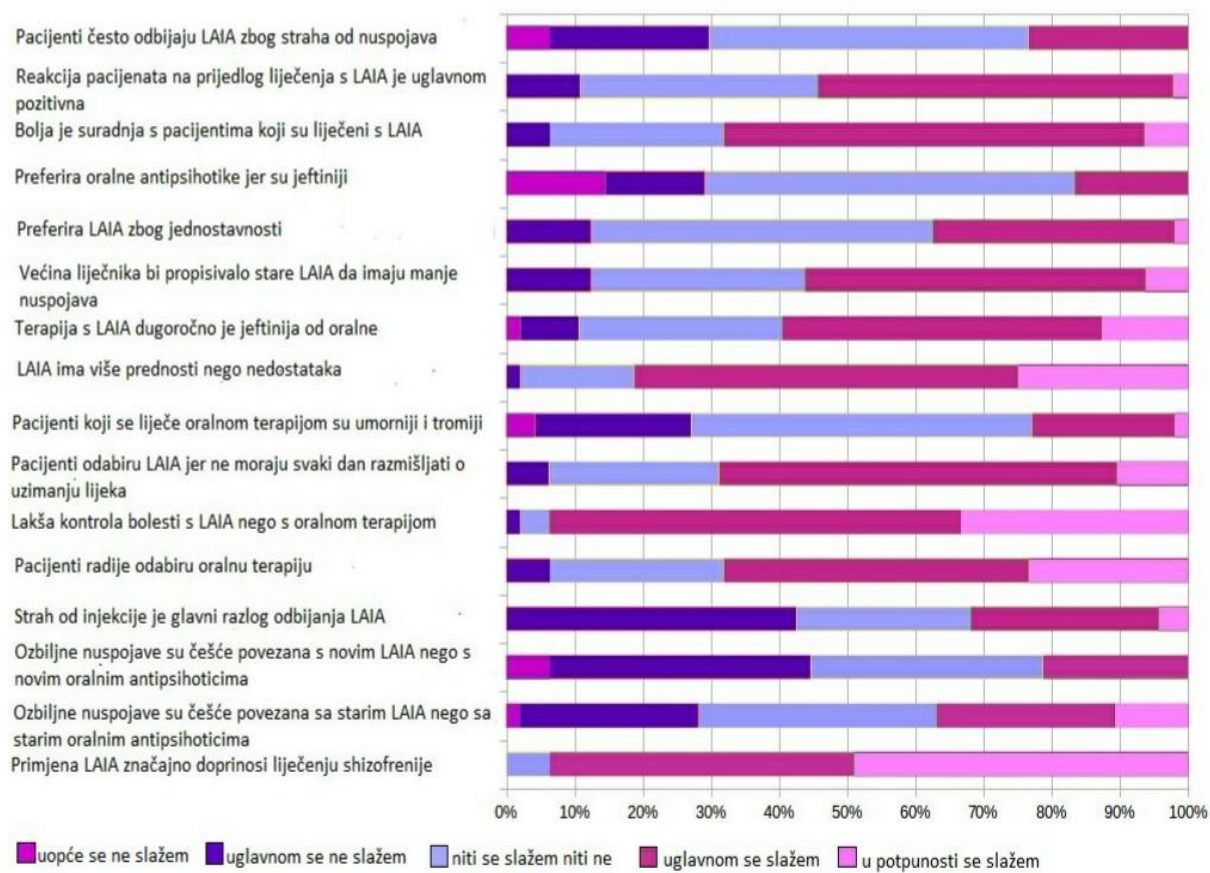
Od navedenih potencijanih prednosti LAIA, 42 pacijenta (84 %) je navelo to što ne moraju svaki dan razmišljati o uzimanju terapije, 41 pacijent (82 %) navodi da su jednostavni za primjenu, 34 pacijenta (68 %) smatra da tako liječnik ima bolju kontrolu nad njihovom terapijom, a 33 pacijenta (66 %) osjeća poboljšanje otkad prima tu vrstu terapije.

Na pitanje o potencijalnim nedostacima LAIA 25 pacijenata (50 %) ništa nije odgovorilo, a 13 pacijenata (26 %) nedostatkom smatraju bol na mjestu primjene. Jedanaest pacijenata (22 %) smatra negativnim to što moraju dolaziti u bolnicu primiti terapiju, a 9 pacijenata (18 %) kao manu navodi nemogućnost trenutnog prekida terapije kod pojave neželjenih nuspojava.

