

Antipsihotici

Antipsychotics

MARINA ŠAGUD^{1,2}, IVONA ŠIMUNOVIĆ FILIPČIĆ¹, IVANA KLINAR^{3,4}

¹KBC Rebro, Klinika za psihijatriju, Zagreb; ²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; ³PLIVA Hrvatska d. o. o.;

⁴Medicinski fakultet, Hrvatsko katoličko sveučilište, Zagreb

SAŽETAK Antipsihotici su primarno namijenjeni liječenju shizofrenije. Međutim, primjenjuju se i u drugim poremećajima što je navedeno i u Hrvatskim smjernicama za liječenje shizofrenije. Mehanizam djelovanja antipsihotika temelji se na dopaminskoj teoriji shizofrenije tako što ublažavaju učinak dopamina na D2 receptore. Antipsihotici se razlikuju prema učinku na ostale neurotransmitske sustave. Na taj se način ostvaruju učinci na negativne, kognitivne i depresivne simptome. Najbolji je odgovor na antipsihotik u ranoj fazi shizofrenije kako bi se spriječile kasnije komplikacije, poput učestalih hospitalizacija, terapijske rezistencije, kršenja zakona i zlorabe supstancija. Nastavak terapije antipsihoticima u bilo kakvom obliku više sprječava relaps nego prekid terapije. Nuspojave antipsihotika ovise o njihovu mehanizmu djelovanja. Najčešće su nuspojave ekstrapiramidni sindrom, sedacija, akatizija, porast tjelesne mase, antikolinergičke nuspojave, ortostatska hipotenzija, hiperprolaktinemija i produljenje QTc intervala, no njihova pojavnost se razlikuje ovisno o vrsti antipsihotika. U članku su prikazane mogućnosti ublažavanja nuspojava antipsihotika. Pri izboru antipsihotika vodimo se simptomima koji dominiraju kliničkom slikom, podnošljivošću antipsihotika te načinom primjene.

KLJUČNE RIJEČI: antipsihotici, shizofrenija, smjernice, mehanizam djelovanja, nuspojave

SUMMARY Antipsychotics are primarily used to treat schizophrenia, but are used in several other disorders as well, which is also recognized in Croatian guidelines for the treatment of schizophrenia. The antipsychotic mechanism is based on the dopamine theory of schizophrenia and moderating the effect of dopamine on D2 receptors. Antipsychotics differ according to their effect on other neurotransmitter systems. They have an effect on negative, cognitive, and depressive symptoms. In the early stages of schizophrenia, antipsychotic medication yields the best results, thus preventing subsequent complications such as frequent hospitalization, therapeutic resistance, law-breaking, and substance abuse. Continuing antipsychotic therapy in any form prevents relapse as opposed to discontinuation of therapy. Side effects of antipsychotics depend on the mechanism of action. The most common side effects are extrapyramidal symptoms, sedation, akathisia, weight gain, anticholinergic side effects, orthostatic hypotension, hyperprolactinemia, and prolongation of the QTc interval, but their prevalence differs depending on the type of antipsychotic. This article provides recommendations to diminish those side effects. When choosing an antipsychotic, we ought to be led by the symptoms that dominate the clinical picture, tolerability of the antipsychotic, and method of administration.

KEY WORDS: antipsychotics, schizophrenia, guidelines, action mechanism, side effects



Uvod

Antipsihotici su primarno namijenjeni liječenju shizofrenije. Međutim, primjenjuju se i u drugim poremećajima. Prema Hrvatskim smjernicama za liječenje shizofrenije, antipsihotici su lijekovi prvog izbora za liječenje shizofrenije, shizoafektivnog poremećaja, perzistirajućega sumanutog poremećaja, akutnoga psihotičnog poremećaja, ostalih neorganskih i nespecificiranih psihotičnih poremećaja, organskih uvjetovanih psihotičnih poremećaja, psihotične dekompenzacije afektivnih poremećaja, postpartalne psihoze, psihotične dekompenzacije u okviru demencije, psihotičnog poremećaja uvjetovanog psihoaktivnim tvarima, shizotipnog poremećaja te psihotične dekompenzacije kod drugih poremećaja ličnosti. Učinkovitost i podnošljivost antipsihotika proizlazi iz njihova mehanizma djelovanja.

Mehanizam djelovanja antipsihotika

Antipsihotici imaju vjerojatno najsloženiji mehanizam djelovanja među svim psihofarmacima (1).

Učinak na dopaminski sustav

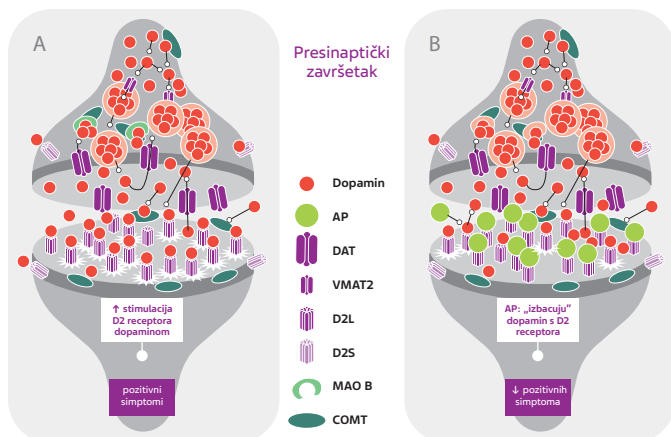
Mehanizam djelovanja antipsihotika temelji se na dopaminskoj teoriji shizofrenije. Zahvaljujući modernim tehnikama, prije svega PET tehnologiji (visoko osjetljiva slikovna tehnika koja koristi male količine selektivnih radiofarmaka), moguće je *in vivo* u mozgu vidjeti vezanje antipsihotika na receptore, enzime i transportere. Ta su istraživanja utvrdila sljedeće:

- Sinteza dopamina te njegovo oslobađanje povećani su u asocijativnom strijatumu. Zbog viška dopamina dolazi do njegova pojačana učinka na D2 receptore, što dovodi do pozitivnih simptoma psihoze (sumanutih ideja, halucinacija i dezorganiziranog ponašanja).
- Antipsihotici sprječavaju učinak dopamina na D2 receptore, što ima za posljedicu ublažavanje pozitivnih psihotičnih simptoma.

Učinak antipsihotika u dopaminskoj sinapsi u asocijativnom strijatumu prikazuje slika 1. (2).

Svi antipsihotici ublažavaju učinak dopamina na D2 receptore

SLIKA 1. Dopaminska sinapsa u asocijativnom strijatumu kod pozitivnih simptoma i učinak antipsihotika



Prilagođeno prema ref. 2.

Legenda: DAT – dopaminski transporter, D2S – presinaptički dopaminski D2 receptori, D2L – postsinaptički dopaminski D2 receptori, AP – antipsihotik, MAO B – monoaminooksidaza tipa B, VMAT – vezikularni monoaminski transporter tipa 2, COMT – katekolamin-O-metiltransferaza

re. Do dana današnjeg niti jedna molekula antipsihotika koji se nalaze na tržištu ne postiže primarni učinak putem drugih receptora (3). Međutim, antipsihotici ne utječu na veličinu sinteze dopamina u strijatumu, barem ne tijekom akutnog liječenja (4). Stoga i prekid liječenja antipsihoticima u velike većine osoba dovodi do ponovnog vraćanja simptoma.

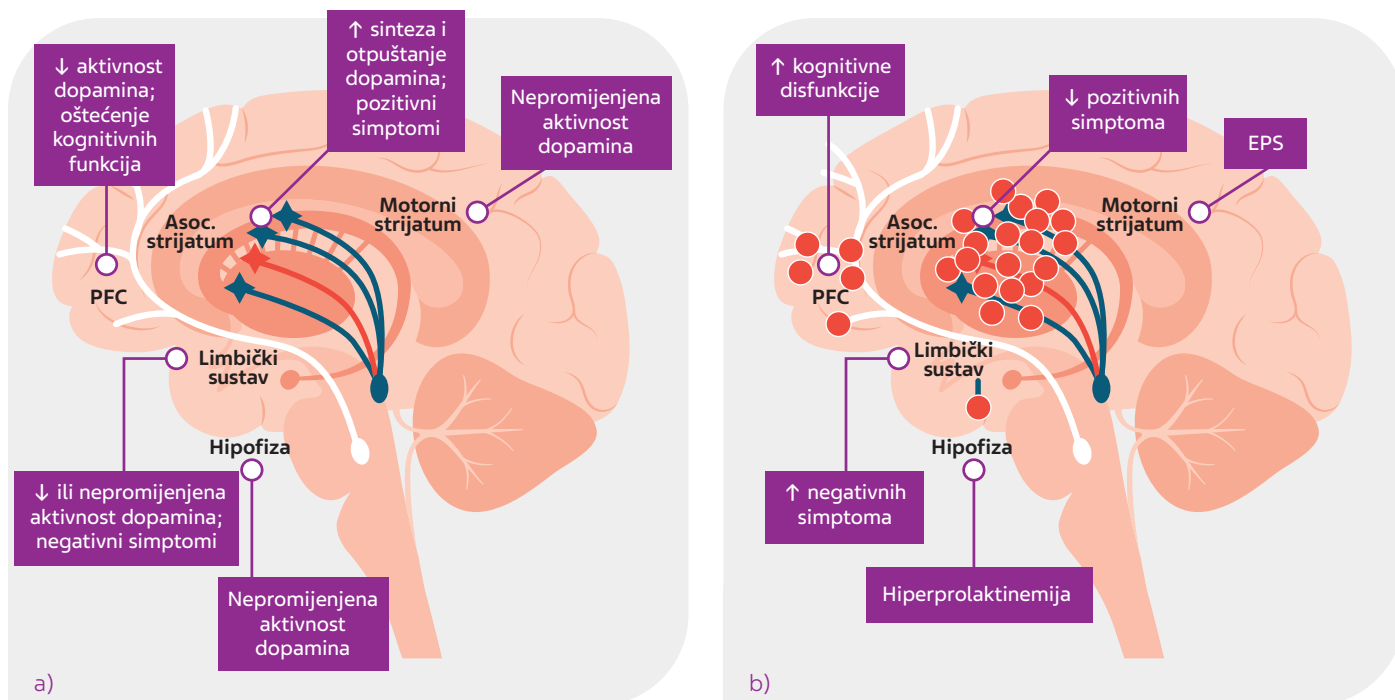
Međutim, opisana hiperdopaminergija nije utvrđena u svih bolesnika sa shizofrenijom, a pogotovo ne u onih s terapijskom rezistencijom. Stoga neki stručnjaci smatraju da postoje najmanje dvije vrste shizofrenije s obzirom na dopamin (hiper- i normo-dopaminergička) (5).

