

HRVATSKE SMJERNICE ZA LIJEČENJE SHIZOFRENIJE I DRUGIH PSIHOTIČNIH POREMEĆAJA

Draženka Ostojić, Ante Silić, Marina Šagud, Aleksandar Savić, Dalibor Karlović, Martina
Rojnić Kuzman, Vjekoslav Peitl, Arlena Sabljari, Ana Pavlović

*U izradi smjernica sudjelovali: Dina Bošnjak Kuharić, Anja Dvojković, Krešimir
Radić, Marko Ćurković, Krešimir Puljić, Porin Makarić, Nikola Žaja, Anja Melada*

Uvodne napomene

Liječenje bolesnika oboljelih od shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja još uvijek predstavlja izazov suvremene psihijatrije, prvenstveno na planu ishoda bolesti. To se posebice odnosi na shizofreniju, jedan od najtežih duševnih poremećaja, čiji je kronični tijek karakteriziran izrazito heterogenom kliničkom slikom, odgovorom na terapiju, tijekom bolesti i, posebice, prognozom što je, najvjerojatnije, determinirano i neurorazvojnim i neurodegenerativnim aspektom bolesti, ali i socijalnim faktorima (kvaliteta podrške okoline, stigmatizacija itd). Epidemiološki pokazatelji ukazuju da životna prevalencija shizofrenije iznosi oko 1%, a istraživanja incidencije pokazala su varijacije u pojedinim geografskim područjima pri čemu je medijan iznosio 15,2/100.000 osoba. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije više od 21 milijuna osoba u svijetu boluje od shizofrenije, od čega oko 12 milijuna muškaraca i 9 milijuna žena (omjer javljanja bolesti u muškaraca i žena iznosi 1,4:1).

Klinička slika shizofrenije može uključivati pozitivne, negativne, kognitivne, afektivne i agresivne simptome u vidu abnormalnosti percepcije u obliku halucinatornih doživljavanja, poremećaje prosudbe determinirane sumanutim mislima i vjеровanjima, poremećaje toka misli koji se manifestiraju kroz poremećaj govora, redukciju emocionalne i voljne sfere i osjećaja zadovoljstva, različite kognitivne poteškoće (posebice one vezane uz memoriju i izvršne funkcije), uočljivo ponašanje bazirano na bolesnim (psihotičnim) iskustvima i oštećenom sistemu samokontrole, te motoričke funkcionalne promjene.

Dijagnoza shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja postavlja se na temelju simptoma i znakova bolesti sukladno dijagnostičkim kriterijima navedenim u važećoj Međunarodnoj klasifikaciji bolesti i ozljeda (MKB) i/ili Dijagnostičkom i statističkom priručniku za duševne poremećaje (engl. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders - DSM*).

U psihotične poremećaje uz shizofreniju, ubrajamo i poremećaje iz spektra shizofrenije (shizoafektivni poremećaj, perzistirajući sumanutu poremećaj, akutni psihotični poremećaj, ostale neorganske i nespecificirane psihotične poremećaje, shizotipni poremećaj) te organske uvjetovane psihotične poremećaje, psihotične dekompenzacije afektivnih poremećaja, psihotične dekompenzacije u okviru demencije, psihotične poremećaje uvjetovane psihoaktivnim tvarima, psihotične dekompenzacije poremećaja ličnosti i postpartalne psihoze.

Suvremeni pristup liječenju shizofrenije i psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije, naglasak stavlja na ishod bolesti pri čemu je fokus interesa usmjeren na prevenciju psihičke i funkcionalne deterioracije bolesnika, postizanje simptomatske i funkcionalne remisije, i u konačnici, na postizanje oporavka. Ti terapijski ciljevi impliciraju neophodnost što je moguće ranijeg provođenja adekvatnih i sveobuhvatnih farmakoloških i psihosocijalnih terapijskih intervencija primjerenih svakom pojedinom bolesniku i fazi bolesti. Navedeno je posebno važno s obzirom na činjenicu da se prve manifestacije shizofrenije najčešće javljaju u adolescenciji i ranoj odrasloj dobi, dakle u vrijeme u kojem se ostvaruje neurorazvojna, emocionalna i kognitivna maturacija (fiziološko sazrijevanje) svake osobe, iz čega proizlaze i kapaciteti za ostvarivanje psihološke autonomije, kao i za razvoj socijalnih, edukacijskih i radnih potencijala. Također, sam tijek bolesti najčešće je karakteriziran izmjenama faza poboljšanja i akutizacija nakon kojih su funkcionalni kapaciteti bolesnika sve više narušeni (oko devedeset posto liječenih bolesnika u dobi je između šesnaeste i pedeset pete godine života). Istraživanja ukazuju i da je životni vijek bolesnika oboljelih od shizofrenije u prosjeku 10 do 25 godina kraći u odnosu na opću populaciju (visoka stopa suicida, somatski komorbiditet, često neadekvatno liječen, štetne životne navike itd.), da oboljeli postižu niži stupanj edukacije u odnosu na opću populaciju, da imaju nižu zaposlenost s posljedičnim socioekonomskim padom, rjeđe ostvaruju bračne/parterske veze i sl.

Diferencijalna dijagnostika shizofrenije obuhvaća psihotične poremećaje iz kruga shizofrenije, ali i čitav niz drugih psihotičnih poremećaja (**Tablica 1.**). Cjeloživotna prevalencija psihotičnih poremećaja iznosi između 0,2 i 3,5 %, jednogodišnja incidencija iznosi između 0,01 i 0,035 %. Incidencija psihotičnih poremećaja (afektivnih i neafektivnih) po spolu ovisi o tipu psihoze i dobi, s većom incidencijom shizofrenije u muškaraca i sličnom incidencijom svih psihoza u dobi od 60 godina.

1. Izrada Smjernica

Hrvatske smjernice za liječenje shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja Hrvatskog psihijatrijskog društva namijenjene su stručnjacima iz područja mentalnog zdravlja koji se bave liječenjem odraslih osoba sa psihotičnim poremećajima. Imperativ učinkovitog liječenja shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja proizlazi iz činjenice da oboljeli često iskazuju značajni pad na planu osobnog, obiteljskog, edukacijskog, radnog i socijalnog

funkcioniranja, što se odražava ne samo na kvalitetu života bolesnika, već značajno povisuje i troškove liječenja i skrbi. Ishod, često cjeloživotnog, liječenja pojedinog bolesnika je krajnje individualan i ovisan o brojnim faktorima, no suvremeni principi liječenja shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja moraju biti bazirani na recentnim stručnim i znanstvenim spoznajama. Ove smjernice strukturirane su upravo na tim postulatima – poštovati suvremene spoznaje dijagnostike, liječenja i rehabilitacije bolesnika oboljelih od shizofrenije i srodnih psihoza.

Napominjemo da se ove smjernice odnose na farmakološko liječenje bolesnika oboljelih od shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja, a preporuke provođenja psihosocijalnih metoda liječenja i elektrokonvulzivne terapije za ovu kategoriju bolesnika nalaze se u odgovarajućim smjernicama Hrvatskog psihijatrijskog društva.

U izradi smjernica korišteni su suvremeni algoritmi za liječenje shizofrenije eminentnih (svjetskih) psihijatrijskih društava i institucija koje se bave mentalnim zdravljem. Također su korišteni i rezultati znanstvenih istraživanja iz ovog područja objavljeni u renomiranim indeksiranim znanstvenim publikacijama, te dobre kliničke prakse. Istovremeno, sve preporuke iznesene u ovim smjernicama su prilagođene prilikama i doktrinama zdravstvenog sustava Republike Hrvatske.

Preporuke dane u smjernicama bazirane su na jasno definiranim kriterijima proizašlim iz korištene znanstvene i stručne literature i dobre kliničke prakse (NICE 2002):

A	Barem jedno randomizirano kontrolirano istraživanje kao dio literature s generalno dobrom kvalitetom I konzistentnošću te koje odgovaraju na postavljena pitanja (razina dokaza Ia i Ib)
B	Adekvatno provedena klinička ispitivanja, ali ne I randomizirane kliničke studije o postavljenim pitanjima (razina dokaza IIa, IIb, III); ili ekstrapolirani iz razine dokaza I
C	Izvešća stručnih tijela ili stručna mišljenja i/ ili klinička iskustva renomiranih stručnjaka. Ovo stupnjevanje označava da nedostaju izravno primjenjive kliničke studije dobre kvalitete (razina dokaza IV), ili s ekstrapolacijom iz više razine dokaza
GPP	<i>Good practice point</i> (dobra klinička praksa): preporučena dobra klinička praksa prema konsenzusu temeljem iskustva radne grupe koja je izradila smjernice

Preporuke za stanja klinički visokog rizika za razvoj psihoze i prodromalne faze psihotičnih poremećaja navedene su prema SIGN metodologiji (2011) :

A	Barem jedna meta analiza, sustavni pregledni članak ili randomizirano kontrolirano istraživanje ocijenjeno kao meta analiza visoke kvalitete, sustavni pregledni članak randomiziranih kontroliranih istraživanja ili randomizirana kontrolirana istraživanja s vrlo niskim rizikom za pristranost (1++) i direktna primjenljivost na ciljanu populaciju <i>ili</i>
	Skup dokaza koji se sastoje uglavnom od istraživanja ocijenjenih kao dobro provedene meta analize, sustavni pregledni članci ili randomizirana kontrolirana istraživanja s niskim rizikom za pristranost (1+), direktna primjenljivost na ciljanu populaciju i konzistentnost rezultata u cjelini
B	Skup dokaza koji uključuje istraživanja ocijenjena kao sustavni pregledni članci istraživanja parova ili kohortnih studija visoke kvalitete ili istraživanja parova ili kohortne studije visoke kvalitete s vrlo niskim rizikom slučajnosti ili pristranosti i visokom vjerojatnošću da je povezanost uzročna (2++), direktna primjenljivost na ciljanu populaciju i konzistentnost rezultata u cjelini <i>ili</i>
	Dokazi ekstrapolirani iz istraživanja ocijenjenih kao 1++ ili 1+
C	Skup dokaza koji uključuje istraživanja ocijenjena kao dobro provedena istraživanja parova ili kohortne studije s niskim rizikom slučajnosti ili pristranosti i srednjom vjerojatnošću da je povezanost uzročna (2+), direktna primjenljivost na ciljanu populaciju i konzistentnost rezultata u cjelini <i>ili</i>
	Dokazi ekstrapolirani iz istraživanja ocijenjenih kao 2++
D	Dokazi dobiveni temeljem ne- analitičkih istraživanja, npr. prikaza slučajeva, serija prikaza slučajeva (3) ili mišljenja eksperata (4) <i>ili</i>
	Dokazi ekstrapolirani iz istraživanja ocijenjenih kao 2+

Potrebno je istaknuti da Hrvatske smjernice za liječenje shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja ne osiguravaju „univerzalni“ model liječenja bolesnika, već predstavljaju neobvezujuću stručnu preporuku. Pristup liječenju ove kategorije bolesnika mora u prvom redu biti prilagođen svakom pojedinom bolesniku iz čega proizlazi da pojedini terapijski postupci neće u potpunosti moći slijediti dane preporuke smjernica. Također, smjernice će s vremenom biti podložne korekcijama sukladnim novim znanstvenim i stručnim spoznajama iz ovog područja.

Tablica 1. Diferencijalna dijagnoza psihotičnih poremećaja

Diferencijalna dijagnoza	Zajednički simptomi i obilježja	Različita obilježja
Shizofrenija	Sumanute ideje, obmane osjetila	Neurokognitivni simptomi, socijalno funkcioniranje, trajanje simptoma
Shizoafektivni poremećaj	Sumanute ideje, obmane osjetila, psihomotorni simptomi	Afektivni simptomi
Ostali psihotični poremećaji (shizotipni poremećaj, perzistirajući sumanutu poremećaj, akutni psihotični poremećaj, inducirana sumanutost, ostali neorganski i nespecificirani psihotični poremećaji)	Sumanute ideje, obmane osjetila, psihomotorni simptomi	Dob, okolnosti nastanka, socijalno funkcioniranje
Manična epizoda, bipolarni afektivni poremećaj (BAP)	Sumanute ideje, psihomotorni simptomi, obmane osjetila, kognitivni simptomi, dob	Afektivni simptomi, dinamika afektivnih promjena, socijalno funkcioniranje, simptomi psihoze sukladni raspoloženju
Depresivna epizoda, depresivni poremećaj ili BAP	Afektivni simptomi, socijalno povlačenje, katatonija	Neurokognitivni simptomi, dinamika afektivnih promjena, socijalno funkcioniranje; simptomi psihoze sukladni raspoloženju
Psihotični poremećaj uvjetovan psihoaktivnim tvarima	Sumanute ideje, obmane osjetila, psihomotorni simptomi, kognitivni simptomi, negativni simptomi	Pozitivan nalaz na psihoaktivne tvari, simptomi sustezanja od psihoaktivne tvari, potvrđena uporaba psihoaktivne tvari; trajanje simptoma
Organski uvjetovani psihotični poremećaj	Sumanute ideje, obmane osjetila, tjeskoba	Potvrđena organska podloga
Demencija	Sumanute ideje, obmane osjetila, kognitivni simptomi (oštećenje pozornosti), psihomotorika	Dob nastanka, organska podloga poremećaja potvrđena neuroslikovnim metodama, neurokognitivni simptomi
Poremećaj ličnosti	Sumanute ideje, obmane osjetila	Premorbidno funkcioniranje, okolnosti nastanka, trajanje simptoma
Disocijativni poremećaj	Psihomotorni simptomi, kognitivni simptomi	Kvalitativni poremećaj svijesti, okolnosti nastanka, trajanje simptoma
Opsesivno kompulzivni poremećaj	Sumanuti uvid, socijalno povlačenje, tjeskoba	Odsustvo obmana osjetila, razina funkcioniranja
Postpartalna psihoza	Sumanute ideje, obmane	Premorbidno funkcioniranje,

	osjetila		okolnosti nastanka, specifično vrijeme nastanka poremećaja
Autizam	Socijalno afektivni simptomi	i	povlačenje, i kognitivni Dob nastanka

1.1. Fazni model nastanka psihotičnog poremećaja

Psihotični poremećaji iz spektra shizofrenije uglavnom se pojavljuju tijekom adolescencije ili u ranoj odrasloj dobi, primarno kao otežano socijalno funkcioniranje i raznoliki psihopatološki simptomi nakon čega se pojavljuju atenuirani psihotični simptomi. Simptomi često nalikuju na depresivne, te se teško razlikuju od depresije.

Fazni (*staging*) model shizofrenije i poremećaja iz spektra shizofrenije razrađeni je dijagnostički sistem koji definira stupanj premorbidnog, prodromalnog, psihotičnog stanja i stupnja oporavka za svaku osobu u točno određenoj točki vremena. Model sadrži definiciju pojedine faze, potreban angažman okoline i preporuke specifičnih intervencija.