## **5.2. Stavovi psihijatara**

Većina psihijatara smatra da primjena LAIA značajno doprinosi liječenju shizofrenije (n=44, 93,62 %) i sklono je prepisivanju te terapije svojim pacijentima (n=39, 81,25 %). Također ih se 39 (81,25 %) slaže ili uglavnom slaže da LAIA imaju više prednosti nego nedostataka. Prema njihovim iskustvima, reakcije pacijenata na prijedlog da se liječe s LAIA su uglavnom pozitivne (n=38, 83,34 %) te ju oni odabiru jer ne moraju svaki dan razmišljati o uzimanju lijeka (n=33, 68,75 %). Čak 45 psihijatara (93,75 %) se slaže ili uglavnom slaže da je lakše kontrolirati bolest pacijenata koji su liječeni s LAIA od onih koji su liječeni oralnom terapijom, a 32 psihijatara (68,08 %) misli da je bolja suradnja s pacijentima liječenima s LAIA. Relativno mali broj psihijatara (n=8, 16,67 %) preferira prepisivanje oralnih antipsihotika jer su jeftiniji, a njih 28 (59,58 %) smatra da je dugoročno terapija s LAIA jeftinija od oralne terapije. Osamnaest psihijatara (37,50 %) preferira prepisivanje LAIA zbog jednostavnosti primjene. Prema iskustvu 32 psihijatara (68,08 %), pacijenti radije odabiru oralnu terapiju nego LAIA. Petnaest (31,92 %) ih misli da je strah od injekcije jedan od glavnih razloga za to, dok 11 psihijatara (23,40 %) smatra da pacijenti odbijaju LAIA zbog straha od nuspojava. Više od polovice psihijatara (n=27, 56,25 %) smatra da bi više liječnika propisivalo stare LAIA da imaju manje nuspojava. Sedamnaest se psihijatara (36,96%) slaže ili uglavnom slaže da su ozbiljne nuspojave češće povezane sa starim LAIA nego sa starim oralnim antipsihoticima i 10 psihijatara (21,28 %) da su češće nuspojave povezane s novim LAIA u odnosu na nove oralne antipsihotike. Polovica (n=24, 50,00 %) ih smatra da nema razlike u učestalosti javljanja umora i tromosti kao nuspojave kod pacijenata liječenih oralnom terapijom ili s LAIA (Slika 2).

## Anketa Psihijatri



**Slika 2** – Stavovi psihijatara

Od svih dostupnih LAIA na hrvatskom tržištu, psihijatri najčešće propisuju Xeplion (n=13, 32,50 %), a najrjeđe Clopixol (n=17, 42,50 %). Približan postotak njihovih pacijenata trenutno liječenih s LAIA izrazili smo medijanom od 20,00 % s minimalnom vrijednosti od 0,00 i maksimalnom vrijednosti od 70,00 %.

## 6. RASPRAVA

Prema rezultatima našega istraživanja, pacijenti liječeni s LAIA imaju pozitivniji stav o svojoj terapiji. Takvi rezultati su u skladu sa dosad provedenim istraživanjima autora iz drugih zemalja koje ne samo da pokazuju pozitivan stav pacijenata o LAIA, nego navode i kako pacijenti daju prednost toj vrsti terapije (15). S obzirom na to da potpuni oporavak podrazumijeva kliničku, socijalnu i personalnu komponentu, važno je naglasiti da pacijenti liječeni s LAIA postižu statistički značajno više rezultate u tom dijelu ankete. Veći broj