Antipsihotici se dijele na antipsihotike starije i novije generacije ili prve, druge i treće generacije. Zamjerka ovoj podjeli jest da svaka od navedenih skupina obuhvaća vrlo heterogene lijekove koji imaju malo toga zajedničkog. Stoga su predložene i alternativne podjele prema mehanizmu djelovanja, odnosno receptorskom profilu (6). Najčešća podjela antipsihotika u literaturi ipak se odnosi na njihov učinak na D2 receptore. Antipsihotici se razlikuju prema vrsti učinka na D2 receptore. Dijeje se na:

1. snažne antagoniste
2. slabe antagoniste
3. parcijalne agoniste.

Stariji antipsihotici, kao i najveći broj postojećih antipsihotika, snažni su antagonisti D2 receptora. To znači da ovisno o dozi blokiraju učinak dopamina na receptor. Optimalan učinak postiže se kod zauzetosti D2 receptora u strijatumu između 60 i 80 %, što postiže povoljan učinak na pozitivne simptome. Međutim, antagonizam na D2 receptore u ostalim područjima mozga može dovesti do nepovoljnih reakcija, kao što pokazuje slika 2. (7).

SLIKA 2. Učinak snažnih D2 antagonista u različitim dopaminskim putovima



Prilagođeno prema ref. 7.

a) U osoba sa shizofrenijom koje nisu liječene: dopaminska transmisija povećana je u asocijativnom strijatumu (pozitivni simptomi), smanjena u prefrontalnom korteksu (kognitivni i negativni simptomi), nepromijenjena u senzomotornom i limbičkom strijatumu te tuberoinfundibularnom putu. b) U bolesnika koji dobivaju snažne antagoniste D2 receptora (više doze), dopaminska transmisija smanjuje se u asocijativnom strijatumu (stabilizacija dopaminske aktivnosti – poboljšanje pozitivnih simptoma), prefrontalnom korteksu (pogoršanje kognitivnih i negativnih simptoma), senzomotornom strijatumu (EPS), limbičkom strijatumu (sekundarni negativni simptomi) te tuberoinfundibularnom putu (hiperprolaktinemija).

TABLICA 1. Učinci antipsihotika na D2 receptore

UČINAK NA D2 RECEPTOR	ANTIPSIHOTICI	ZAUZETOST D2 RECEPTORA	PREDNOSTI	NEDOSTACI
snažan antagonizam	svi osim dolje navedenih	u terapijskim dozama: 60 – 80 %, razlika ovisno o dozi	↑ učinkovitost na pozitivne simptome	ovisno o dozi: EPS, ↑ prolaktina, sekundarni negativni simptomi, disforija, dopaminska suprasenzitivna psihoza, tardivna diskinezija, pogoršanje simptoma Parkinsonove bolesti
slabiji antagonizam	klozapin, kvetiapin	nikada ne prelazi 60 %	↑ učinkovitost na negativne i depresivne simptome; ↓ EPS; ↓ hiperprolaktinemije, ne pogoršava simptome Parkinsonove bolesti	brz nastanak psihoze nakon ukidanja terapije („rebound“ psihoza); ili kod stresnih životnih događaja
parcijalni agonizam	aripiprazol, brekspiprazol, kariprazin	u terapijskim dozama: > 80 %	↑ učinkovitost na negativne i depresivne simptome; ↓ hiperprolaktinemije	↑ impulzivno ponašanje, mučnina, povraćanje, nesanica, agitacija, akatizija, pogoršanje simptoma Parkinsonove bolesti

EPS – ekstrapiramidni simptomi
Prilagođeno prema ref. 8.

Osim snažnog antagonizma, postoje i druge dvije vrste učinaka na D2 receptore, kao što pokazuje tablica 1. (8).

Učinak na ostale sustave

Antipsihotici se razlikuju prema učinku na ostale neurotransmitske sustave. Na taj se način ostvaruju učinci na negativne, kognitivne i depresivne simptome. Naime, dok se hiperdopaminergija u asocijativnom strijatumu povezuje s pozitivnim simptomima, ostali se simptomi povezuju s drugim čimbenicima. Primjerice, negativni

simptomi povezuju se s upalom niskog stupnja (9). Ostali učinci antipsihotika prikazani su u tablici 2. (10).