Tablica 2. Fazni (*staging*) model nastanka shizofrenije/psihotičnih poremećaja

Klinički stadij	Definicija	Definicija faze	Populacija	Potencijalne intervencije
0	Povećan rizik psihoze	Premorbidna	Adolescent koji ima bliskog srodnika osobu s poremećajem	Potencijalna prevencija prve psihoze (PP) Upoznavanje sa psihičkim poremećajima Edukacija obitelji o psihičkim poremećajima i psihoaktivnim tvarima Procjena kognitivnog statusa i prema potrebi kognitivni trening
1a	Blagi, ne specifični simptomi psihoze, uključujući neurokognitivne deficite, blagi funkcionalni pad	Moguć prodrom	Probir adolescentne populacije i upućivanje od nadležnih službi (obiteljski liječnici, školski liječnici, školski savjetnici)	Potencijalna sekundarna prevencija PP Upoznavanje sa psihičkim poremećajima Edukacija obitelji o psihičkim poremećajima Redukcija korištenja psihoaktivnih tvari Suportivna psihoterapija ili kognitivna bihevioralna terapija (KBT) ili kognitivni trening
1b	Visoki rizik za psihozu: umjereni simptomi ali ispod praga za psihozu, umjereni neurokognitivni simptomi i funkcionalni pad ili kronično loše funkcioniranje	Moguć prodrom	Probir adolescentne populacije i upućivanje od strane nadležnih službi (obiteljski liječnici, školski liječnici, hitne službe)	Sekundarna prevencija PP Psihoedukacija Redukcija korištenja psihoaktivnih tvari Suportivna psihoterapija ili kognitivna bihevioralna terapija (KBT) ili kognitivni trening Suplementi: Omega 3 masne kiseline Farmakoterapija (psihijatar): antipsihotici, antidepresivi, stabilizatori raspoloženja
2	Prva psihotična epizoda	Akutna epizoda, rani	Upućivanje od stane liječnika obiteljske	Rane intervencije za PP Farmakoterapija (psihijatar): antipsihotici,

		oporavak	medicine, liječnika školske medicine, hitne službe	antidepresivi, stabilizatori raspoloženja Psihoedukacija Redukcija korištenja psihoaktivnih supstanci Psihodinamski orijentirana psihoterapija (grupna ili individualna) ili kognitivna bihevioralna terapija (KBT) ili sistemska psihoterapija Kognitivni trening (kognitivna remedijacija ili metakognitivni trening) Obiteljske intervencije (psihoedukacija i/ili psihoterapija terapija) Plan za krizne situacije
3a	Nepotpuna remisija prve epizode	Kasni/nepotpun oporavak	Upućivanje od stane liječnika obiteljske medicine, hitne službe	Isto kao i pod 2 Procjena suradljivosti
3b	Ponovna pojava ili relaps psihotične epizode, ili postojanje rezidualnih simptoma nakon PP	Kasni/nepotpun oporavak	Upućivanje od stane liječnika obiteljske medicine, hitne službe	Isto kao kod 3a Procjena suradljivosti Strategije procjene znakova prepoznavanja relapsa Strategije za liječenje terapijske rezistencije
3c	Multiple epizode, s pogoršanjem stanje	Kasni/nepotpun oporavak	Specijalizirano psihijatrijsko liječenje	Kao 3b Procjena suradljivosti Stabilizacija simptoma Strategije za liječenje terapijske rezistencije
4	Stalni simptomi ili nemogućnost postizanja remisije	Kronično stanje	Specijalizirano psihijatrijsko liječenje	Kao 3b Procjena suradljivosti Stabilizacija simptoma Strategije za liječenje terapijske rezistencije Posebni psihosocijalni programi

Prilagođeno iz McGorry PD i sur. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. Aust N Z J Psychiatry 2006;40(8):616-22.

2. Stanja klinički visokog rizika i prodromalne faze psihotičnog poremećaja

Kriteriji identifikacije kliničkih stanja s visokim rizikom za razvoj psihotičnog poremećaja (C) (za pojedinosti vidjeti prilog: *Smjernice Europskog psihijatrijskog udruženja za rano prepoznavanje stanja klinički visokog rizika razvoja psihoza*):

- Isključiti postojanje psihotičnog poremećaja i drugih stanja koje mogu opravdati simptome
- Barem jedan od atenuiranih psihotičnih simptoma određenog trajanja:
 - neobičan sadržaj misli ili sumanute ideje s nepotpunim uvjerenjem u iste, uključujući i ideje odnosa koje nisu odmah kognitivno korigirane
 - perceptivne aberacije ili halucinacije s očuvanim uvidom

- dezorganiziranu komunikaciju ili govor koji je još uvijek razumljiv i vodljiv uz usmjeravanje
- Barem dva doživljena i verbalizirana osnovna kognitivna simptoma:
 - smetnje u potpunosti nevažnog misaonog sadržaja
 - misaoni blok koji se ne može pripisati manjku koncentracije ili pažnje
 - okupiranost mislima koje nisu povezane s trenutnom temom
 - poremećaji receptivnog ili ekspresivnog govora u svakodnevnoj upotrebi materinjeg jezika
 - nemogućnost dijeljenja pažnje između zadataka koji se odnose na različita osjetila i uglavnom ne zahtijevaju punu pažnju
 - poremećaj u neposrednom prepoznavanju i razumijevanju bilo koje vrste apstraktnog, figurativnog ili simboličkog izraza ili sadržaja
 - subjektivno iskustvo ideja odnosa koje se gotovo odmah kognitivno korigiraju
 - zaokupljanje pozornosti nevažnim detaljima u vidnom polju koji narušavaju obraćanje pozornosti na relevantne podražaje koji nisu bili prisutni u periodu kojeg pacijent smatra njegovom/njezinom premorbidnom fazom, a bili su prisutni barem jednom tjedno u posljednja 3 mjeseca, a nisu posljedica uporabe droga;
- Barem jedan od prolaznih psihotičnih simptoma (tj. sumanute misli, halucinacije, formalni poremećaj mišljenja)

Klinički probir prema gore navedenim kriterijima opravdano je učiniti samo kod osoba koje samostalno traže pomoć zbog uočenih psihičkih promjena ili poteškoća ili kod onih koji traže pojašnjenje postojanja mogućeg rizika. (C)

Postojanje pozitivne obiteljske anamneze psihoze u barem jednog biološkog srodnika u prvom koljenu smatra se općim čimbenikom rizika (ne samostalnim kliničkim pokazateljem) koji ukazuje na povišen rizik za psihozu koji bi se trebao uzeti u obzir kod pacijenata koji zadovoljavaju i druge kriterije. Pacijenti koji ne zadovoljavaju druge kriterije klinički povišenog rizika trebaju, međutim, biti potaknuti na ponovljene evaluacije u slučaju javljanja psihičnih poteškoća koji nalikuju onima navedenim u kriterijima. (C)

Navedeni kriteriji su u kasnoj adolescenciji primjenjivi jednako kao i u odrasloj dobi (C), a evaluaciju bi trebao učiniti psihijatar ili klinički psiholog. (D)

2.1. Rane intervencije

Prije započinjanja intervencija potrebno je evaluirati postojanje klinički značajnog povišenog rizika prema gore navedenim kriterijima. (C) (za pojedinosti vidjeti prilog: *Smjernice Europskog psihijatrijskog udruženja za rane intervencije u stanjima klinički visokog rizika za razvoj psihoze*).

Cilj ranih intervencija: prevencija prve epizode afektivnog ili ne-afektivnog psihotičnog poremećaja i sprječavanje razvoja ili pogoršanja poremećaja funkcioniranja (društvenog, obrazovnog i/ili radnog). (D)

2.2. Preporučene intervencije:

- Psihološke intervencije (kognitivno-bihevioralna terapija, KBT) i farmakološke intervencije, mogu prevenirati ili barem odgoditi prvu epizodu psihotičnog poremećaja u odraslih bolesnika s klinički povišenim rizikom. (A)
- KBT intervencije su prvi izbor liječenja, ako su dostupne;
- Niske doze antipsihotika novih generacija u slučajevima pogoršavanja simptoma i kada KBT intervencije nisu dostatne. (D)
- Ne preporučuje se dugotrajno liječenje antipsihoticima kliničkih stanja s povišenim rizikom u svrhu prevencije psihotičnih poremećaja. (D)
- Razmotriti moguće postojanje drugih psihičkih poremećaja koje treba liječiti prema specifičnim preporukama. (D)

Gore navedene preporuke o intervencijama u svrhu primarne prevencije ne odnose se na djecu i mlađe adolescente. (A)

3. Akutna faza-prva/ponovljena psihotična epizoda

Liječenje akutne faze psihotičnog poremećaja prati neka zajednička načela uz određene specifičnosti ovisno radi li se o prvoj ili ponovljenoj epizodi, kao i o mogućim različitim obilježjima psihotičnog poremećaja (npr. afektivna ili ne-afektivna psihoza).

Potrebno je odrediti način liječenja temeljem potrebe dijagnostičke evaluacije, terapijskog praćenja i kvalitete i kvantiteta psihopatoloških fenomena:

- hospitalno
- dnevna bolnica
- ambulantno

3.1. Inicijalna procjena i praćenje tijekom liječenja

Na samom početku liječenja važno je:

- temeljito procijeniti bolesnikovo aktualno stanje s naglaskom na psihički status
- procijeniti suicidalni rizik, vjerojatnosti impulzivnog i agresivnog ponašanja
- prikupiti iscrpne anamnestičke i heteroanamnestičke podatke
- obratiti pozornost na diferencijalnu dijagnostiku - (ponovna) procjena dijagnoze potrebna je posebno ako je dijagnoza postavljena unutar posljednjih 12 mjeseci
- procijeniti, monitorirati i liječiti komorbiditet(e), posebice
 - abuzus psihoaktivnih tvari
 - zarazne bolesti
- procijeniti opći zdravstveni status
- procijeniti osobni kontekst bolesnika (kapaciteti ličnosti, socijalna podrška...)

- primjenjivati liječenje u biopsihosocijalnom kontekstu
- postići terapijski savez
- ojačati socijalne mreže s naglaskom na dugoročne ishode liječenja

Procjena prve psihotične epizode, uz gore navedeno, uključuje i:

- evaluiranje eventualnih uzroka (okidača) psihotične epizode
- procjena trajanja neliječenog perioda psihoze (*DUP- duration of untreated psychosis*)

Inicijalna dijagnostička obrada i praćenje bolesnika oboljelog od shizofrenije/psihotičnih poremećaja prikazana je u **tablici 3**.

Tablica 3. Dijagnostička obrada i praćenje stanja bolesnika

Procjena	Početak liječenja	Praćenje
Vitalni znakovi	Puls, tlak, temperatura	Svakodnevno za hospitalizirane osobe
Visina i težina	Visina, težina, BMI, opseg struka	Najmanje jednom mjesečno za hospitalizirane bolesnike te najmanje jednom u 6 mjeseci za ambulantne bolesnike ili češće u slučaju mijenjanja terapije i u slučaju primjene rizičnih psihofarmaka
Hematološke pretrage	Kompletna krvna slika	Pri primjeni klopazina jednom tjedno prvih 6 mjeseci, zatim jednom mjesečno: kod svih bolesnika prema kliničkoj indikaciji
Biokemijske pretrage	GUK, urea/kreatinin, hepatogram, štitnjača, elektroliti, lipidogram, CK	Prema kliničkoj indikaciji
Genotipizacija	Jetreni citokromi	Prema kliničkoj indikaciji
Zarazne bolesti	Sifilis, hepatitis C, HIV	Prema kliničkoj indikaciji

Trudnoća	Sve žene u generativnoj dobi	Prema kliničkoj indikaciji
Toksikološke pretrage	Psihoaktivne supstance, teški metali (prema kliničkoj indikaciji)	Prema kliničkoj indikaciji
EEG	Prema kliničkoj indikaciji; u prvoj hospitalizaciji/obradi ako nije učinjeno posljednjih 6 mjeseci	Prema kliničkoj indikaciji
CT/MR*	Prema kliničkoj indikaciji (prve hospitalizacije u prvoj hospitalizaciji/obradi ako nije učinjeno posljednjih 6 mjeseci)	Prema kliničkoj indikaciji
Psihologijsko testiranje**	Diferencijalna psihodijagnostička obrada	Praćenje i retestiranje prema kliničkoj indikaciji (nakon 6 mjeseci)

*CT ili MR za prve epizode ili atipične kliničke prezentacije. Pri tome MR ima prednost nad CT-om, jer je zbog veće rezolucije moguć bolji uvid u moždane strukture koje su promijenjene kod oboljelih od shizofrenije, prije svega atrofije, te isključivanje komorbidnih stanja.

**uključuje: klinički intervju, testiranje intelektualne efikasnosti, primjenu tehnika za procjenu drugih kognitivnih funkcija (pamćenje, grafomotorika, percepcija), upitnike ličnosti, upitnike za specifične psihopatološke poremećaje/smetnje, projekтивne i poluprojekтивne tehnike, opažanje ponašanja, analizu, interpretaciju i integraciju rezultata, pisanje nalaza i mišljenja

3.2. Plan liječenja

- Formulacija i implementacija plana liječenja
 - formuliranje individualiziranih terapijskih ciljeva
 - korištenje objektivnih kvantitativnih instrumenata procjene (validirane ljestvice i upitnici)
 - korištenje objektivnih mjera ishoda u cilju utvrđivanja terapijske učinkovitosti (validirane ljestvice i upitnici)
 - postavljanje realnih prognostičkih očekivanja
- Razvoj terapijskog saveza i rad na suradljivosti:
 - povezivanje bolesnikovih individualnih ciljeva s ciljevima liječenja
 - procjena, monitoriranje i djelovanje na čimbenike koji utječu na suradljivost:

- uvid
 - bolesnikova percepcija omjera koristi i štete od lijekova
 - oštećenja kognitivnih funkcija
 - nuspojave terapija
 - socijalno funkcioniranje (školovanje, zaposlenje, financije...)
 - socijalna podrška (obiteljski odnosi, socijalne relacije...)
 - stigmatizacija, autostigmatizacija
 - kulturološka obilježja
- Psihoedukacija bolesnika i obitelji o:
 - prirodi bolesti
 - znakovima relapsa
 - strategijama nošenja s bolesti
 - Liječenje komorbidne zlouporabe/ovisnosti
 - farmakološko liječenje
 - rehabilitacijski programi
 - nadomjesna terapija
 - psihosocijalne intervencije
 - Bitno je osigurati koordinaciju različitih usluga koje su indicirane, integrirati timski pristup
 - U slučaju terapijske rezistencije: isključivanje druge patologije, utvrđivanje faktora koji pogoduju rezistenciji
 - Važno je voditi detaljnu i iscrpnu medicinsku dokumentaciju o tijeku liječenja

U akutnim fazama prve/ponovljene psihotične epizode često su moguće manifestacije agresivnog ponašanja bolesnika. Stoga je potrebno osigurati sigurni i zaštićujući kontekst za bolesnika i njegovu obitelj. Opća načela postupanja uključuju:

- deeskalaciju agresivnog ponašanja, kao što je korištenje “time out-a”, uklanjanje uznemirujućeg okruženja, pronalaženje najoptimalnijeg okruženja u bolničkim uvjetima

- uvođenje farmakoterapije u slučaju neuspjeha, predlaže se za smirivanje simptoma pacijenta i održavanje sigurnosti pacijenta i osoblja. Lijekovi se ne smiju koristiti kao izražaj kazne, nego se mora objasniti potreba za uvođenjem lijekova (vidjeti **Postupnik farmakoterapije agitiranih stanja**)
- u slučaju primjene prisile, postupiti prema zakonskim odredbama i važećim pravilnicima

4. Farmakoterapija

Osnova i temelj liječenja shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja je primjena antipsihotika. Antipsihotici se koriste i u liječenju svih ostalih psihotičnih poremećaja. Ovisno o indikaciji može se razlikovati preporučena duljina trajanja primjene antipsihotika.