pacijenata liječenih s LAIA navodi da se osjeća bolje, smirenije i da čuje manje glasova što govori u prilog boljem kliničkom oporavku. Osim toga, uočene su i druge neočekivane prednosti od strane pacijenata zahvaljujući redovitom kontaktu s njihovim psihijatrom. Naime na taj se način postiže bolji odnos, otvorenija komunikacija i veće međusobno povjerenje što dovodi do aktivnijeg sudjelovanja bolesnika umjesto njihove dosadašnje pasivne uloge. To uz farmakološke i farmakokinetičke prednosti LAIA uvelike doprinosi ne samo kliničkom, nego i socijalnom te personalnom oporavku. Svrha LAIA je osposobiti pacijenta da kontrolira svoju bolest i pomoći mu da vrati kontrolu nad svojim životom (2). Naše istraživanje je pokazalo da veći broj pacijenata liječenih s LAIA osjeća poboljšanje u smislu obavljanja dnevnih aktivnosti i bolje komunikacije s ljudima što im omogućava lakši povratak u socijalnu sredinu, uspješnije interpersonalne odnose, postizanje unutarnjeg mira i zadovoljstva samim sobom te bolje kvalitete života. Caroli i suradnici (15) dodatno navode da bi LAIA mogli pozitivno utjecati na pacijentove ambicije na poslovnom, obiteljskom i društvenom planu te stvoriti veći osjećaj autonomije. S obzirom na to da gotovo trećina naših pacijenata liječenih oralnim antipsihoticima pokazuje nesuradljivost prestankom uzimanja lijeka kada se osjećaju bolje, ovakvi nas rezultati ne iznenađuju, budući da je za održavanje remisije potrebno redovito uzimanje terapije.

Jedna od glavnih prednosti LAIA je mogućnost ranog prepoznavanja prekida uzimanja terapije ili nepridržavanja uputa o liječenju, što nije slučaj s oralnom terapijom. Naime, pacijent, da bi primio LAIA, mora redovito posjećivati liječnika. Na taj način liječnik može kontaktirati pacijenta ukoliko propusti unaprijed dogovoreni termin za uzimanje terapije i pokušati utjecati na njegovu suradljivost. U tome ispitani psihijatri vide prednost jer na taj način lakše kontroliraju bolest, a ispitani pacijenti osjećaju sigurnost jer znaju da neće zaboraviti primiti dozu. Uz osjećaj sigurnosti, mnogi su razlozi zbog kojih se pacijenti odlučuju na LAIA terapiju kao što su želja za oporavkom, strah od ponovne hospitalizacije, pogoršanje bolesti i jednostavnost primjene. Način doziranja lijeka jednom u dva do četiri tjedna pacijenti smatraju prednošću LAIA jer osim što su jednostavni za primjenu, ne moraju svaki dan razmišljati o uzimanju terapije i potencijalno se dvoumiti oko toga. Interesantno je da su naši ispitanici liječeni oralnom terapijom također rekli da smatraju da bi im bilo jednostavnije kada bi lijek istog učinka mogli primiti jednom u dva do četiri tjedna. Takvi rezultati dobiveni su i u istraživanju drugih autora (16). Međutim, problem je nedovoljna informiranost velikog broja pacijenata o mogućnostima liječenja te prema našim rezultatima više od polovice ispitanika nikada nije čulo za LAIA. Moguće je da je upravo to jedan od



razloga zbog kojega je relativno mali broj pacijenata liječenih tom vrstom terapije. Drugi mogući razlog je strah pacijenata od injekcije (17), ali naši rezultati ne govore u prilog tome (31 pacijent navodi da nema strah od injekcije).

Iako Patel i suradnici (16) navode da je veći broj pacijenata liječenih s LAIA od onih liječenih oralnom terapijom koji smatraju da im je terapija nametnuta od strane psihijatra, novija istraživanja naglašavaju važnost da konačnu odluku o načinu liječenja donese pacijent u suradnji sa svojim psihijatrom nakon detaljnoga informiranja o prednostima i nedostacima svih mogućnosti terapije (14). Rezultati našega istraživanja pokazuju da su se gotovo svi pacijenti na liječenje s LAIA odlučili na prijedlog, a ne nagovor psihijatra, što smatramo pozitivnim pomakom u pristupu liječenju budući da je u skladu s gore navedenim ciljevima.