Antipsihotici se značajno razlikuju prema učinku na druge receptore, kao što prikazuje tablica 3. (7). Afinitet antipsihotika napravljen je prema konstanti inhibicije (Ki): što je Ki niži, afinitet antipsihotika je veći. Za svaki je antipsihotik zatamnjeno područje za receptor za koji određeni antipsihotik ima najveći afinitet. To znači da antipsihotik najprije djeluje na taj receptor nakon što se počne uzimati, a kako njegova koncentracija raste,

TABLICA 2. Učinak blokade nedopaminskih receptora

BLOKADA RECEPTORA	POŽELJAN UČINAK	NUSPOJAVA
histaminski H1 (antagonizam)	anksioliza, poboljšanje spavanja, ↓ EPS i akatizije, antiemetički učinak, sedacija*	↑ apetita/tjelesne težine, sedacija*, vrtoglavica pri naglom ustajanju
α1 adrenergički (antagonizam)	↓ simptoma benigne hipertrofije prostate, sedacija*	ortostatska hipotenzija, refleksna tahikardija, sedacija*
α2 adrenergički (antagonizam)	antidepresivni i prokognitivni učinak	hipertenzija, tahikardija, pojačana budnost
M1-M5 kolinergički (antagonizam), M1 kolinergički parcijalni agonizam	↓ EPS, sedacija*, bronhodilatacija, spazmoliza, antiemetički i antivertiginozni učinak	oštećenje pamćenja, smetenost, suhoća usta, zamućen vid, retencija urina, opstipacija, sedacija*
5-HT1A (parcijalni agonizam)	↓ kognitivnih, negativnih i depresivnih simptoma	prejaka aktivacija: noćne more i halucinacije, mučnina
5HT2C serotoninergički (antagonizam, inverzni agonizam)	anksiolitički i antidepresivni učinak, ↑ kognitivnih funkcija	blokada osjećaja sitosti: ↑ apetita/tjelesne težine
5HT2A serotoninergički (antagonizam, inverzni agonizam)	↓ negativnih simptoma, EPS i akatizije	vrtoglavica, ošamućenost, hipotenzija
5HT3 (antagonizam)	antiemetički učinak	opstipacija
5HT6 (antagonizam)	↓ kognitivnih simptoma	
5HT7 (antagonizam)	poboljšanje spavanja, uspostava dnevnog ritma, anksiolitički i antidepresivni učinak	

*sedacija može biti i poželjan i nepoželjan učinak, ovisno o kliničkoj slici
Prilagođeno prema ref. 1., 3., 6., 7., 10.

TABLICA 3. Afinitet antipsihotika prema različitim receptorima

ANTIPSIHOTIK	D2	5HT1A	5HT2A	5HT2C	5HT3	5HT6	5HT7	M1	H1	α 1	α 2
Amisulprid	+++	∅	∅	∅	∅	∅	++	∅	∅	∅	∅
Aripiprazol	++++	+++	+++	++	+	+	++	∅	++	++	∅
Asenapin	+++	+++	++++	++++	∅	++++	++++	∅	+++	+++	+++
Breksipirazol	++++	++++	++++	++	N	++	+++	∅	++	+++	++++
Flufenazin	++++	+	++	+	∅	++	+++	∅	++	+++	∅
Haloperidol	+++	∅	++	∅	∅	∅	∅	∅	∅	++	+
lloperidon	+++	++	+++	++	∅	++	++	∅	+	++++	++
Kariprazin	++++	+++	++	+	∅	∅	+	∅	++	+	∅
Klorpromazin	+++	+	+++	++	+	++	++	++	+++	++++	+
Klozapin	+	+	++	+++	++	+++	++	+++	+++	+++	+++
Kvetiapin	+	∅	+	+	+	∅	+	+	++	+++	++
Lurasidon	+++	+++	++++	+	∅	NP	++++	∅	∅	++	++
Olanzapin	++	∅	+++	++	++	+++	++	+++	+++	++	+
Paliperidon	+++	+	++++	++	NP	∅	+++	∅	+++	+++	+++
Promazin	+	∅	+++	++	NP	NP	NP	+	++++	+++	+++
Risperidon	+++	+	++++	++	∅	∅	++++	∅	+	+++	+++
Sertindol	++	+++	++++	+++	NP	++++	++	∅	+	+++	+
Sulpirid	+++	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅
Ziprasidon	+++	+++	++++	++++	∅	++	+++	∅	++	++	+

Što je Ki niži, afinitet je veći – vrlo visok afinitet: $K_i < 1$ (++++); visok afinitet: $K_i = 1 - < 10$ (+++); umjereni afinitet: $K_i = 10 - 100$ (++); slab afinitet: $K_i > 100 - 1000$ (+); vrlo slab: $K_i > 1000$ (∅); NP: nema podataka u literaturi.

Prilagođeno prema ref. 7.

tako antipsihotik počinje djelovati i na druge, označene receptore.

Učinkovitost antipsihotika

Zahvaljujući metaanalizama koje obuhvaćaju stotine randomiziranih studija i desetke tisuća ispitanika, učinkovitost antipsihotika dobro je utvrđena. Svi su antipsihotici učinkoviti u liječenju akutne faze shizofrenije (11). Pritom se njihov učinak može očekivati već unutar prvog tjedna terapije, a maksimalni učinak nakon 3 tjedna, iako postoje razlike među antipsihoticima (12). Međutim, daljnje blaže poboljšanje može se očekivati do 8. tjedna liječenja, stoga je preporuka primjene jednog antipsihotika do 8 tjedana, prije nego se proglasi neučinkovitim (12). Žene imaju bolji odgovor na antipsihotike nego muškarci, iako su antipsihotici učinkoviti u oba spola, ali se učinak antipsihotika smanjuje s dobi (13). Najbolji je odgovor na antipsihotik u ranoj fazi shizofrenije te se na taj način mogu spriječiti kasnije komplikacije nesuradljivosti, poput učestalih hospitalizacija, terapijske rezistencije, kršenja

zakona i zlouporabe supstancija (1).