Antipsihotici su lijekovi koje možemo podijeliti na starije (prva generacija/„tipični“) i novije (druga i treća generacija/„atipični“). Temeljni mehanizam djelovanja antipsihotika je antagonističko djelovanje na postsinaptičke dopaminske receptore (prve i druge generacije) ili parcijalno postsinaptičko dopaminsko agonističko/antagonističko djelovanje (treće generacije). Osim djelovanja na dopaminske receptore antipsihotici prve generacije djeluju pretežito i na histaminske i muskarinske receptore. Antipsihotici druge generacije djeluju i na postsinaptičke serotoninske receptore, dok su oni treće generacije parcijalni dopaminski agonisti/antagonisti. Iz navedenog proizlazi da su antipsihotici heterogena skupina lijekova, različitih mehanizama djelovanja i ne možemo izdvojiti neke antipsihotike kao posebnu preporuku. Razlog tome je i shizofrenija, koja je heterogeni poremećaj kako u svojoj neurobiologiji, tako i u kliničkoj prezentaciji. Naime, u različitim fazama bolesti te ovisno o vodećoj kliničkoj slici-psihopatologiji, odlučujemo se za određeni antipsihotik, temeljem njegovog mehanizma djelovanja (**Tablica 4.**).

Antipsihotici nove generacije su terapija prvog izbora radi šireg spektra mehanizama djelovanja i bolje podnošljivosti. (A)

Tablica 4. Mehanizam djelovanja antipsihotika

		Antagonisti dopaminskih D2 receptora	Antagonisti serotoninskih 5HT _{2A} receptora	Antagonisti adrenergičkih α_1 receptora	Antagonisti muskarinskih M1 receptora	Antagonisti histaminskih H ₁ receptora	Ostalo
Antipsihotici prve generacije (stari/tipični antipsihotici)	Haloperidol	+++	-	++	-		
	Flufenazin	+++	+/-	+	-		
	Promazin	+	-	+	++		
	Levomepromazin	+	-	++	++		
	Clopixol	++	+/-	+	+		
Antipsihotici druge generacije (novi/atipični antipsihotici)	Klozapin	+	++	+++	+++	+++	
	Olanzapin	++	++	+	++	+++	
	Risperidon	+++	+++	+++	-	-	
	Paliperidon	+++	+++	++	+	-	
	Amisulprid	+++	+	-	-	-	
	Sulpirid	+++	-	-	-	-	
	Kvetiapin	+	++	+++	++	+++	NET*
	Sertindol	++	++	++	-	-	
	Asenapin	++	+++	+	+	+++	
	Ziprazidon	+++	+++	+	-	-	NET/SERT*
Lurasidon	+++	++++	+	-	-		
Iloperidon	++	+++	+	+	+		
Antipsihotici treće generacije (novi/atipični antipsihotici)	Aripiprazol	parcijalni agonist/antagonist /D2	+++	++	-	+	
	Breksipiprazol	parcijalni agonist/antagonist /D3/D2	+++(+)	+	+	+	NET*; serotoninski 5HT _{2b} , GABA B***, § AMPA
	Kariprazin	parcijalni agonist/antagonist /D2	+++	++	+	+++	D3/D5

*noradrenergički transporter

**serotoninski transporter

***GABA B receptor za gamaamino maslačnu kiselinu tipa B

§ receptor α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionske kiseline

Antipsihotici su lijekovi prvog izbora za liječenje:

- shizofrenije (A)
- shizoafektivnog poremećaja (A)
- perzistirajućeg sumanutog poremećaja (A)

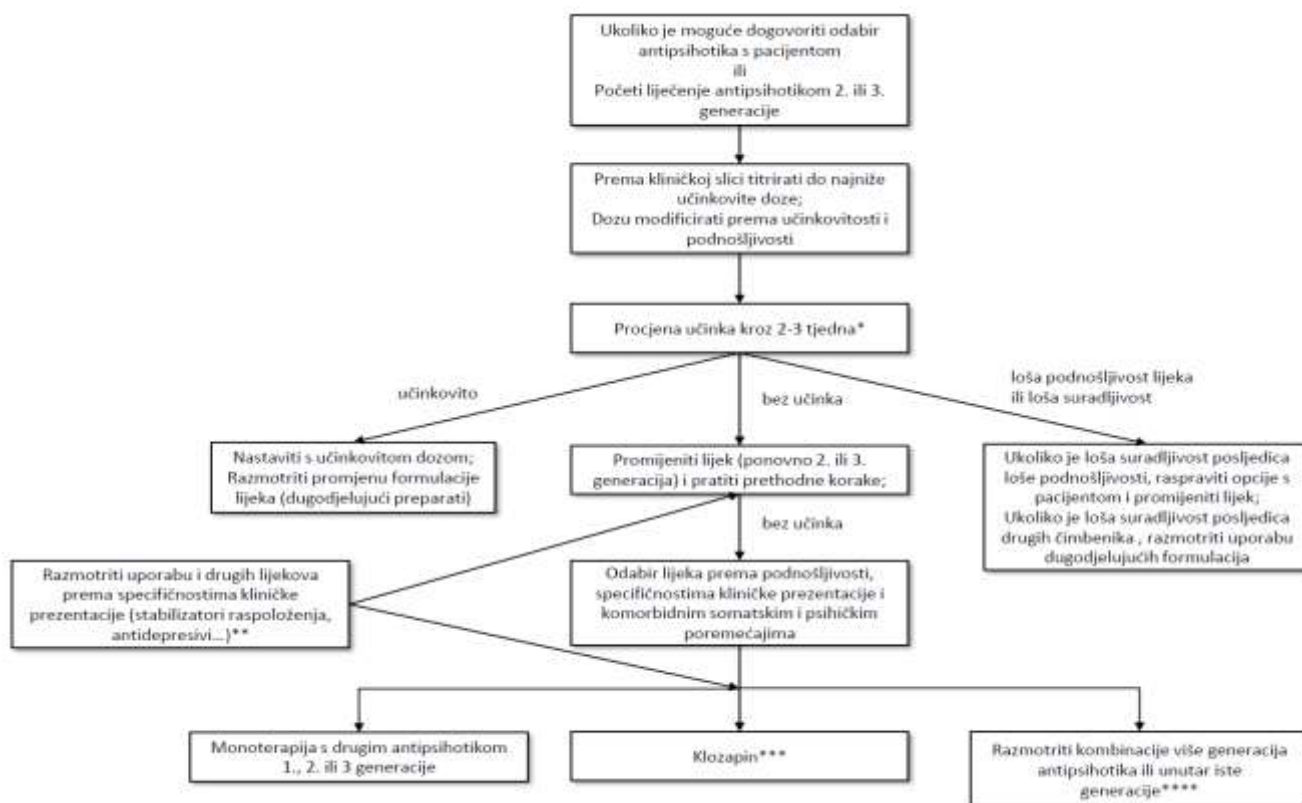
- akutnog psihotičnog poremećaja (A)
- ostalih neorganskih i nespecificiranih psihotičnih poremećaja (B)
- organskih uvjetovanih psihotičnih poremećaja (B)
- psihotične dekompenzacije afektivnih poremećaja (A)
- postpartalne psihoze (A)
- psihotične dekompenzacije u okviru demencije (A)
- psihotičnog poremećaja uvjetovanog psihoaktivnim tvarima (A)
- shizotipnog poremećaja (A)
- psihotične dekompenzacije kod drugih poremećaja ličnosti (B)

4.1. Farmakoterapija prve/ ponovljene akutne epizode

Izbor antipsihotika - uvesti što je prije moguće:

- prema vodećim simptomima (npr. nesanicu, halucinacije, sumanute ideje, anksioznost, negativni i kognitivni simptomi, agitiranost)
- prema potencijalnim nuspojavama (npr. EPS, promjene tjelesne težine, promjene razine prolaktina, QT interval, varijacije tlaka)
- ranijem terapijskom odgovoru
- ranijim nuspojavama
- psihijatrijskom i somatskom komorbiditetu
- željama bolesnika (ako je to moguće)

Postupnik farmakoterapijskih intervencija kod prve psihoične epizode shizofrenije i drugih psihoičnih poremećaja



* Učinak liječenja bi trebao biti vidljiv kroz 2-3 tjedna nakon postizanja adekvatne doze antipsihotika. Ako postoji djelomičan odgovor, povisiti dozu sljedeća 2-3 tjedna, potrebno je nastaviti liječenje kroz najmanje 4 tjedana prije promjene lijeka.

** Ovisno o postojanju pratećih simptoma moguća je uporaba drugih psihofarmaka. Za detalje uporabe drugih psihofarmaka u liječenju psihoičnih poremećaja vidjeti odgovarajuću tablicu.

*** Rana uporaba klozapina povisuje vjerojatnost postizanja terapijskog odgovora više nego druge farmakološke intervencije.

**** Kombinacija antipsihotika koristi se iznimno, u skladu sa specifičnostima kliničke slike, uz oprez i praćenje nuspojava. Kada je god to moguće težiti monoterapiji. U slučaju uvođenja kombinacije antipsihotika, nakon postizanja stabilizacije stanja razmotriti mogućnost postupne redukcije i povratka na monoterapiju.

Specifičnosti farmakoterapije u prvoj psihoičnoj epizodi:

- uvođenje antipsihotika druge ili treće generacije kao prve linije terapije
- započeti niskom dozom i pažljivo i polako titrirati- postići minimalnu učinkovitu dozu lijeka
- u slučaju nedjelotvornosti/razvoja nuspojava nakon primjene najmanje 2 antipsihotika druge i/ili treće generacije potrebno je razmotriti uvođenje antipsihotika prve

generacije (antipsihotici novijih generacija su podnošljiviji u usporedbi sa starijim antipsihoticima i učinkovitiji u prevenciji relapsa)

- češće praćenje nuspojava lijekova - oboljeli od prvih psihotičnih poremećaja izrazito su osjetljivi na nuspojave lijekova (osobito porast tjelesne težine, sedaciju i ekstrapiramidne učinke)
- primijeniti monoterapiju osim u slučaju neučinkovitosti i potrebe kupiranja dodatnih simptoma u prvoj fazi liječenja kada je indicirano uvođenje dodanih lijekova
- dugodjelujuće formulacije antipsihotika mogu se primijeniti nakon što je na oralni pripravak lijeka dokazana učinkovitost / podnošljivost
- dijagnostičko diferenciranje kliničke prezentacije može uvjetovati češće adaptacije vrste i doze psihofarmaka
- pratiti terapijsku suradljivost- intervenirati farmakološkim (dugodjelujuće formulacije) i nefarmakološkim (motivacijski intervju, psihoedukacija) metodama
- pratiti terapijski odgovor, omogućiti dovoljno vremena za njegovu procjenu

Titracija doze antipsihotika mora biti u okvirima preporučenih terapijskih doza (**Tablica 5.**). U slučaju simptoma agitacije/ agresivnosti moguća je uporaba kratkodjelujućih intramuskularnih pripravaka (vidjeti **Postupnik farmakoterapije agitiranih stanja** i **Tablicu 6.** i **Tablicu 7.**). U slučaju upitne suradljivosti moguća je uporaba i brzo raspadljivih formulacija lijeka.

Ako nema učinka, razmotriti:

- nesuradljivost
- ovisnost /zlouporabu sredstava ovisnosti (čimbenik rizika za relaps, parcijalan odgovor i suicid)
- brzi metabolizam antipsihotika (koncentracije, citokromi cyp, glikoprotein p)
- terapijsku rezistenciju

Tablica 5. Doze antipsihotika u terapiji shizofrenije kod osoba starijih od 18 godina

Antipsihotik	Raspon doza u liječenju shizofrenije	Maksimalna doza
Amisulprid	400-800 mg (50-300 mg kod negativnih simptoma) dnevno	1200 mg dnevno
Aripiprazol	10-30 mg dnevno	30 mg dnevno
<i>Dugodjelujući oblik</i>	160 do 400 mg i.m. mjesečno	400 mg i.m. mjesečno
Asenapin	5-10 mg dnevno	10 mg dnevno
Breksiprazol	2-4 mg dnevno	4 mg dnevno
Flufenazin	2.5-20 mg dnevno	40 mg dnevno
<i>Dugodjelujući oblik</i>	12.5-100 mg i.m.; svakih 2 do 5 tjedana	100 mg i.m. mjesečno
Haloperidol	1-15 mg dnevno	30 mg dnevno
<i>Dugodjelujući oblik</i>	50-100 mg i.m. mjesečno	450 mg i.m. mjesečno
<i>Kratkodjelujući oblik</i>	2-5 mg i.m., svakih 4 do 8 sati	30 mg i.m. dnevno
Iloperidon	6-12 mg dnevno	12 mg dnevno
Kariprazin	1.5-6 mg dnevno	6 mg dnevno
Klozapin	150-450 mg dnevno	900 mg dnevno
Kvetiapin s brzim oslobađanjem	400-750 mg dnevno	800 mg dnevno
Kvetiapin sa sporim oslobađanjem	400-800 mg dnevno	800 mg dnevno
Lurasidon	40-160 mg dnevno	160 mg dnevno
Olanzapin	5-20 mg dnevno	20 mg dnevno
<i>Kratkodjelujući oblik</i>	5-30 mg i.m.	30 mg i.m. dnevno
<i>Dugodjelujući oblik</i>	210-600 mg i.m. mjesečno	600 mg i.m. mjesečno
Paliperidon	3-12 mg dnevno	12 mg dnevno
<i>Dugodjelujući oblik</i>	50-150 mg i.m. mjesečno	150 mg i.m. mjesečno
<i>Oblik s produženim</i>	175-525 mg i.m. svaka 3	525 mg i.m. svaka 3