Rezultati ankete kojom smo ispitali mišljenja psihijatara pokazuju uglavnom pozitivne stavove o LAIA. Većina psihijatara smatra da je primjena LAIA značajno doprinijela liječenju shizofrenije te da ta vrsta terapije ima više prednosti nego nedostataka. Također velik broj njih navodi da je skloni propisivanju LAIA. Unatoč ovakvim rezultatima i svim dosad navedenim prednostima, broj pacijenata liječenih s LAIA manji je od očekivanog. Naime, prosječno 20 % njihovih pacijenata trenutno je liječeno tom vrstom terapije. Na ovakvu problematiku ukazuju i drugi autori koji smatraju da se LAIA propisuju relativno rijetko (18). Točan razlog ovakvoj statistici još uvijek nije poznat, no istraživanja pokazuju da neki psihijatri smatraju da su LAIA staromodni i stigmatizirajući, navode problem njihove visoke cijene, misle da je taj oblik terapije neprihvatljiv većini pacijenata i da bi takav prijedlog narušio odnos liječnik–pacijent (19). Međutim, u našem istraživanju se veći broj psihijatara slaže s tim da su LAIA dugoročno jeftiniji oblik terapije od oralnih antipsihotika. Ovakve promjene u stavovima vjerojatno su posljedica toga što se kroz vrijeme uočilo da je kod pacijenata liječenih s LAIA smanjeni rizik od relapsa i rehospitalizacije, koji su važni prediktori dugoročno skupog liječenja (18,19). Nadalje, smatramo važnim naglasiti različite stavove psihijatara i pacijenata o LAIA terapiji. Iako pacijenti navode pozitivno mišljenje o LAIA te oni liječeni oralnom terapijom smatraju da bi im bilo jednostavnije primiti lijek jednom u dva do četiri tjedna i mali broj njih navodi strah od injekcije, većina psihijatara misli da bi mnogi njihovi pacijenti radije odabrali oralnu terapiju. Upravo bi zbog toga buduća istraživanja trebala usmjeriti u detaljnije ispitivanje stavova i pacijenata i psihijatara o terapiji.

Još jedan od mogućih razloga rijetkog propisivanja LAIA povezan je s nuspojavama. Naši rezultati pokazuju da više od pola psihijatara smatra da bi se stari LAIA češće propisivali da imaju manje nuspojava, a otprilike trećina njih misli da su ozbiljnije nuspojave češće

povezane s LAIA nego s istim lijekom u oralnom obliku. Ispitivanjem pacijenata dobili smo da iako nema statistički značajne razlike u učestalosti javljanja nuspojava kod pacijenata liječenih oralnom terapijom i LAIA, ipak nešto veći broj pacijenata liječenih oralnim antipsihoticima slabije podnosi svoju terapiju te je zanimljivo to što veći broj njih neželjene pojave izravno prepisuje svojim lijekovima.

### **6.1. Ograničenja istraživanja**

Budući da je ovo preliminarno istraživanje, nosi sa sobom određena ograničenja. Korištene su nestandardizirane ankete te je ispitivanje izvršeno na relativno malom uzorku, što je moglo rezultirati potencijalno nižim statističkim vjerojatnostima određenih čimbenika ispitivanih na ovom uzorku.

## **7. ZAKLJUČCI**

Ovo je dosad jedino istraživanje ovakvoga tipa provedeno u Hrvatskoj. Naše su hipoteze djelomično potvrđene. Većina pacijenata liječenih s LAIA zadovoljnija je svojom terapijom od pacijenata liječenih oralnim antipsihoticima te navode da ta terapija ima više prednosti nego nedostataka. Također većina psihijataru smatra da je bolja suradnja s pacijentima liječenima s LAIA te je velik broj tih pacijenata zadovoljno svojim odnosom s liječnikom i ima povjerenja u njega. Prema iskustvima naših psihijataru, nešto su češće ozbiljnije nuspojave vezane uz LAIA, dok se ispitivanjem pacijenata pokazalo da je veći broj onih koji slabije podnose svoju terapiju liječeno oralnim antipsihoticima. Stavovi psihijataru u našem istraživanju o LAIA terapiji su uglavnom pozitivna, ali s obzirom na to da je relativno mali broj njihovih pacijenata koji prima tu vrstu terapije, ističemo da ipak psihijatri i dalje daju prednost oralnoj terapiji. Iako pacijenti navode pozitivne stavove o primjeni LAIA, većina psihijataru misli da bi mnogi njihovi pacijenti radije odabrali oralnu terapiju. Upravo bi zbog toga buduća istraživanja trebala usmjeriti u detaljnije ispitivanje stavova i pacijenata i psihijataru o terapiji kako bi se postigla viša razina informiranosti, bolje međusobno razumijevanje te eventualno pozitivno utjecalo na trend niskog propisivanja LAIA.