Antipsihotici više nego dvostruko smanjuju vjerojatnost relapsa i hospitalizacije unutar godinu dana u odnosu na placebo, te također značajno povećavaju kvalitetu života i socijalno funkcioniranje (14). Pritom su svi antipsihotici podjednako učinkoviti i bolji od placebo u prevenciji relapsa, u osoba kod kojih je postignuta klinička stabilnost (15), te nisu utvrđene bitnije razlike među antipsihoticima u prevenciji relapsa, u bolesnika sa shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem (15). Međutim, prema drugoj metaanalizi, aripiprazol, olanzapin i paliperidon, u peroralnom ili dugodjelujućem obliku, imali su najveću količinu pouzdanih dokaza u prevenciji relapsa (16).

U svakom slučaju, nastavak terapije antipsihoticima u bilo kakvom obliku više sprječava relaps nego prekid terapije (17). Nagli prekid antipsihotika dovodi do pojave novih somatskih, ali i psihijatrijskih simptoma (18). Nadalje, antipsihotici smanjuju rizik nasilničkog ponašanja za oko 43 % (19). Klozapin je i dalje najučinkovitiji antipsihotik te jedini koji je odobren za primjenu kod terapijske rezistencije (20).

TABLICA 4. Najčešće nuspojave antipsihotika ovisno o vrsti antipsihotika

ANTI-PSIHOTIK	EPS*	SEDACIJA	AKATIZIJA	↑ TJELESNE TEŽINE	ANTI-KOLINERGIČKE NUSPOJAVE	ORTOSTATSKA HIPOTENZIJA	↑ PRO-LAKTINA	↑ QTC INTERVALA
Amisulprid	++	+/-	+	+	-	+/-	++	++
Aripiprazol	+	+/-	++	+/-	-	+/-	-	-
Flufenazin	++	+/-	++	-	+	-	+	
Haloperidol	++	+/-	++	+/-	+	-	+	+
Klozapin	-	++	-	++	++	++	-	+
Kvetiapin	-	++	+/-	++	++	++	+/-	+
Lurasidon	+	+	++	-	-		+	-
Olanzapin	+	++	+	++	++	+	+	+
Paliperidon	++	+/-	+	+	-	+	++	+
Risperidon	++	+	++	+	-	+	++	+
Sulpirid	++	+	++	+	-	-	++	+
Ziprasidon	++	+	++	-	-	-	++	++

++ javljaju se češće u terapijskim dozama, + rjeđe se javljaju; +/- rijetko se javljaju; - ne javljaju se; *EPS se u metaanalizama mjeri najčešće kao potrošnja antikolinergika

Prilagođeno prema ref. 6., 7., 11., 21., 22., 23.

Očekivano, antipsihotici imaju veću učestalost neželjenih reakcija nego placebo (11, 14), ali se oni bitno razlikuju po vrsti nuspojava koje uzrokuju (11).

Podnošljivost antipsihotika

Nuspojave antipsihotika ovise o njihovu mehanizmu djelovanja. Pojavnost nuspojava također je najbolje istražena u velikim metaanalizama. Međutim, one najčešće pokazuju relativne razlike među antipsihoticima, a često je rasap pojavnosti vrlo velik za pojedini antipsihotik. Zato ove podatke treba uzeti s oprezom jer su individualne razlike velike. Povezanost određenih antipsihotika s nuspojavama pokazuje tablica 4. (7, 11, 21 – 23).

Porast tjelesne težine

Prema nekim metaanalizama, svi antipsihotici mogu dovesti do porasta tjelesne težine u odnosu na placebo (22), a prema drugim autorima, to se događa kod oko polovice antipsihotika, ali u akutnom liječenju (11). Pritom većina antipsihotika dovodi do porasta od oko 3 kg, ali postoje značajne razlike među molekulama antipsihotika (11, 22). Osjetljivije su osobe koje po prvi put uzimaju antipsihotike (24), a najveći je na početku liječenja te se povezuje s porastom glukoze i lipidnih parametara (25). Uz terapiju antipsihoticima moguć je i gubitak tjelesne težine, no on je zabilježen rjeđe (24, 25).

Ortostatska hipotenzija

Kao skupina, antipsihotici nove generacije povećavaju

vjerojatnost ortostatske hipotenzije u odnosu na placebo, što se zapaža i kod malih doza (26), odnosno svi postojeći antipsihotici imaju „neki“ rizik ortostatske hipotenzije (21). Pritom je veličina učinka slična centralnim i perifernim blokatorima – receptora, a manja od blokatora – receptora i tricikličkih antidepresiva (26).

Hiperprolaktinemija

Ova je nuspojava posljedica blokade D2 receptora u laktotropnim stanicama hipofize. Antipsihotici se značajno razlikuju u ovom učinku pa je tako porast kod terapije olanzapinom ili kvetiapienom kratkotrajan, dok je dugotrajniji kod terapije haloperidolom, a posebice risperidonom, paliperidonom, amisulpridom i sulpiridom. Najčešće su vrijednosti prolaktina unutar onih 2 do 3 puta većih od gornje granice terapijskog raspona, no u manjeg broja osoba, najčešće bolesnica, zapažene su i značajno više vrijednosti (27).