<i>otpuštanjem</i>	mjeseca	mjeseca
Promazin	50-400 mg dnevno	400 mg dnevno u ambulantnim, 800-1000 dnevno mg u bolničkim uvjetima
<i>Kratkodjelujući oblik</i>	50-400 mg i.m. dnevno	400 mg i.m. dnevno
Risperidon	2-6 mg dnevno	16 mg dnevno
<i>Dugodjelujući oblik</i>	25-50 mg i.m. svaka 2 tjedna	50 mg i.m. svaka 2 tjedna
Sertindol	12-20 mg dnevno	24 mg dnevno
Sulpirid	800-1200 mg (200-400 mg kod pretežito negativnih simptoma)	1200 mg dnevno
Ziprasidon	80-160 mg dnevno	160 mg dnevno
<i>Kratkodjelujući oblik</i>	10-40 mg i.m.	40 mg i.m. dnevno
Zuklopentiksol	20-60 mg dnevno	100 mg dnevno
<i>Kratkodjelujući oblik</i>	50-150 mg i.m., može se ponoviti nakon 2 do 3 dana	400 mg i.m. ukupno po ciklusu liječenja
<i>Dugodjelujući oblik</i>	200-400 mg i.m. (svaka 2 do 4 tjedna)	800 mg i.m. mjesečno

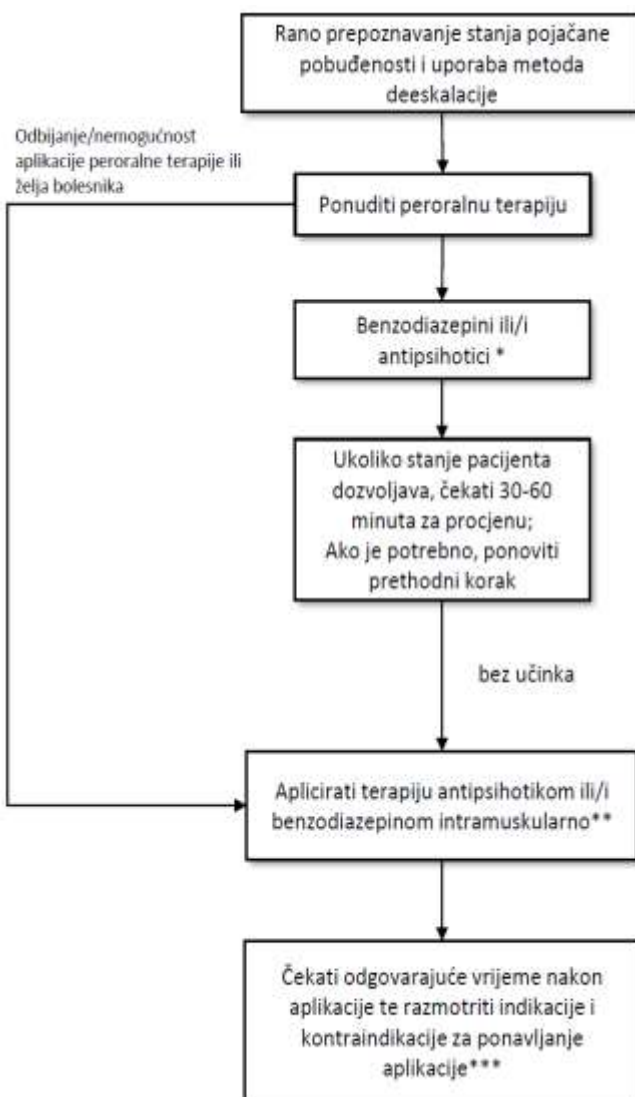
Prilagođeno iz: www.halmed.hr i www.FDA.gov.

4.2. Agitirana/ agresivna stanja u shizofreniji i drugim psihotičnim poremećajima

U smirivanju akutne simptomatike, primjena antipsihotika u peroralnom obliku često neće biti dostatna ili će biti nesigurna. U tim je slučajevima indicirana primjena raspoloživih antipsihotika u obliku parenteralnih pripravaka. Koji antipsihotik će se primijeniti ovisi o kliničkoj slici bolesnika.

U akutnim stanjima praćenim agitacijom i u stanjima visokog autoagresivnog i/ili heterodestruktivnog rizika, osim parenteralnih antipsihotika često je potrebna primjena parenteralnih pripravaka anksiolitika

Postupnik farmakoterapije agitiranih stanja



* Za doze benzodiazepina i antipsihotika vidjeti odgovarajuću tablicu. Uzeti u obzir interakcije s postojećom terapijom i mogućim somatskim komorbiditetima ili intoksikacijom psihoaktivnim tvarima.

** Za doze kratkodjelujućih intramuskularnih pripravaka antipsihotika vidjeti odgovarajuću tablicu. Osim antipsihotika, moguća je intramuskularna terapija benzodiazepina (lorazepam). Nije dozvoljena istovremena primjena intramuskularnog oblika olanzapina i benzodiazepina.

*** Oprez! Maksimalna dopuštena doza ne smije biti prekoračena u ponovljenim aplikacijama. U slučaju neučinkovitosti intramuskularne terapije te ako postoji mogućnost monitoriranja i odgovarajućih intervencija iznimno u obzir dolazi i spora iv aplikacija (diazepam, haloperidol).

Klozapin je indiciran kod dugotrajnih i izraženih simptoma:

- suicidalnosti (B)
- agresivnosti (C)

Tablica 6. Psihofarmaci u parenteralnom obliku indicirani u akutnim stanjima

Antipsihotik	Raspon doza u liječenju akutnih stanja	Maksimalna doza
Aripiprazol	10-30 mg i.m.	30 mg i.m.
Haloperidol	2-5 mg i.m., svakih 4 do 8 sati	30 mg i.m.
Olanzapin	5-30 mg i.m.	30 mg i.m.
Promazin	50-400 mg	400 mg i.m.
Ziprazidon	10-40 mg i.m.	40 mg i.m.
Zuklopentiksol	50-150 mg i.m.	150 mg i.m.
Benzodiazepin	Raspon doza u liječenju akutnih stanja	Maksimalna doza
Lorazepam*	2-4 mg i.m.	4 mg i.m.

* u slučaju nedostupnosti lorazepama i.m., može se koristiti diazepam i.m. iako je takva primjena diazepamom povezana s nestabilnom farmakokinetikom

Tablica 7. Prednosti i nedostaci različitih formulacija psihofarmaka

Način primjene	Prednosti	Nedostaci	Primjeri	Vrijeme do postizanja vršne koncentracije u plazmi
Muskularna	Brz početak djelovanja, nije potrebna suradljivost	Invazivnost; može narušiti odnos liječnik - bolesnik	Haloperidol Olanzapin Aripiprazol* Ziprasidon	~20 min 15-45 min 1-3 sati 60 min
Inhalacija*	Manje invazivno od muskularne primjene, može popraviti iskustvo bolesnika, ulazi kroz alveole brzo u arterijsku cirkulaciju	Traži minimalnu suradljivost, postoji opasnost od bronhospazma	Loksapin*	2 min
Peroralna				
Standardne tablete /kapsule / solucije	Manje invazivno od muskularne primjene, može popraviti iskustvo bolesnika	Traži suradljivost, spor početak djelovanja, ulazi u cirkulaciju kroz portalni sustav što može uzrokovati nejednaku i nepravilnu apsorpciju, može sa skrivati (izbjegavati uzimanje)	Haloperidol Olanzapin Risperidon Aripiprazol Ziprasidon	2-6 sati 5-8 sati ~1 sat 3-5 sati 6-8 sati
Oralno raspadljive tablete	Manje invazivno od muskularne primjene, može popraviti iskustvo bolesnika. Manji je	Spor početak djelovanja, ulazi u cirkulaciju kroz portalni sustav što može uzrokovati nejednaku i	Olanzapin Risperidon Aripiprazol	~6 sati 1-2 sati 3-5 sati

	potencijal za skrivanje (izbjegavanje) terapije u usporedbi s klasičnim tabletama, pogodno za bolesnik s disfagijom	nepравilnu apsorpciju		
Bukalne / sublingvalne tablete*	Manje invazivno od muskularne primjene, može popraviti iskustvo bolesnika; brza apsorpcija; izbjegava prvi prolaz kroz jetru	Traži suradljivost, treba se pravilno uzimati, ne gutati	Sublingvalni asenapin*	0.5–1.5 sati
Intranazalno*	Manje invazivno od muskularne primjene, može popraviti iskustvo bolesnika; brza apsorpcija; izbjegava prvi prolaz kroz jetru	Traži suradljivost	Intranazalni midazolam*	10 min

* Trenutno nisu registrirani u Hrvatskoj

Prilagođeno iz Zeller & Citrome 2016.

S obzirom na izrazitu heterogenost simptomatske prezentacije shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja, neophodno je pravovremeno farmakoterapijski intervenirati i s drugim skupinama psihofarmaka (**Tablica 8.**). Posebice se to odnosi na afektivne, negativne, kognitivne, agresivne simptome, na insomniju i anksioznost te u slučajevima terapijske rezistencije.

Tablica 8. Drugi psihofarmaci koji se koriste u liječenju shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja:

Farmakoterapijska skupina	Ciljani simptomi
Antiepileptici/ stabilizatori raspoloženja <ul style="list-style-type: none"> • Na-valproat (A) • Karbamazepin (A) • Lamotrigin (A) • Topiramet (dodatna indikacija: povećanje tjelesne težine u sklopu metaboličkog sindroma) (B) • Gabapentin (B) • Litij (A) 	Pozitivni simptomi Agitacija, agresija Negativni simptomi Afektivni simptomi
Benzodiazepini (A) <ul style="list-style-type: none"> • Diazepam (peroralni i parenteralni) • Klonazepam • Lorazepam (peroralni i parenteralni) • Alprazolam • Bromazepam • Oksazepam • Flurazepam • Midazolam • Nitrazepam 	Agitacija/anksioznost Insomnija
Nebenzodiazepinski anksiolitici (C)	Anksioznost/ negativni

<ul style="list-style-type: none"> • Pregabalin • Buspiron 	simptomi
Benzodiazepinski agonisti (A) <ul style="list-style-type: none"> • Zolpidem • Zaleplon • Zopiklon 	Insomnija
Inhibitori kolinesteraze (C) <ul style="list-style-type: none"> • Donepezil 	Kognitivni simptomi
Antidepresivi (A ili B – ovisno o vodećim simptomima) <ul style="list-style-type: none"> • Selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina • Parcijalni serotoninski agonisti/inhibitori ponovnog unosa serotonina • Inhibitori ponovnog unosa serotonina i noradrenalina • Inhibitori ponovnog unosa noradrenalina i dopamina • Selektivni inhibitori ponovnog unosa noradrenalina • Agomelatin • Mirtazapin • Serotoninski antagonisti/inhibitori ponovnog unosa 	Depresivni simptomi Kognitivni simptomi
Protuupalni lijekovi (A i B) <ul style="list-style-type: none"> • Cox-2 selektivni inhibitori • Acetilsalicilna kiselina • Minociklin • Pregnenolon • N-acetilcistein 	Negativni simptomi Kognitivni simptomi

Potreban je oprez kod kombinacija više psihofarmaka i/ili druge konkomitantne farmakoterapije zbog mogućih interakcija (**Tablica 9.**). Tablica prikazuje farmakokinetičke interakcije antipsihotika na razini enzima CYP450.

Tablica 9. Farmakokinetičke interakcije antipsihotika putem enzima CYP1A2, CYP2D6 i CYP3A4.

Skupina CYP 450	Supstrati skupine antipsihotika	Inhibitori	Induktori	Napomena
1A2	Asenapin* Klozapin Olanzapin Promazin Ziprasidon (manjim dijelom)	Cimetidin Ciprofloksacin, Norfloksacin Estrogeni Fluoksetin (S) Fluvoksamin Imipramin Kofein Oralni kontraceptivi Perazin	Dim cigarete, Fenitoin Fenobarbiton Karbamazepin Omeprazol, Rifampicin,	<p>Snažni inhibitori CYP1A2: razmotriti ↓ doze asenapina, klozapina i olanzapina</p> <hr/> <p>Snažni induktori CYP1A2: razmotriti ↑ doze klozapina** i</p>

		Promazin Sertralin (S) Teške infekcije		olanzapina
2D6	Aripiprazol Breksipirazol* Flufenazin Haloperidol Iloperidon* Kvetiapin (manjim dijelom) Olanzapin (manjim dijelom) Paliperidon (minimalno) Risperidon Sertindol Zuklopentiksol	Amiodaron (S) Asenapin* (S) Bupropion (U) Celekoksib Citalopram (S) Duloksetin (U) Escitalopram (S) Fluoksetin Fluvoksamin (S) Kinidin Klorpromazin Levopromazin Paroksetin Ritonavir Sertralin (S)	Deksametazon Rifampicin	<p>Snažni inhibitori CYP2D6:</p> <p>↓ doze peroralnog aripiprazola***, breksipirazola*** i iloperidona za 50%, ↓ doze dugodjelujućeg aripiprazola s 400 na 300, odnosno, 300 na 200 mg mjesečno</p> <p>Moguće ↓ doze risperidona i zuklopentiksola prema kliničkoj procjeni</p> <p>Veliki oprez kod primjene sertindola</p>
3A4	Aripiprazol Breksipirazol* Haloperidol Iloperidon* Kariiprazin* Klozapin (manjim dijelom) Kvetiapin Lurasidon* Promazin Risperidon (manjim dijelom) Sertindol (manjim dijelom) Ziprasidon	Cimetidin Ciprofloksacin Fluoksetin (S) Diltiazem Eritromicin Flukonazol Fluvoksamin (U) Imipramin Inhibitori proteaze Itrakonazol Ketokonazol Klaritromicin Nefazodon Oralni kontraceptivi Sertralin (S) Sok od grejpa Verapamil	Fenitoin Fenobarbital Glukokortikoidi Hiperforin Karbamazepin Okskarbamazepin Rifampicin	<p>Snažni inhibitori CYP3A4:</p> <p>Kontraindicirana primjena kvetiapina, lurasidona i sertindola</p> <p>↓ doze peroralnog aripiprazola***, breksipirazola***, iloperidona i kariiprazina se ↓ za 50%; ↓ doze dugodjelujućeg aripiprazola s 400 na 300, odnosno, 300 na 200 mg mjesečno</p> <p>Snažni induktori</p>

				<p>CYP3A4:</p> <p>Podvostručenje doze peroralnog aripirazola i brekspirazola</p> <hr/> <p>Ne preporučuje se primjena kariprazina, kvetiapina, lurasidona, sertindola i dugodjelujućeg aripirazola</p> <hr/> <p>Prilagodba doze risperidona prema kliničkoj procjeni</p>
--	--	--	--	--

(S) slab inhibitor, (U) umjereni inhibitor, ovi lijekovi značajnije povisuju koncentracije antipsihotika tek ako su primijenjeni u visokim do maksimalnim dozama.

* Asenapin, brekspirazol, iloperidon i lurasidon u trenutku pisanja smjernica još se ne nalaze na hrvatskom tržištu.