Budući da je ovo preliminarno istraživanje, smatramo da smo prikupili značajne podatke iz zagrebačkih psihijatrijskih ustanova te bi buduća slična istraživanja na drugim područjima Republike Hrvatske mogla dati širu sliku i dodatne korisne informacije o ovoj temi.

## **8. ZAHVALE**

Zahvaljujemo našem mentoru prof. dr. sc. Miri Jakovljeviću koji nam je uvelike pomogao i omogućio izradu ovoga rada.

Također, zahvaljujemo se ravnatelju Klinke za psihijatriju „Vrapče“, prof. dr. sc. Vladi Jukiću te ravnatelju Psihijatrijske bolnice „Sveti Ivan“, doc. dr. sc. Igoru Filipčiću koji su nam odobrili provođenje istraživanja u tim ustanovama te time ukazali povjerenje.

Hvala svim sudionicima koji su dobrovoljno sudjelovali u provođenju anketa.

Hvala mag. psych. Hrvoju Malekoviću za pomoć u obradi statističkih podataka te prof. dr.sc. Zdenku Sonickom za pomoć u interpretaciji statističkih rezultata.

Hvala mag.croat. Lidiji Bogović, na lektoriranju.

## 9. POPIS LITERATURE

1. Hotujac Lj (ur.), Begić D, Folnegović Šmalc V, Gregurek R, Henigsberg N, Jakovljević M i sur. *Psihijatrija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2006.
2. Jakovljević M. Long-acting injectable (depot) antipsychotics and changing treatment philosophy: Possible contribution to integrative care and personal recovery of schizophrenia. *Psychiatr Danub* 2014 Dec;26(4):304-307.
3. Gopalakrishna G, Aggarwal A, Lauriello J. Long-Acting Injectable Aripiprazole: How Might It Fit In Our Tool Box?. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2013;7(2):87-92.
4. Osborne RH, Dalton A, Hertel J, Schrover R, Kingsford Smith D. Health-related quality of life advantage of long-acting injectable antipsychotic treatment for schizophrenia: a time trade-off study. *Health and Quality of Life Outcomes* 2012 10:35.
5. Ahmadkhaniha HR, Bani-Hashem S, Ahmadzad-Asl M. Depot Typical Antipsychotics versus Oral Atypical Antipsychotics in Relapse Rate Among Patients with Schizophrenia: A Five –Year Historical Cohort Study. *Iran J Psychiatry Behav Sci* 2014 Spring;8(1):66-71.
6. Rossi G, Frediani S, Rossi R, Rossi A. Long-acting antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia: use in daily practice from naturalistic observations. *BMC Psychiatry* 2012 12:122.
7. Bencarić L, *Registar lijekova u Hrvatskoj 2014*. Zagreb: Udruga poslodavaca u zdravstvu; 2014.
8. Lasser RA, Schooler NR, Kujawa M, Jarboe K, Docherty J, Weiden P. A New Psychosocial Tool for Gaining Patient Understanding and Acceptance of Long-acting Injectable Antipsychotic Therapy. *Psychiatry (Edgemont)* 2009;6(4):22-27.
9. Llorca PM, Abbar M, Courtet P, Guillaume S, Lancrenon S, Samalin L. Guidelines for the use and management of long-acting injectable antipsychotics in serious mental illness. *BMC Psychiatry* 2013 13:340.
10. Hogan TP, Award AG, Eastwood R. A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity. *Psychol Med* 1983 Feb;13(1):177-183.