Sedacija

Sedacija je poželjna kod uznemirenih, akutno psihotičnih bolesnika, u terapiji akutnih faza bolesti. Suprotan termin od sedacije jest aktivacija koja se može očitovati kao uznemirenost, nesanica, agitacija i akatizija. Pritom jedan antipsihotik može biti i aktivirajući i sedirajući, ovisno o individualnoj osjetljivosti. Međutim, utvrđeno je da su lurasidon i karpiprazin pretežno aktivirajući, risperidon i aripiprazol podjednako aktivirajući i sedirajući, olanzapin,

kvetiapin i ziprasidon pretežno sedirajući, dok paliperidon i brekspiprazol nisu niti sedirajući niti aktivirajući (28).

Preporuka o primjeni svakoga pojedinog antipsihotika ovisi o procjeni koristi i rizika. Primjerice, iako je olanzapin pokazao nešto bolju učinkovitost u odnosu na brojne druge antipsihotike, odluku o primjeni olanzapina potrebno je „odvagnuti“ s obzirom na vjerojatnost porasta tjelesne težine, koja je također veća nego u drugih antipsihotika (23).

Različite mogućnosti ublažavanja nuspojava antipsihotika pokazuje tablica 5. (7, 21, 22, 26, 27, 29 – 31).

U slučaju pojave produženja QTc intervala ili impulzivnog ponašanja, preporučuje se ukinuti antipsihotik i primijeniti neki drugi koji se ne povezuje s navedenim događajima (21). Nadalje, nuspojave antipsihotika mogu biti ovisne o njihovoj koncentraciji, ili neovisne o koncentraciji. Postoje dokazi o korelaciji koncentracija antipsihotika i porasta tjelesne težine, hiperprolaktinemije, ekstrapiramidnih simptoma, pospanosti i konvulzija, ali i agresivnosti. Postoje pokazatelji da su kod primjene dugodjelujućih pripravaka nove generacije antipsihotika (aripiprazol, olanzapin, paliperidon i risperidon) nuspojave manje izražene nego kod peroralnih pripravaka istog antipsihotika (32).

Neki antipsihotici mogu biti ponekad povezani s preosjetljivošću, koja ne ovisi o koncentraciji lijeka, poput granulocitopenije ili miokarditisa uzrokovanih klopazinom. Danas postoji visoka razina dokaza i preporuka o praćenju koncentracija klopazina. Naime, klopazin ima najmanju

terapijsku širinu među antipsihoticima. S druge strane, interindividualne razlike u koncentraciji klopazina su velike te na njih utječu brojni parametri. Od nuspojava posebice zabrinjavaju miokarditis, pneumonija i agranulocitoza. Budući da se posebice prve dvije reakcije povezuju s upalom kao posljedicom brze eskalacije doze, nedavno su objavljene smjernice za šest individualnih shema uvođenja klopazina s obzirom na podrijetlo, popratnu terapiju, pušenje i tjelesnu masu (33).

Izbor i doza antipsihotika

Poznata je činjenica da je učinak antipsihotika podjednak, ali ono što ne vidimo u metaanalizama, postoje velike interindividualne razlike u učinku, podnošljivosti i dozi. Ne postoji antipsihotik koji je za svakoga, kao niti onaj koji nije za nikoga. Naime, antipsihotici su heterogena skupina i osim što „dijele“ afinitet prema D2 receptorima, svaki od tih lijekova ima prednosti i nedostatke. Međutim, i male razlike u koncentraciji mogu dovesti do značajnih individualnih razlika u djelotvornosti i podnošljivosti. Primjerice, nastavak liječenja standardnim dozama antipsihotika ima bolji učinak u prevenciji relapsa nego sniženje doze (22, 23). Stoga je pronalaženje ne samo najboljeg antipsihotika, već i njegove doze čija će koncentracija omogućiti optimalni omjer koristi i rizika, vrlo bitno za ishod liječenja u određenog pacijenta. Nadalje, u liječenju akutne faze primjenjuju se više doze te su najučinkovitije doze dva do tri puta veće od minimalnih učinkovitih doza (34).

TABLICA 5. Mogućnosti ublažavanja nuspojava antipsihotika

NUSPOJAVA	MOGUĆE KOMPLIKACIJE	UBLAŽAVANJE
prekomjerna tjelesna težina	hiperglikemija/dijabetes, hipertenzija, hiperlipidemija, ↑ rizik kardiovaskularnih bolesti	promjena terapije u aripiprazol, amisulprid, lurasidon ili ziprasidon; redukcijska dijeta; fizička aktivnost, dodavanje metformina
hiperprolaktinemija	seksualna disfunkcija, hipogonadizam, amenoreja, galaktoreja, ↓ gustoće kostiju	promjena u antipsihotik koji šteti prolaktin, ↓ doze, dodavanje aripiprazola 5 mg dnevno, (ako ↓ doze ima visoki rizik za pogoršanje simptoma), vitamin B6, kod vrlo visokih vrijednosti potrebno je isključiti prolaktinom
sedacija	moguć ↑ rizik tromboembolije	primjena ukupne/većine doze navečer; promjena u manje sedirajući antipsihotik, sniženje doze, ukidanje popratne terapije sa sličnim učinkom
akatzija	uznemirenost, disforija, moguć nastanak suicidalnosti	↓ doze snažnog D2 antagonista, promjena terapije u slabiji D2 antagonist, primjena propranolola, mirtazapina, klonidina, benzodiazepina
EPS*	otežan hod, usporeni pokreti, teškoće govora i održavanja ravnoteže	↓ doze snažnog D2 antagonista, primjena biperiena, promjena terapije u slabiji D2 antagonist ili parcijalni D2 agonist
ortostatska hipotenzija	vrtoglavica, ošamućenost, padovi (frakture), ishemija organa	polagana titracija doze antipsihotika koji imaju učinak na α-1 receptore, izbjegavanje kombinacije sa sličnim supstancijama, primjerena hidratacija