** Klozapin i karbamazepin nije preporučljivo zajedno primjenjivati zbog povišenog rizika javljanja agranulocitoze.

*** Kod istodobne primjene snažnih inhibitora CYP2D6 i CYP3A4 potrebno je dozu aripirazola i brekspirazola sniziti na četvrtinu, a dugodjelujućeg aripirazola s 400 na 200 mg, odnosno, s 300 na 160 mg svaka 4 tjedna.

Dodatne napomene:

- Antipsihotici koji se većim dijelom ne metaboliziraju putem enzima CYP2D6: amisulprid, paliperidon i sulpirid
- Antipsihotici nemaju učinak na aktivnost CYP enzima, osim asenapina, koji je slabi inhibitor CYP2D6 i promazina koji je inhibitor CYP1A2
- Karbamazepin može sniziti koncentraciju paliperidona ali ne putem inhibicije CYP enzima nego povećanjem bubrežne ekskrecije zbog indukcije glikoproteina P, te se doza paliperidona (peroralnog, dugodjelujućeg i s produženim oslobađanjem) može po potrebi povisiti
- Valproat može sniziti koncentraciju olanzapina, vjerojatno putem indukcije glikoproteina P u probavnom sustavu

4.3. Nuspojave antipsihotika

Nuspojave se mogu pratiti kliničkim pregledom, intervjuom pacijenta ili članova obitelji, postojećim ljestvicama za ocjenu nuspojava ili drugim metodama praćenja ako postoje.

- Antipsihotici starije generacije češće izazivaju ekstrapiramidne nuspojave, a što je jedan od najčešćih uzroka prekida uzimanja terapije (**Tablica 10.**)
- Ekstrapiramidalne nuspojave/akatzija se rjeđe pojavljuju s upotrebom antipsihotika novije generacije
- Metaboličke nuspojave češće su kod antipsihotika novije generacije (za praćenje parametara metaboličkog sindroma vidi **Tablicu 11.**)
- Porast tjelesne težine je vjerojatniji kod osoba koje se prvi put liječe antipsihoticima, obično u prvih nekoliko mjeseci liječenja. Bolesnici s indeksom tjelesne mase iznad 25 trebali bi se liječiti antipsihoticima koji uzrokuju manji porast tjelesne težine
- Endokrinološke i nuspojave vezane uz seksualne funkcije od posebne su važnosti za pacijente s prvom psihozom s obzirom na dob i razvojnu fazu
- Odabir antipsihotika determiniran je i profilom drugih čestih nuspojava uključujući i sedaciju, ortostatsku hipotenziju i produljenje QTc intervala
- Nuspojave svih antipsihotika potrebno je pomno i kontinuirano pratiti te pravodobno intervenirati (**Tablica 12.**)

Tablica 10. Ekstrapiramidne nuspojave i maligni neuroleptički sindrom

NUSPOJAVA	PREZENTACIJA	VRIJEME NAJVEĆEG RIZIKA	LIJEČENJE
Akutna distonija	Spazam mišića jezika, lica, vrata, leđa; može nalikovati na epileptički napad; povremeno shvaćeno kao histerični napad	1. do 5. dan	Antikolinergici potvrđuju dijagnozu i lijek su izbora (neki autori predlažu parenteralne antihistaminike ^a), klonazepam, diazepam i.v., amobarbital; Razmotriti promjenu lijeka koji je izazvao distoniju
Akatizija	Motorni nemir; često shvaćeno kao anksioznost ili agitacija	5. do 60. dan Neki autori navode da je rijetka u prvih 6 mjeseci liječenja	Smanjenje doze ili promjena lijeka; benzodiazepini (klonazepam), propranolol ^b , ciproheptadin, mirtazapin, mianserin, trazodon; Antikolinergici rijetko pomažu, no mogu se primijeniti
Parkinsonizam	Bradikinezija, rigidnost, tremor, lice poput maske, sitni koraci	5. do 30. dan	Smanjenje doze ili promjena/ukidanje lijeka, antikolinergici, difenhidramin, amantadin
Tardivna diskinezija	Orofacijalne diskinezije; prošireni koreoatetotski pokreti ili distonija	Nakon više mjeseci ili godina liječenja	Liječenje često ne daje zadovoljavajuće rezultate (antipsihotici novijih generacija, klozapin, litij, karbamazepin, benzodiazepini)
Neuroleptički maligni sindrom (NMS)	Hipertermija, rigor, konfuzija, pojačano znojenje, nestabilnost autonomnog živčanog sustava, povišenje kreatinin-kinaze i leukocitoza	Može se razviti u bilo kojoj fazi liječenja kroz 24 do 72 sata	Ukidanje antipsihotika, simptomatsko liječenje, bromokriptin, dantrolen, benzodiazepini, amantadin, elektrostimulirajuća terapija; Ponovno uvođenje antipsihotika 2 tjedna nakon završetka NMS-a (najmanje 5 dana nakon NMS-a, uz niske doze, postupno titriranje i monitoriranje funkcija)

a. Difenhidramin hidroklorid, 25 ili 50 mg i.m. ili i.v., 25 mg p.o.

b. Propranolol je često učinkovit u nižim dozama (20-80 mg na dan). Selektivni beta 1 receptor antagonisti su manje učinkoviti.

Uz primjenu antipsihotika potrebno je i praćenje laboratorijskih parametara.

Koncentraciju prolaktina određujemo kada postoji sumnja na hiperprolaktinemiju izraženu kao amenoreja, poremećaj menstrualnog ciklusa, impotencija, ginekomastija ili galaktoreja. U slučaju razvoja hiperprolaktinemije indicirano je smanjenje doze ili promjena antipsihotika, nakon čega je potrebno provjeravati koncentraciju prolaktina do normalizacije nalaza.

Većina antipsihotika novijih generacija (osim ziprasidona i aripiprazola) mogu izazvati metabolički sindrom (povišene vrijednosti lipida u krvi, intolerancija na glukozu, prekomjerni porast tjelesne težine).

Tablica 11. Obavezno kliničko i laboratorijsko praćenje bolesnika na terapiji antipsihoticima druge generacije i bolesnika s rizikom razvoja metaboličkog sindroma

	Početak	4 tjedna	8 tjedana	12 tjedana	Kvartalno	Godišnje
BMI*	+	+	+	+	+	
Opseg struka	+					+
Krvni tlak	+			+		+
Glukoza natašte**	+			+		+
Lipidogram	+			+		+

*indeks tjelesne mase (engl. „body mass index“, BMI)

**procjena HbA1c prema kliničkoj indikaciji

Tablica 12. Kliničko i laboratorijsko praćenje drugih parametara u svrhu procjene/prevencije mogućih nuspojava

Procjena	Početak liječenja	Praćenje
QTc prolongacija	EKG te serumski K i Mg prije liječenja tioridazinom* ili pimozidom*. EKG prije liječenja klorpromazinom*,	EKG kod promjene doze, rizičnih farmaka ili uvođenja konkomitantne terapije koja mijenja QT interval. Za ostale psihofarmake jednom godišnje.

	ziprasidonom, iloperidonom i sertindolom ili u slučaju konkomitantne medikacije koja produžuje QT interval	Jednom u tri mjeseca za sertindol.
Prolaktin	Procjena simptoma koji bi ukazivali na hiperprolaktinemiju te u slučaju postojanja istih određivanje prolaktina u serumu.	Probir simptoma hiperprolaktinemije na svakom kontrolnom pregledu do stabilizacije, nakon toga jednom godišnje ako bolesnik uzima lijek za koji se zna da može povisiti prolaktin. Denzitometrija u slučajevima protrahirane hiperprolaktinemije.
EPS uključujući akatiziju	Klinička procjena EPS (distonija ili Parkinsonizam)	Jednom tjedno tijekom akutne faze liječenja. Nakon stabiliziranja doze jednom u 2 tjedna. Kasnije prema potrebi.
Tardivna diskinezija	Klinička procjena AIMS ili sličnom ljestvicom	Svaki 6 mjeseci za antipsihotike starije generacije, odnosno 12 mjeseci za antipsihotike novije generacije.
Katarakta	Klinički pregled i anamnestički podatci (promjene oštine vida na daljinu ili zamućenja vida)	Oftalmološki pregled s probirom za glaukom, kataraktu jednom u dvije godine za bolesnike mlađe od 40g te jednom godišnje za starije od 40g.
Monitoriranje koncentracije lijeka u plazmi	Kada je klinički indicirano / dostupno	Kada je klinički indicirano / dostupno

* tioridazin, pimoqid i klorpromazin u trenutku pisanja smjernica ne nalaze na hrvatskom tržištu.

5. Relaps nakon prve epizode shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja

Psihotični simptomi povlače se uz liječenje antipsihoticima kod većine bolesnika nakon prve epizode (90 % u prvih 12 mjeseci liječenja), ali 80 % bolesnika koji prekinu liječenje imaju relaps u sljedećih pet godina. Stoga se preporučuje:

- Terapija održavanja antipsihotikom od najmanje tri godine nakon prve psihotične epizode (preporuka se odnosi na liječenje poremećaja iz spektra shizofrenije) (A)
- Doze lijekova se mogu smanjiti nakon postizanja stabilne remisije na doze održavanja (najčešće nakon šest mjeseci liječenja) (B)

- Nakon prekida farmakoterapije potrebno je bolesnika pratiti još najmanje dvije godine (A)
- Prevencija relapsa provodi se i psihosocijalnim intervencijama u okviru integralnog pristupa liječenja psihoze (vidjeti smjernice za psihosocijalne metode liječenja psihoze)

5.1. Otežani oporavak nakon prve epizode shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja

Prolongiran ili otežan oporavak se procjenjuje kroz prvih tri do šest mjeseci nakon akutne epizode (ove bolesnike treba razlikovati od onih koji nisu adekvatno liječeni u akutnoj fazi). Prediktori otežanog oporavka uključuju:

- dugo trajanje neliječene psihoze
- dijagnozu shizofrenije
- izraženi negativni simptomi
- konzumacija psihoaktivnih tvari (posebice kanabisa)
- loše psihosocijalno funkcioniranje tijekom djetinjstva ili adolescencije

Intervencije u ovoj fazi liječenja uključuju procjenu napretka svaka tri mjeseca te kontakte s pacijentom i obitelji barem jednom mjesečno.

Preporuka daljnjeg liječenja u slučaju otežanog oporavka:

- uvođenje klopazina nakon dva pokušaja s drugim antipsihoticima od kojih je bar jedan iz 2. generacije antipsihotika
- iako se terapijski odgovor na klopazin očekuje kroz osam tjedana, predlaže se nastaviti terapiju barem šest mjeseci

U slučaju kliničkih slika s izraženim negativnim simptomima preporučuje se terapija nižim dozama amisulprida (100-300 mg), klozapinom i karpiprazinom.

5.2. Integrirani programi za liječenje prvih psihoza

- Kada je to moguće organizirati, preporučuju se programi koji uključuju više različitih modaliteta liječenja, uključujući farmakoterapiju, različite kombinacije psiholoških intervencija za pacijente (individualne i grupne psihoterapije), članove obitelji (psihoedukacije obitelji ili obiteljske terapije), radnu terapiju, socioterapijske metode, te trening kognitivnih vještina, te ako postoji sustav podrške zapošljavanja, kućne posjete (za detalje psihosocijalnih intervencija vidjeti odgovarajuće smjernice)
- Prema broju intervencija po pacijentu značajno su intenzivnije od uobičajenog liječenja
- Pacijenti liječeni dugotrajnim programima (više od dvije godine) imaju manje izražene simptome, manje negativnih simptoma, bolji radni oporavak, bolji funkcionalni oporavak, te kraće hospitalno liječenje

6. Faza stabilizacije

U fazi stabilizacije kliničke slike shizofrenije/ psihotičnih poremećaja terapijski ciljevi obuhvaćaju:

- daljnju redukciju simptoma
- potporu adaptaciji bolesnika na boravak u njegovom okruženju
- učenje socijalnih vještina
- smanjenje količine stresa
- edukaciju bolesnika i obitelji
- rano prepoznavanje i liječenje nuspojava

- suportivnu psihoterapiju
- postavljanje realnih ciljeva u skladu s mogućnostima bolesnika
- održavanje realnog optimizma u poboljšanje kvalitete života i oporavak

Faza stabilizacije traje oko 6 mjeseci, tijekom kojih je neophodna primjena dotadašnje doze antipsihotika, koja je dovela do poboljšanja u akutnoj fazi. Prerano snižavanje doze može dovesti do pogoršanja simptoma.

Za psihosocijalne metode u ovoj fazi liječenja vidjeti odgovarajuće smjernice.

7. Faza održavanja - faza sprječavanja relapsa

Posljedice relapsa psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije, a posebice shizofrenije uključuju:

- teži oporavak sa svakom sljedećom psihotičnom epizodom
- lošiji odgovor na terapiju
- autoagresivno i heteroagresivno ponašanje
- gubitak samopoštovanja
- značajno narušeno funkcioniranje
- značajnu patnju bolesnika i njegove okoline
- hospitalizaciju

Ciljevi liječenja u fazi održavanja/sprječavanja relapsa su:

- održavanje remisije

- rano prepoznavanje i predviđanje mogućih pogoršanja
- održanje funkcionalnosti
- pažljivo praćenje nastanka mogućih nuspojava (vidi odjeljak Nuspojave antipsihotika)

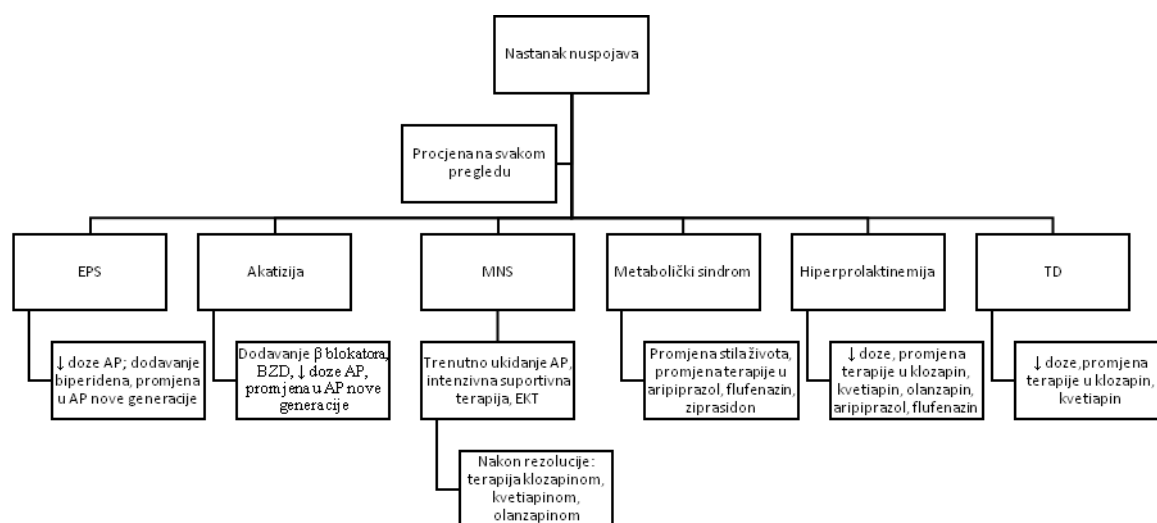
Klinička procjena bolesnika koji su klinički stabilni i suradljivi u uzimanju terapije, vrši se najmanje svaka tri mjeseca. U slučaju sumnje na nesuradljivost i/ili prisustvo nuspojave i/ili rezidualnih simptoma, procjena se vrši i češće.