11. Voruganti LN, Awad AG. Personal evaluation of transitions in treatment (PETiT): a scale to measure subjective aspects of antipsychotic drug therapy in schizophrenia. *Schizophr Res* 2002 Jul 1;56(1-2):37-46.
12. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res* 2000 May 5;42(3):241-247.
13. Weiden P, Rapkin B, Mott T, Zygmunt A, Goldman D, Horvitz-Lennon M, Frances A. Rating of Medication Influence (ROMI) Scale in Schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994;20(2):297-310.
14. James BO, Omoaregba JO, Okonoda KM, Otefe EU, Patel MX. The knowledge and attitudes of psychiatrists towards antipsychotic long-acting injections in Nigeria. *Ther Adv Psychopharmacol* 2012;2(5):169-177.
15. Caroli F, Raymondet P, Izard I, Plas J, Gall B, Delgado A. Opinions of French patients with schizophrenia regarding injectable medication. *Patient Prefer Adherence* 2011;5:165-171.
16. Wehring HJ, Thedford S, Koola M, Kelly DL. Patient and Health Care Provider Perspectives on Long Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia and the Introduction of Olanzapine Long-Acting Injection. *J Cent Nerv Syst Dis* 2011;3:107-123.
17. Jeong HG, Lee MS. Long-acting Injectable Antipsychotics in First-episode Schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2013;11(1):1-6.
18. Bernardo M, San L, Olivares JM, Dilla T, Polavieja P, Gilaberte I, Álvarez M, Ciudad A. Treatment patterns and health care resource utilization in a 1-year observational cohort study of outpatients with schizophrenia at risk of nonadherence treated with long-acting injectable antipsychotics. *Patient Prefer Adherence* 2011;5:601-610.
19. Kirschner M, Theodoridou A, Fusar-Poli P, Kaiser S, Jäger M. Patients' and clinicians' attitude towards long-acting depot antipsychotics in subjects with a first episode of psychosis. *Ther Adv Psychopharmacol* 2013;3(2):89-99.

## 10. SAŽETAK

Sarah Bjedov, Mirta Ciglar

Dugodjelujući antipsihotici u liječenju shizofrenije – stavovi psihijatarata i pacijenata

Shizofrenija je kronična mentalna bolest koja se liječi oralnim i intramuskularnim antipsihoticima. Dugodjelujući intramuskularni antipsihotici (LAIA), unatoč potencijalno mnogim prednostima, rijetko se propisuju te je njihova primjena uglavnom rezervirana za nesuradljive bolesnike. Cilj ovog preliminarnog istraživanja bio je ispitati stavove psihijatarata i pacijenata kako bismo dobili uvid u prednosti, nedostatke i moguće razloge rijetkog propisivanja LAIA. Sastavljene su tri ankete te je ispitano ukupno 48 psihijatarata, 50 pacijenata liječenih oralnom terapijom i 50 pacijenata liječenih s LAIA. Usporedbom pacijenata, veći broj njih liječenih s LAIA osjeća poboljšanje (82%). 84% pacijenata liječenih s LAIA i 46% pacijenata liječenih oralnom terapijom smatra jednostavnijim način primjene lijeka jednom u dva do četiri tjedna. Iako 78% psihijatarata navodi da je sklono propisivanju LAIA, mali je broj njihovih pacijenata kojima je to i propisano (medijan=20%). Unatoč pozitivnim stavovima pacijenata o LAIA, većina psihijatarata (68,08%) smatra da pacijenti radije odabiru oralnu terapiju. Upravo bi zbog toga buduća istraživanja trebala usmjeriti u detaljnije ispitivanje stavova i pacijenata i psihijatarata o terapiji.

**Ključne riječi:** LAIA, psihijatri, pacijenti, stavovi

## 11. SUMMARY

Sarah Bjedov, Mirta Ciglar

Long-acting injectable antipsychotics in treatment of schizophrenia – attitudes of psychiatrists and patients

Schizophrenia is a chronic mental illness that can be treated with oral and intramuscular antipsychotics. Despite many potential benefits, long-acting injectable antipsychotics (LAIA) are rarely prescribed and their usage is mostly reserved for nonadherent patients. The aim of this preliminary research was to examine attitudes of psychiatrists and patients to get a better insight into advantages, disadvantages and possible reasons for rarely prescribing of LAIA. Three different questionnaires were given to total of 48 psychiatrists, 50 patients treated with oral medication and 50 patients treated with LAIA. Comparison among patients shows that there is a larger number of patients treated with LAIA that feels better (82%). 84% of patients treated with LAIA and 46% of patients treated with oral medication consider the usage of LAIA more simple. Although 81,25% of psychiatrists state that they tend to prescribe LAIA, there is a small number of their patients that are using it (median=20%). Despite positive attitudes of patients toward LAIA, majority of psychiatrists (68,08%) think that patients would rather choose oral therapy. Precisely because of this, future researches should be focused on further examination of psychiatrists' and patients' attitudes toward therapy.

**Key words:** LAIA, psychiatrists, patients, attitudes