*EPS – ekstrapiramidni simptomi

Prilagođeno prema ref. 7., 21., 22., 26., 27., 29. – 31.

Zaključak

Antipsihotici su temeljna terapija shizofrenije, a propisuju se i u brojnim drugim poremećajima. Iako svi djeluju na D2 receptor, radi se o molekulama s različitim osobinama. Razlike su manje izražene u učinkovitosti, a više u

podnošljivosti. Interindividualne razlike mogu biti vrlo velike. U nedostatku objektivnih pokazatelja, pri izboru antipsihotika vodimo se simptomima koji dominiraju kliničkom slikom, podnošljivošću antipsihotika te načinom primjene.

LITERATURA

1. Stahl SM, Djokic G. Comparing the pharmacology and pharmacokinetics of antipsychotics: Choosing an antipsychotic and dosing a long-acting injectable. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2023 May 12;73:108-118. doi: 10.1016/j.euroneuro.2023.04.015.
2. Šagud M, Mihaljević Peleš A. Mehanizam djelovanja antipsihotika. U: Mihaljević Peleš A, Šagud M., Ur., *Klinička primjena antipsihotika*, Medicinska Naklada, 2019.
3. Romeo B, Willaime L, Rari E, Benyamina A, Martelli C. Efficacy of 5-HT2A antagonists on negative symptoms in patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2023 Mar;321:115104. doi: 10.1016/j.psychres.2023.115104.
4. Jauhar S, McCutcheon RA, Veronese M i sur. The relationship between striatal dopamine and anterior cingulate glutamate in first episode psychosis changes with antipsychotic treatment. *Transl Psychiatry.* 2023 May 31;13(1):184. doi: 10.1038/s41398-023-02479-2.
5. Jauhar S, Veronese M, Nour MM i sur. Determinants of treatment response in first-episode psychosis: an 18F-DOPA PET study. *Mol Psychiatry.* 2019 Oct;24(10):1502-1512. doi: 10.1038/s41380-018-0042-4.
6. McCutcheon RA, Harrison PJ, Howes OD i sur. Data-Driven Taxonomy for Antipsychotic Medication: A New Classification System. *Biol Psychiatry.* 2023 Apr 14:S0006-3223(23)01200-3. doi: 10.1016/j.biopsych.2023.04.004.
7. Mihaljević Peleš A; Šagud M. *Psihofarmakologija*, Medicinska naklada 2023., u tisku
8. Šagud M, Mihaljević Peleš A. Mehanizam djelovanja antipsihotika. U: Mihaljević Peleš A, Šagud M., Ur., *Klinička primjena antipsihotika*, Medicinska Naklada, 2021
9. Šagud M, Madžarac Z, Nedic Erjavec G i sur. The Associations of Neutrophil-Lymphocyte, Platelet-Lymphocyte, Monocyte-Lymphocyte Ratios and Immune-Inflammation Index with Negative Symptoms in Patients with Schizophrenia. *Biomolecules.* 2023 Feb 4;13(2):297. doi: 10.3390/biom13020297.
10. Martínez AL, Brea J, Rico S, de Los Frailes MT, Loza MI. Cognitive Deficit in Schizophrenia: From Etiology to Novel Treatments. *Int J Mol Sci.* 2021 Sep 14;22(18):9905. doi: 10.3390/ijms22189905.
11. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J i sur. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2019 Sep 14;394(10202):939-951. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3. Erratum in: *Lancet.* 2019 Sep 14;394(10202):918.
12. Meyer R, Skov K, Dhillon IK i sur. Onset of Action of Selected Second-Generation Antipsychotics (Pines)-A Systematic Review and Meta-Analyses. *Biomedicines.* 2022 Dec 29;11(1):82. doi: 10.3390/biomedicines11010082.
13. Storosum BWC, Mattila T, Wohlfarth TD i sur. Gender differences in the response to antipsychotic medication in patients with schizophrenia: An individual patient data meta-analysis of placebo-controlled studies. *Psychiatry Res.* 2023 Feb;320:114997. doi: 10.1016/j.psychres.2022.114997.
14. Ceraso A, Lin JJ, Schneider-Thoma J, Sifakis S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Aug 11;8(8):CD008016. doi: 10.1002/14651858.CD008016.pub3.
15. Schneider-Thoma J, Chalkou K, Dörries C i sur. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral and long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of adults with schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2022 Feb 26;399(10327):824-836. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01997-8.
16. Ostuzzi G, Bertolini F, Tedeschi F i sur. Oral and long-acting antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia-spectrum disorders: a network meta-analysis of 92 randomized trials including