Pri smanjivanju doze antipsihotika potrebno je pomno pratiti kliničku sliku zbog povećanog rizika javljanja relapsa. Ako se ukine terapija antipsihotikom, postoji povišeni rizik od relapsa psihoze.

Praćenje i liječenje nuspojava terapije antipsihoticima i drugim psihofarmacima važno je za očuvanje adherencije i sprječavanje relapsa.

Prilikom svakog pregleda potrebno je procijeniti da li su prisutne nuspojave koje se mogu utvrditi opservacijom bolesnika, npr. ekstrapiramidne nuspojave (EPS), tardivna diskinezija (TD), maligni neuroleptički sindrom (MNS), simptomi metaboličkog sindroma i kliničke manifestacije hiperprolaktinemije.

Postupnik za bolesnike s metaboličkim sindromom, hiperprolaktinemijom, EPS, TD i MNS



8. Terapijska rezistencija (TRS)

Terapijska rezistencija definirana je kao izostanak poboljšanja na terapiju s najmanje dva antipsihotika, od kojih je barem jedan antipsihotik nove generacije, a svaki je primijenjen tijekom najmanje 6 tjedana, u dovoljno visokoj dozi (ekvivalent 300 do 1000 mg klorpromazina dnevno), uz visok stupanj disfunkcionalnosti bolesnika.

Učestalost terapijske rezistencije:

- tijekom prve psihotične epizode: 10-15 %
- učestalost se povećava nakon svake sljedeće epizode
- nakon ponavljajućih epizoda može biti i > 40 %

Obilježja TRS:

- kvaliteta života bolesnika često je narušena
- česte hospitalizacije
- češća zlouporaba sredstava ovisnosti
- povišen rizik od suicidalnog i agresivnog ponašanja

- poskupljuje troškove liječenja od 3 do čak 11 puta

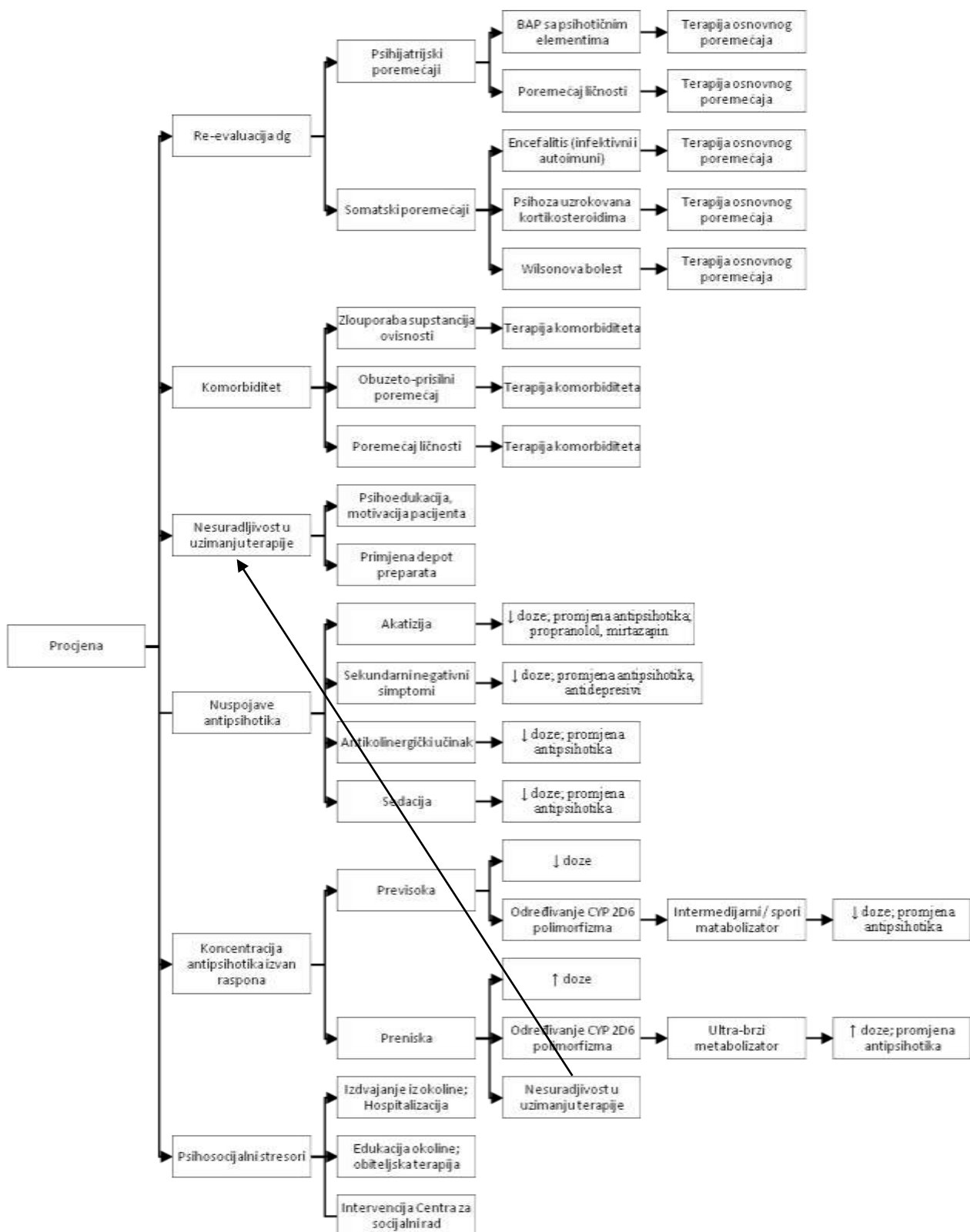
U slučaju sumnje na TRS, potrebna je:

- procjena stanja bolesnika - isključivanje pseudorezistencije
- hospitalizacija, parcijalna hospitalizacija, ambulantno liječenje
- farmakoterapija i biološka terapija

Postupnik za TRS prikazuje cjelovitu procjenu stanja bolesnika, a iz sljedećih izvora:

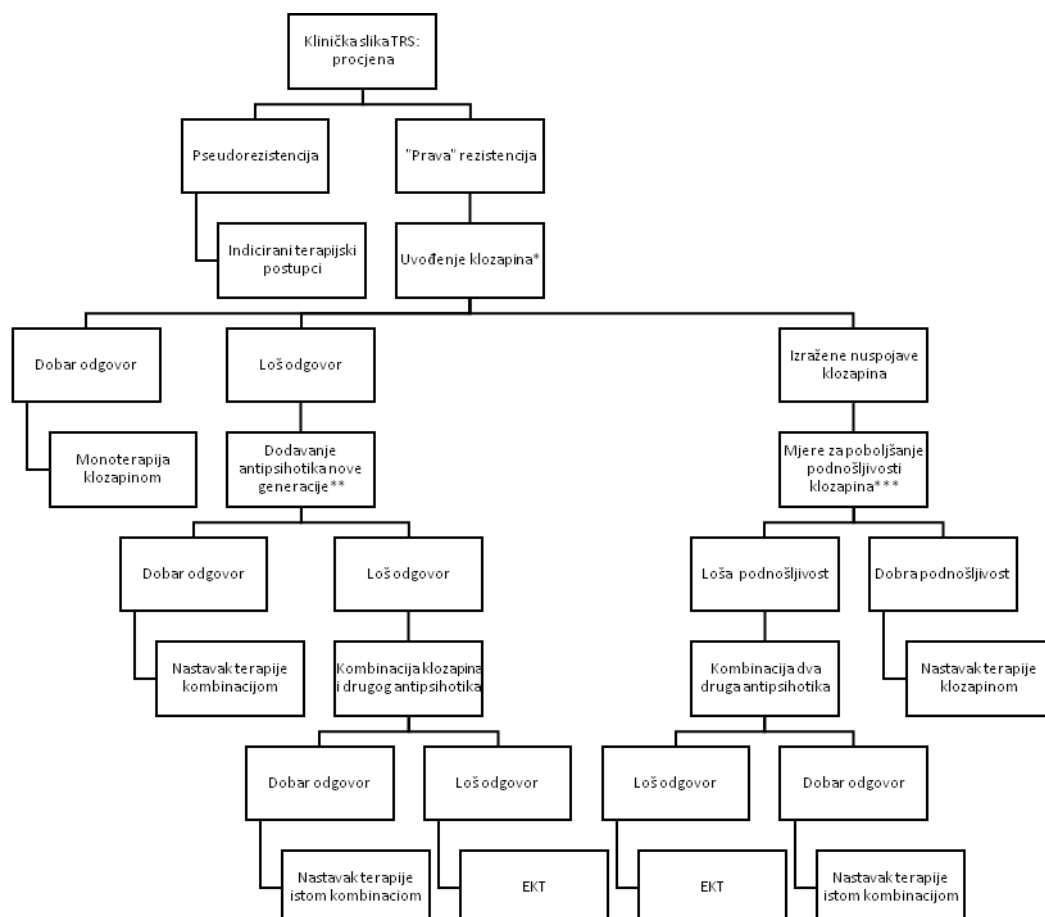
- medicinske dokumentacije
- heteropodataka
- autoanamneze
- kliničkog statusa: psihijatrijskog profila te orijentacijskog somatskog i neurološkog statusa
- opservacije bolesnika

Postupnik za TRS



Ako je odgovor na bilo koje od naprijed navedenih pitanja „Da“, moguće je da se radi o pseudorezistenciji, te se poduzimaju adekvatne mjere. Ako je, međutim, odgovor na sva pitanja „Ne“, vjerojatno se radi o „pravoj“ TRS.

Postupnik terapijskih opcija kod TRS



* kod bolesnika koji uzimaju klopazin potrebno je:

- titracija doze:
 - prvi dan: 12.5 mg 1x ili 2x dnevno
 - drugi dan: 25 mg 1x ili 2x dnevno,
 - zatim polako povišenje doze za 25-50 mg dnevno, do ciljane doze od 300-450 mg/dan
- procijeniti potrebu određivanja koncentracije klopazina u plazmi: zbog ogromnih interindividualnih varijacija u slučajevima izostanka terapijskog odgovora ili izraženih nuspojava, terapijski raspon: 350-690 ng/ml
- određivanje broja leukocita kao što je prikazano u **Tablici 14**.

** S klopazinom se kombiniraju antipsihotici drukčijeg (komplementarnog mehanizma djelovanja): risperidon, flufenazin, amisulprid, sulpirid, aripiprazol

*** Mjere u svrhu poboljšanja podnošljivosti klopazina pokazuje **Tablica 13**.

Tablica 13. Mjere koje se mogu poduzeti da se poboljša podnošljivost klozapina

Nuspojava klozapina	Intervencija
Hipersalivacija	Antikolinergici, podizanje jastuka, žvakača guma
Pretjerana sedacija	Polagana titracija, primjena jedne doze navečer
Opstipacija	Uzimanje dovoljno tekućine, dijeta bogata vlaknima
Noćna enureza	Neuzimanje tekućine nakon 18 h, izbjegavanje kofeina
Konvulzije/paroksizmi u EEG-u	Antikonvulzivi, snižavanje doze
Neutropenija	Pažljivo praćenje, dodavanje litija
Metabolički sindrom	Redukciona dijeta, fizička aktivnost, dodavanje aripiprazola, metformina, topiramata
Hipotenzija	Snižavanje doze, polagana titracija
Hipertenzija	Dijeta s niskim sadržajem soli

Leukocite treba pratiti kod pacijenata koji se liječe klozapinom.

Postoji rizik od razvoja agranulocitoze u prvim tjednima liječenja, najčešće u 4. - 18. tjednu (77 % slučajeva) uz očuvanost ostalih krvnih stanica. Agranulocitoza označava broj granulocita $<500 \text{ nm}^3$, a oporavak se javlja obično unutar 14 dana nakon prekida uzimanja klozapina.

Nakon uvođenja klozapina potrebno je kontrolirati bijelu krvnu sliku kroz 6 mjeseci, jednom tjedno, a zatim jednom mjesečno (ako su leukociti $> 3,500$, a neutrofili $> 2,000$), kao što prikazuje **tablica 14.**

Tablica 14. Praćenje broja leukocita/neutrofila kod primjene klozapina

Broj krvnih zrnaca	Primjena klozapina	Monitoring
Leukociti $>3,5 \times 10^9 /L$	Nastaviti primjenu	kontrola KKS 1X tjedno kroz prvih 6 mjeseci liječenja,

		zatim jednom mjesečno uz liječenje klozapinom
Leukociti između 3,0-3,5 $\times 10^9$ /L ili pad veći od 3,0 $\times 10^9$ /L unutar 3 tjedna	Nastaviti primjenu	Provjera nalaza KKS, ako nema promjene kontrola KKS 2x tjedno dok god su leukociti $>3,5; \times 10^9$ /L promatranje pacijenta da se vidi postoje li znakovi infekcije
Leukociti između 2,0-3,0 $\times 10^9$ /L ili aps.broj neutrofila između 1,0-2,0 $\times 10^9$ /L	Privremeno prekinuti terapiju	Svakodnevna kontrola KKS dok leukociti ne budu $> 3,0 \times 10^9$ /L, a neutrofilima $> 2 \times 10^9$ /L kontrola leukocita 2x tjedno dok vrijednosti ne bude $> 3,5; \times 10^9$ /L pratiti znakove moguće infekcije
Leukociti niži od 2,0 $\times 10^9$ /L ili aps.broj neutrofila niži od 1,0 $\times 10^9$ /L	Trajno prekinuti terapiju	Svakodnevna kontrola KKS dok leukociti ne budu $> 3,5 \times 10^9$ /L, a neutrofilima $> 2,0 \times 10^9$ /L: pratiti znakove moguće infekcije

Tablica 15. ukazuje da za sada nema jedinstvene, vrlo učinkovite strategije liječenja terapijski rezistentne shizofrenije u bolesnika, a koji se već nalaze na klozapinu. Međutim, postoje dokazi da neke strategije mogu pomoći određenim skupinama bolesnika. Buduća istraživanja će, nadamo se, utvrditi koje su to skupine, kojima pomaže određena strategija liječenja. Do tada, imamo na raspolaganju određene strategije, koje svakako vrijedi pokušati u ovih teško oboljelih osoba. Autori smjernica se zalažu za, nakon pažljivo „odvaganih“ mogućih koristi i rizika u svakog pojedinog bolesnika, za izbor između:

- Kombinacije klozapina i drugog antipsihotika
- Monoterapiju ili kombinaciju antipsihotika koji ne uključuju klozapin
- Kombinaciju klozapina ili drugog antipsihotika i EKT-a
- Kombinaciju antipsihotika i lamotrigina, valproata, ili memantina

Pri tome napominjemo da se nikako ne zalažemo za nekritičnu polifarmaciju, već za pažljiv odabir ciljanih kombinacija psihofarmaka u bolesnika koji nemaju zadovoljavajući odgovor na monoterapiju.

Tablica 15. Liječenje terapijski rezistentne shizofrenije s razinom dokaza

Vrsta terapije	Razina dokaza
Monoterapija antipsihotikom	
Klozapin	A
Olanzapin	A
Risperidon	A
Dugodjelujući risperidon	B
Terapijske kombinacije	
Klozapin + drugi antipsihotici	B
EKT + klozapin	A
EKT + monoterapija ostalim antipsihoticima	A
EKT + kombinacija antipsihotika	B
Valproat + klozapin	C
Lamotrigin + klozapin	B
Antidepresivi + klozapin	B
Memantin + klozapin	A
Estrogeni + antipsihotici	A
E-EPA + klozapin	B

U slučaju neuspjeha liječenja EKT-om (za detalje vidjeti Smjernice za EKT) i/ili višestrukim kombinacijama antipsihotika, u obzir dolazi sljedeća terapija:

- Dodavanje lamotrigina; memantina; topiramata
- Dodavanje estrogena u žena u premenopauzi
- Dodavanje nesteroidnih antireumatika

9. Liječenje shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja tijekom planiranja trudnoće, u trudnoći i dojenju

Osnovna načela liječenja bolesnica oboljelih od shizofrenije/psihotičnih poremećaja tijekom trudnoće i dojenja, te planiranja trudnoće obuhvaćaju:

- Antipsihoticima uzrokovana hiperprolaktinemija može spriječiti željenu trudnoću zbog čega je potrebno razmisliti o zamjeni antipsihotika
- Preporuča se pacijentice koje su doživjele (višestruke) relapse održavati na terapiji antipsihoticima tijekom i nakon trudnoće kako bi se spriječio relaps što uključuje povećanje doze antipsihotika, a time i fetalnu izloženost višim dozama antipsihotika
- Najviše dostupnih podataka i iskustva ima s primjenom klorpromazina, haloperidola, olanzapina, kvetiapina i klozapina (detaljna pojašnjenja navedena su u **Tablici 16.**)
- Preporuka je u trudnoći izbjegavati primjenu depo preparata antipsihotika, kao i antikolinergika
- Obavezno konzultirati kliničkog farmakologa

Postoje preporuke o prekidu terapije antipsihoticima 5 do 10 dana prije predviđenog poroda, kako bi se minimalizirali potencijalni neonatalni štetni učinci. No, takva strategija može povisiti rizik od relapsa psihoze u majke, a posredno dovesti i dijete pod znatan rizik, stoga je kod takvog pristupa potrebna detaljna analiza koristi i rizika. U neonatusa je moguća pojava simptoma naglog ukidanja antipsihotika (primjerice, plakanje, agitacija, pojačano sisanje), a smatra se kako do toga može dovesti primjena bilo kojeg antipsihotika.

Preporuka je porod trudnice na terapiji antipsihoticima izvršiti u ginekološkoj jedinici s dostupnom pedijatrijskom intenzivnom njegom. Određeni centri koriste miješano hranjenje (dojenje/bočica) kako bi se minimalizirali apstinencijski simptomi.

Tablica 16. Kategorije rizika i dostupni podaci za primjenu antipsihotika u trudnoći i dojenju

Antipsihotik	Kategorija rizika^a	Dnevna doza (mg/dan)	Izlučivanje u majčino mlijeko	RID^{c,d}	Dodatno
Amisulprid	C	200-1200	nepoznato	nepoznato	kontraindiciran u dojenju (prema uputama o lijeku)
Aripiprazol	C	10-30	da	8.3 %	
Flufenazin	neodređeno	5-15	da	nepoznato	AU TGA kategorija preporuke u trudnoći - C ^b
Haloperidol	C	5-15	da	nepoznato	
Kariprazin	neodređeno	1.5-6	nepoznato	nepoznato	
Klozapin	B	100-800	da	nepoznato	
Kvetiapin	C	25-800	da	0.4 %	
Olanzapin	C	5-20	da	1.7 %	
Paliperidon	C	3-12	da	nepoznato	
Risperidon	C	1-8	da	1.5%	
Sertindol	neodređeno	4-24	nepoznato	nepoznato	AU TGA kategorija preporuke u trudnoći - C ^b
Sulpirid	neodređeno	800-2400	da	nepoznato	
Ziprasidon	C	40-160	nepoznato	nepoznato	kontraindiciran u dojenju (prema uputama o lijeku)
Zuklopentiksol	neodređeno	20-150	da	<1%	AU TGA kategorija preporuke u trudnoći - C ^b

^aKategorija rizika, po preporukama za primjenu lijekova u trudnoći Agencije za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država (U.S. FDA) – raspon od A do X

^bPreporuke za primjenu lijekova u trudnoći Australskog ministarstva zdravstva (Australian government therapeutic goods administration – AU TGA) – raspon od A do X

^cPrema preporukama proizvođača lijekova za većinu antipsihotika se savjetuje prekid dojenja

^dRID - prosječni postotak prisutnost lijeka u organizmu djeteta naprema majčinoj dnevnoj dozi po kilogramu tjelesne težine (od engl. relative infant dose); prema određenim izvorima o dojenju se može razmišljati samo ako je RID ispod 5% (Larsen 2015)

Literatura

1. Addington J. The prodromal stage of psychotic illness: Observation, detection or intervention? *J Psychiatry Neurosci*. 2003;28:93-7.
2. Agerbo E, Majella B, Eaton W, Mortesen PB. Marital and labour market status in the long run in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:28-33.
3. Akhondzadeh S, Nejatisafa AA, Amini H, Mohammadi RM, Larijani B, Kashani L, i sur. Adjunctive estrogen treatment in women with chronic schizophrenia: a double-blind, randomized, and placebo-controlled trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27:1007-12.
4. Albaugh VL, Singareddy R, Mauger D, Lynch CJ. A double blind, placebo-controlled, randomized crossover study of the acute metabolic effects of olanzapine in healthy volunteers. *PLoS One*. 2011;6:e22662.
5. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia. 2. izd. Washington: American Psychiatric Association; 2004.
6. American Psychiatric Association. Treating Schizophrenia: A Quick Reference Guide. Washington: American Psychiatric Association; 2004.
7. American Psychiatric Association; Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia Guideline Watch. Dixon L, Perkins D, Calmes C, ur. Washington: American Psychiatric Association; 2009.
8. Američka psihijatrijska udruga. Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje. 5. izd. Jukić V, Arbanas G, urednici hrvatskog izdanja. Jastrebarsko: Naklada slap; 2014.
9. Andreasen NC. Symptoms, signs and diagnosis of schizophrenia. *Lancet*. 1995;346:477-81.
10. Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries D, Lacro JP, Dolder CR. A prospective study of risk factors for nonadherence with antipsychotic medication in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:1114-23.
11. Barnes TR, Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2011;25:567-620.

12. Battaglia J, Moss S, Rush J, Kang J, Mendoza R, Leedom L, i sur. Haloperidol, lorazepam, or both for psychotic agitation? A multicenter, prospective, double-blind, emergency department study. *Am J Emerg Med.* 1997;15:335-40.
13. Bergink V, Lambregtse-van den Berg MP, Koorengel KM, Kupka R, Kushner SA. First-onset psychosis occurring in the postpartum period: a prospective cohort study. *J Clin Psychiatry.* 2011;72:1531-7.
14. Bergink V, Burgerhout KM, Koorengel KM, Kamperman AM, Hoogendijk WJ, Lambregtse-van den Berg MP, i sur. Treatment of psychosis and mania in the postpartum period. *Am J Psychiatry.* 2015;172:115-23.
15. Bioque M, Llerena A, Cabrera B, Mezquida G, Lobo A, González-Pinto A, i sur. A Pharmacovigilance Study in First Episode of Psychosis: Psychopharmacological Interventions and Safety Profiles in the PEPs Project. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016;19:121.
16. Birchwood M, Todd P, Jackson T. Early interventions in psychosis. The critical period hypothesis. *Brit J Psychiatry Suppl.* 1998;172:53-9.
17. Bodén R, Lundgren M, Brandt L, Reutfors J, Kieler H. Antipsychotics during pregnancy: relation to fetal and maternal metabolic effects. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69:715-21.
18. Brockington I. Postpartum psychiatric disorders. *Lancet.* 2004;363:303-10.
19. Brunner E, Falk DM, Jones M, Dey DK, Shatapathy CC. Olanzapine in pregnancy and breastfeeding: a review of data from global safety surveillance. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2013;14:38.
20. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, i sur. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull.* 2010;36:71-93.
21. Byrne P. Managing the acute psychotic episode. *BMJ.* 2007;334:686-92.
22. Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry.* 2005;50(13 Suppl 1):S7-57.
23. Chanmugam A, Triplett P, Kelen G. Emergency psychiatry. Cambridge: Cambridge University Press; 2013.
24. Chanpattana W, Sackeim HA. Electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia: prediction of response and the nature of symptomatic improvement. *J ECT.* 2010;26:289-98.

25. Chen AT, Chibnall JT, Nasrallah HA. A systematic review of placebo-controlled augmentation trials of the antioxidant NAC in schizophrenia: a review. *Ann Clin Psychiatry*. 2016;28:190-6.
26. Cho M, Lee TY, Kwak YB, Yoon YB, Kim M, Kwon JS. Adjunctive use of anti-inflammatory drugs for schizophrenia: A meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Aust N Z J Psychiatry*. 2019.
27. Cohen LS, Viguera AC, McInerney KA, Freeman MP, Sosinsky AZ, Moustafa D, i sur. Reproductive safety of second-generation antipsychotics: current data from the Massachusetts General Hospital National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2016;173:263-70.
28. Cooper D, Moisan J, Gregoire JP. Adherence to atypical antipsychotic treatment among newly treated patients: a population-based study in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:818-25.
29. Crespo-Facorro B, Pelayo-Teran JM, Mayoral-van Son J. Current data on and clinical insights into the treatment of first episode nonaffective psychosis: A Comprehensive Review. *Neurol Ther*. 2016;5:105-30.
30. Currier GW, Chou JC, Feifel D, Bossie CA, Turkoz I, Mahmoud RA, i sur. Acute treatment of psychotic agitation: a randomized comparison of oral treatment with risperidone and lorazepam versus intramuscular treatment with haloperidol and lorazepam. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:386-94.
31. Davids E, Hartwig U, Gastpar M. Antipsychotic treatment of psychosis associated with multiple sclerosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28:743-4.
32. De Girolamo G, Dagani J, Purcell R, Cocchi A, McGorry PD. Age of onset of mental disorders and use of mental health services: needs, opportunities and obstacles. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2012;21:47-57.
33. De La Rochebrochard E, Joshi H. Children born after unplanned pregnancies and cognitive development at 3 years: social differentials in the United Kingdom Millennium Cohort. *Am J Epidemiol*. 2013;178:910-20.
34. De Lucena D, Fernandes BS, Berk M, Dodd S, Medeiros DW, Pedrini M, i sur. Improvement of negative and positive symptoms in treatment-refractory schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with memantine as add-on therapy to clozapine. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:1416-23.
35. Deakin B, Suckling J, Barnes TRE, Byrne K, Chaudhry IB, Dazzan P, i sur. The benefit of minocycline on negative symptoms of schizophrenia in patients with recent-

- onset psychosis (BeneMin): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Psychiatry*. 2018;5:885-894.
36. Dixon LB, Dickerson F, Bellack AS, Bennett M, Dickinson D, Goldberg RW, i sur. The 2009 PORT psychosocial treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull*. 2010;36:48–70.
 37. Dold M, Leucht S. Pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: a clinical perspective. *Evid Based Ment Health*. 2014;17:33-7.
 38. Eack SM, Newhill CE. Psychiatric symptoms and quality of life in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2007;33:1225–7.
 39. Early Psychosis Guidelines Writing Group and EPPIC National Support Program. Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis. 2nd ed. update. Melbourne: Orygen, The National Centre of Excellence in Youth Mental Health; 2016. Dostupno na: <https://www.orygen.org.au/Campus/Expert-Network/Resources/Free/Clinical-Practice/Australian-Clinical-Guidelines-for-Early-Psychosis/Australian-Clinical-Guidelines-for-Early-Psychosis.aspx?ext> [pristupljeno 20. srpnja 2019.]
 40. Elkis H, Buckley PF. Treatment-Resistant Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 2016;39:239-65.
 41. Ennis ZN, Damkier P. Pregnancy exposure to olanzapine, quetiapine, risperidone, aripiprazole and risk of congenital malformations: a systematic review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;116:315-20.
 42. Fleischhacker WW, Siu CO, Bodén R, Pappadopulos E, Karayal ON, Kahn RS, i sur. Metabolic risk factors in first-episode schizophrenia: baseline prevalence and course analysed from the European First-Episode Schizophrenia Trial. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16:987-95
 43. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, Addington J, Riecher-Rössler A, Schultze-Lutter F, i sur. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:107-20.
 44. Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. *Schizophr Bull*. 2010;36:518-44.
 45. Gladkevich A, Kauffman HF, Korf J. Lymphocytes as a neural probes: potential for studying psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28:559-76.
 46. Gregory A, Mallikarjun P, Upthegrove R. Treatment of depression in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2017;211:198-204.

47. Grover S, Hazari N, Kate N. Combined use of clozapine and ECT: a review. *Acta Neuropsychiatr.* 2015;27:131-42.
48. Grundmann M, Kacirova I, Urinovska R. Therapeutic drug monitoring of atypical antipsychotic drugs. *Acta Pharm.* 2014;64:387-401.
49. Habermann F, Fritzsche J, Fuhlbrück F, Wacker E, Allignol A, Weber-Schoendorfer C, i sur. Atypical antipsychotic drugs and pregnancy outcome: a prospective, cohort study. *J Clin Psychopharmacol.* 2013;33:453–62.
50. Häfner H, Maurer K, Löffler W, Fätkenheuer B, an der Heiden W, Riecher-Rössler A, i sur. The epidemiology of early schizophrenia. Influence of age and gender on onset and early course. *Br J Psychiatry.* 1994;Suppl 23:S29–38.
51. Häfner H, Maurer K, Löffler W, Riecher-Rössler A. The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1993;162:80–6.
52. Harlow BL, Vitonis AF, Sparen P, Cnattingius S, Joffe H, Hultman CM. Incidence of hospitalization for postpartum psychotic and bipolar episodes in women with and without prior prepregnancy or prenatal psychiatric hospitalizations. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64:42–8.
53. Harman D. The biologic clock: the mitochondria? *J Am Geriatr Soc.* 1992;20:145-7.
54. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, i sur. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry.* 2012;13:318-78.
55. Horváth S, Mirnics K. Immune system disturbance in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2014;75:316-23.
56. Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Paterno E, Desai RJ, Mogun H, Dejene SZ, i sur. Antipsychotic use in pregnancy and the risk for congenital malformations. *JAMA Psychiatry.* 2016;73:938-46.
57. International Early Psychosis Association Writing Group. International clinical practice guidelines for early psychosis. *Br J Psychiatry.* 2005;Suppl 48:S120-4.
58. Jackson D, Kirkbride J, Croudace T, Morgan C, Boydell J, Errazuriz A, i sur. Meta-analytic approaches to determine gender differences in the age-incidence characteristics of schizophrenia and related psychoses. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2013;22:36–45.