- 22,645 participants. *World Psychiatry*. 2022 Jun;21(2):295-307. doi: 10.1002/wps.20972.
17. Ostuzzi G, Vita G, Bertolini F i sur. Continuing, reducing, switching, or stopping antipsychotics in individuals with schizophrenia-spectrum disorders who are clinically stable: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2022 Aug;9(8):614-624. doi: 10.1016/S2215-0366(22)00158-4.
 18. Brandt L, Schneider-Thoma J, Sifakis S i sur. Adverse events after antipsychotic discontinuation: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2022 Mar;9(3):232-242. doi: 10.1016/S2215-0366(22)00014-1.
 19. Sariaslan A, Leucht S, Zetterqvist J, Lichtenstein P, Fazel S. Associations between individual antipsychotics and the risk of arrests and convictions of violent and other crime: a nationwide within-individual study of 74 925 persons. *Psychol Med*. 2021 Mar 11;52(16):1-9. doi: 10.1017/S0033291721000556.
 20. Šagud M. Clozapine-Induced Inflammation: What Psychiatrists Should Know? *Psychiatr Danub*. 2022 Fall;34(3):427-428.
 21. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry*. 2018 Oct;17(3):341-356. doi: 10.1002/wps.20567.
 22. Bak M, Drukker M, Cortenraad S, Vandenberk E, Guloksuz S. Antipsychotics result in more weight gain in antipsychotic naive patients than in patients after antipsychotic switch and weight gain is irrespective of psychiatric diagnosis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Feb 17;16(2):e0244944. doi: 10.1371/journal.pone.0244944.
 23. Leucht S, Schneider-Thoma J, Burschinski A i sur. Long-term efficacy of antipsychotic drugs in initially acutely ill adults with schizophrenia: systematic review and network meta-analysis. *World Psychiatry*. 2023 Jun;22(2):315-324. doi: 10.1002/wps.21089.
 24. Campforts B, Drukker M, Crins J, van Amelsvoort T, Bak M. Association between antipsychotic medication and clinically relevant weight change: meta-analysis. *BJPsych Open*. 2023 Jan 18;9(1):e18. doi: 10.1192/bjo.2022.619.
 25. Burschinski A, Schneider-Thoma J, Chiochia V i sur. Metabolic side effects in persons with schizophrenia during mid- to long-term treatment with antipsychotics: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *World Psychiatry*. 2023 Feb;22(1):116-128. doi: 10.1002/wps.21036.
 26. Bhanu C, Nimmons D, Petersen I i sur. Drug-induced orthostatic hypotension: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med*. 2021 Nov 9;18(11):e1003821. doi: 10.1371/journal.pmed.1003821. doi: 10.1371/journal.pmed.1003821.
 27. Chanson P. Treatments of psychiatric disorders, hyperprolactinemia and dopamine agonists. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2022 Dec;36(6):101711. doi: 10.1016/j.beem.2022.101711.
 28. Citrome L. Activating and Sedating Adverse Effects of Second-Generation Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia and Major Depressive Disorder: Absolute Risk Increase and Number Needed to Harm. *J Clin Psychopharmacol*. 2017 Apr;37(2):138-147. doi: 10.1097/JCP.0000000000000665.
 29. Agarwal SM, Stogios N, Ahsan ZA i sur. Pharmacological interventions for prevention of weight gain in people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Oct 3;10(10):CD013337. doi: 10.1002/14651858.CD013337.pub2.
 30. Lu Z, Sun Y, Zhang Y, Chen Y, Guo L, Liao Y, Kang Z, Feng X, Yue W. Pharmacological treatment strategies for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a systematic review and network meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2022 Jul 5;12(1):267. doi: 10.1038/s41398-022-02027-4.
 31. Junqueira DR, Bennett D, Huh SY, Casañas I Comabella C. Clinical Presentations of Drug-Induced Hyperprolactinaemia: A Literature Review. *Pharmaceut Med*. 2023 Mar;37(2):153-166. doi: 10.1007/s40290-023-00462-2.
 32. Wang D, Schneider-Thoma J, Sifakis Si sur. Long-Acting Injectable Second-Generation Antipsychotics vs Placebo and Their Oral Formulations in Acute Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized-Controlled-Trials. *Schizophr Bull*. 2023 Jun 23:sbad089. doi: 10.1093/schbul/sbad089.
 33. de Leon J, Schoretsanitis G, Smith RL i sur. An International Adult Guideline for Making Clozapine Titration Safer by Using Six Ancestry-Based Personalized Dosing Titrations, CRP, and Clozapine Levels. *Pharmacopsychiatry*. 2022;55(2):73-86. doi: 10.1055/a-1625-6388. Erratum in: *Pharmacopsychiatry*. 2022.
 34. Takeuchi H, MacKenzie NE, Samaroo D i sur. Antipsychotic Dose in Acute Schizophrenia: A Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2020 Dec 1;46(6):1439-1458. doi: 10.1093/schbul/sbaa063. -1458.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

prof. dr. sc. Marina Šagud, dr. med.
 Klinika za psihijatriju i psihološku medicinu,
 KBC Zagreb
 Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
 e-mail: marinasagud@mail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

3. srpnja 2023./July 2, 2023

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

10. srpnja 2023./July 10, 2023