59. Jackson HJ, McGorry PD. *The Recognition and Management of Early Psychosis: A Preventive Approach, Second Edition*. Cambridge: Cambridge University Press; 2009.
60. Jeste DV, Gladsjo JA, Lindamer LA, Lacro JP. Medical comorbidity in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1996;22:581-93.
61. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45:789-96.
62. Kane JM, Skuban A, Ouyang J, Hobart M, Pfister S, McQuade RD, i sur. A multicenter, randomized, double-blind, controlled Phase 3 trial of fixed-dose brexpiprazole for the treatment of adults with acute schizophrenia. *Schizophr Res*. 2015;164:127–35.
63. Kane JM, Zukin S, Wang Y, Lu K, Ruth A, Nagy K, i sur. Efficacy and safety of cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: results from an international, phase III clinical trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35:367–73.
64. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP. Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(Suppl 12):5–19.
65. Kanner AM, Rivas-Grajales AM. Psychosis of epilepsy: a multifaceted neuropsychiatric disorder. *CNS Spectr*. 2016;21:247-57.
66. Kao HT, Cawthon RM, Delisi LE, Bertisch HC, Ji F, Gordon D, i sur. Rapid telomere erosion in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2008;13:118-119.
67. Karlović D, Peitl V, Silić A. *Shizofrenije*. Jastrebarsko: Naklada slap; 2019.
68. Kendell RE, Chalmers JC, Platz C. Epidemiology of puerperal psychoses. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1987;150:662-73.
69. Kennedy JL, Altar CA, Taylor DL, Degtiar I, Hornberger JC. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29:63-76
70. Kirbach S, Simpson K, Nietert PJ, Mintzer J. A Markov model of the cost effectiveness of olanzapine treatment for agitation and psychosis in Alzheimer's disease. *Clin Drug Investig*. 2008;28:291–303.

71. Kirkbride JB, Errazuriz A, Croudace TJ, Morgan C, Jackson D, Boydell J, i sur. Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950–2009: A Systematic Review and Meta-Analyses. *PLoS One*. 2012;7:e31660.
72. Kishi T, Oya K, Iwata N. Long-Acting Injectable Antipsychotics for Prevention of Relapse in Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19:pyw038.
73. Klompenhouwer JL, van Hulst AM, Tulen JHM, Jacobs ML, Jacobs BC, Segers F. The clinical features of postpartum psychoses. *Eur Psychiatry*. 1995;10:355–67.
74. Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): Updated Treatment Recommendations 2009. *Schizophr Bull*. 2010;36:94-103.
75. Kulkarni J, De Castella A, Fitzgerald PB, Gurvich CT, Bailey M, Bartholomeusz C, i sur. Estrogen in severe mental illness: A potential new treatment approach. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65:955-60.
76. Kumar A, Datta SS, Wright SD, Furtado VA, Russell PS. Atypical antipsychotics for psychosis in adolescents. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;(10):CD009582.
77. Kusumi I, Boku S, Takahashi Y. Psychopharmacology of atypical antipsychotic drugs: From the receptor binding profile to neuroprotection and neurogenesis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;69:243-58.
78. Lambert M, Conus P, Schimmelmann BG, Eide P, Ward J, Yuen H, i sur. Comparison of olanzapine and risperidone in 367 first-episode patients with non-affective or affective psychosis: Results of an open retrospective medical record study. *Pharmacopsychiatry*. 2005;38:206-13.
79. Lambert M, Holzbach R, Moritz S, Postel N, Krausz M, Naber D. Objective and subjective efficacy as well as tolerability of olanzapine in the acute treatment of 120 patients with schizophrenia spectrum disorders. *Int Clin Psychopharmacol*. 2003;18:251-60.
80. Lao KS, He Y, Wong IC, Besag FM, Chan EW. Tolerability and safety profile of cariprazine in treating psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *CNS drugs*. 2016;30:1043-54.
81. Larsen ER, Damkier P, Pedersen LH, Fenger-Gron J, Mikkelsen RL, Nielsen RE, i sur. Use of psychotropic drugs during pregnancy and breast-feeding. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;132:1-28.

82. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, i sur. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry*. 2004;161(Suppl 2):1-56.
83. Leo RJ, Regno P Del. Atypical Antipsychotic use in the treatment of psychosis in primary care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2000;2:194-204.
84. Leucht S, Busch R, Kissling W, Kane JM. Early prediction of antipsychotic nonresponse among patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:352-60.
85. Lieberman JA, Perkins D, Belger A, Chakos M, Jarskog F, Boteva K, i sur. The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry*. 2001;50:884-97.
86. Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME. Cannabis Abuse and the Course of Recent-Onset Schizophrenic Disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:273-9.
87. Liu D, Xu P, Jiang K. The use of psychotropic drugs during pregnancy. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2017;29:48-50.
88. Lundblad W, Azzam PN, Gopalan P, Ross CA, PharmD. Medical management of patients on clozapine: A guide for internists. *J Hosp Med*. 2015;10:537-43.
89. Maccabe JH, Martinsson L, Lichtenstein P, Nilsson E, Cnattingius S, Murray RM, i sur. Adverse pregnancy outcomes in mothers with affective psychosis. *Bipolar Disord*. 2007;9:305-9.
90. Madhusoodanan S, Shah P, Brenner R, Gupta S. Pharmacological treatment of the psychosis of Alzheimer's disease: what is the best approach? *CNS Drugs*. 2007;21:101-15.
91. Madhusoodanan S, Shah P. Management of psychosis in patients with Alzheimer's disease: focus on aripiprazole. *Clin Interv Aging*. 2008;3:491-501.
92. Maeda K, Sugino H, Akazawa H, Amada N, Shimada J, Futamura T, i sur. Brexpiprazole I: In Vitro and In Vivo Characterization of a Novel Serotonin-Dopamine Activity Modulator s. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;350:589-604.
93. McCutcheon R, Beck K, Bloomfield MAP, Marques TR, Rogdaki M, Howes OD. Treatment resistant or resistant to treatment? Antipsychotic plasma levels in patients with poorly controlled psychotic symptoms. *J Psychopharmacol*. 2015;29:892-7.
94. McGorry P, Alvarez-Jimenez M, Killackey E. Antipsychotic medication during the critical period following remission from first-episode psychosis. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:898.

95. McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry*. 2006;40:616-22.
96. McGrath J, Saha D, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiol Rev*. 2008;30:67-76.
97. 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.
98. Miller BJ, Matthews AM. A dose reduction/discontinuation strategy improves long-term recovery in people with remitted first-episode psychosis compared to maintenance therapy. *Evid Based Ment Health*. 2014;17:10.
99. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry*. 2005;10:79-104.
100. Molina JD, Jiménez-González AB, López-Muñoz F, Cañas F. Evolution of the Concept of Treatment-resistant Schizophrenia: Toward a Reformulation for Lack of an Adequate Response. *J Exp Clin Med*. 2012;4:98-102.
101. Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, Crismon ML, i sur. The Texas medication Algorithm project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 Update. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:1751-62.
102. Muscatello MRA, Bruno A, De Fazio P, Segura-Garcia C, Pandolfo G, Zoccali R. Augmentation strategies in partial responder and/or treatment-resistant schizophrenia patients treated with clozapine. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15:2329-45.
103. Muzyk AJ, Christopher EJ, Gagliardi JP, Kahn DA. Use of aripiprazole in a patient with multiple sclerosis presenting with paranoid psychosis. *J Psychiatr Pract*. 2010;16:420-4.
104. Nasrallah HA. Accelerated aging in schizophrenia: Shortened telomeres, mitochondrial dysfunction, inflammation, and oxidative stress. *Current Psychiatry*. 2016;15:21-3.
105. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Antenatal and Postnatal Mental Health: the Nice Guideline on Clinical Management. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192> 2016. [pristupljeno 20. srpnja 2019.]

106. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178> 2014. [pristupljeno 20. srpnja 2019.]
107. Newham JJ, Thomas SH, MacRitchie K, McElhatton PR, McAllister-Williams RH. Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: prospective comparison study. *Br J Psychiatry*. 2008;192:333-7.
108. Nosarti C, Reichenberg A, Murray RM, Cnattingius S, Lambe MP, Yin L, i sur. Preterm birth and psychiatric disorders in young adult life. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69:E1–8.
109. Ojo OO, Fernandez HH. Current Understanding of Psychosis in Parkinson's Disease. *Curr Psychiatry Rep*. 2016;18:97.
110. Oosterhof CA, El Mansari M, Blier P. Acute effects of brexpiprazole on serotonin, dopamine, and norepinephrine systems: an *in-vivo* electrophysiologic characterization. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;351:585-95.
111. Ostojić D i sur. Suvremeni pristup prvim psihotičnim poremećajima. Zagreb: Medicinska naklada, Klinika za psihijatriju Vrapče; 2015.
112. Ostojić D, Čulo I: Hitni psihijatrijski bolesnik – agitacija i agresija. U: Jukić V, Ostojić D i sur (urednici): Hitna stanja u psihijatriji. Zagreb: Medicinska naklada, Klinika za psihijatriju Vrapče; 2018.
113. Ostojić D, Silić A, Kos S, Čulo I, Savić A. Terapija prve psihotične epizode. *Medicus*. 2017;26:151-60.
114. Pandurangi AK, Buckley PF. ,3. Inflammation, Antipsychotic Drugs, and Evidence for Effectiveness of Anti-inflammatory Agents in Schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci*. 2019.
115. Park Y, Huybrechts KF, Cohen JM, Bateman BT, Resai RJ, Paterno E, i sur. Antipsychotic medication use among publicly insured pregnant women in the United States. *Psychiatr Serv*. 2017;68:1112-19.
116. Passos JF, von Zglinicki T. Mitochondria, telomeres and cell senescence. *Exp Gerontol*. 2005;40:466-72.
117. Patel AN, Lee S, Andrews HF, Pelton GH, Schultz SK, Sultzer DL, i sur. Prediction of Relapse After Discontinuation of Antipsychotic Treatment in Alzheimer's Disease: The Role of Hallucinations. *Am J Psychiatry*. 2017;174:362-9.

118. Patel JK, Buckley PF, Woolson S, Hamer RM, McEvoy JP, Perkins DO, i sur. Metabolic profiles of secondgeneration antipsychotics in early psychosis: findings from the CAFE study. *Schizophr Res.* 2009;111:9-16.
119. Peet M, Horrobin DF; E-E Multicentre Study Group. A dose-ranging exploratory study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with persistent schizophrenic symptoms. *J Psychiatr Res.* 2002;36:7-18.
120. Peng M, Gao K, Ding Y, Ou J, Calabrese JR, Wu R, i sur. Effects of prenatal exposure to atypical antipsychotics on postnatal development and growth of infants: a case-controlled, prospective study. *Psychopharmacology (Berl).* 2013;228:577-4.
121. Penttila M, Jääskeläinen E, Hirvonen N, Isohanni M, Miettunen J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2014;205:88-94.
122. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, Cuoppasalami K, Isometsä E, Pirkola S, i sur. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64:19-28.
123. Pérez-Iglesias R, Martínez-García O, Pardo-García G, Amado JA, García-Unzueta MT, Tabares-Seisdedos R, i sur. Course of weight gain and metabolic abnormalities in first treated episode of psychosis: the first year is a critical period for development of cardiovascular risk factors. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17:41-51.
124. Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman A. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2005;162:1785-804.
125. Sagud M, Vuksan-Ćusa B, Zivković M, Vlatković S, Kramarić M, Bradaš Z, i sur. Antipsychotics: to combine or not to combine? *Psychiatr Danub.* 2013;25:306-10.
126. Sagud M. Treatment-resistant schizophrenia: challenges and implications for clinical practice. *Psychiatr Danub.* 2015;27:319-26.
127. Samiei M, Vahidi M, Rezaee O, Yaraghchi A, Daneshmand R. Methamphetamine-Associated Psychosis and Treatment With Haloperidol and Risperidone: A Pilot Study. *Iran J Psychiatry Behav Sci.* 2016;10:e7988.
128. Savić A. Načini procjene rizika i primjena intervencija (preventivnih/deeskalacijskih, farmakoterapijskih U: Jukić V, Ostojić D (urednici). *Hitna stanja u psihijatriji.* Zagreb; Medicinska naklada, Klinika za psihijatriju Vrapče:2018.
129. Scarff JR. Brexpiprazole: A New Treatment Option for Schizophrenia. *Innov Clin Neurosci.* 2016;13:26-9.

130. Schmidt SJ, Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG, Maric NP, Salokangas RK, Riecher- Rössler A, i sur. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry*. 2015;30:388-404.
131. Schnack HG, van Haren NE, Nieuwenhuis M, Hulshoff Pol HE, Cahn W, Kahn RS. Accelerated Brain Aging in Schizophrenia: A Longitudinal Pattern Recognition Study. *Am J Psychiatry*. 2016;173:607-16.
132. Schneider C, Corrigall R, Hayes D, Kyriakopoulos M, Frangou S. Systematic review of the efficacy and tolerability of Clozapine in the treatment of youth with early onset schizophrenia. *European Psychiatry*. 2014;29:1-10.
133. Schneid-Kofman N, Sheiner E, Levy A. Psychiatric illness and adverse pregnancy outcome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;101:53-56.
134. Schultze-Lutter F, Michel C, Schmidt SJ, Schimmelmann BG, Maric NP, Salokangas RK, i sur. EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry*. 2015;30:405-16.
135. Shirakumar V, Kalmady SV, Venkatasubramanian G, Ravi V, Gangadhar BN. Do schizophrenia patients age early? *Asian J Psychiatr*. 2014;10:3-9.
136. Silić A. Hitna stanja kod psihotičnih bolesnika. U: Jukić V, Ostojić D, urednici. *Hitna stanja u psihijatriji*. Zagreb: Medicinska naklada, Klinika za psihijatriju Vrapče; 2018.
137. Singh SP. Outcome measures in early psychosis; relevance of duration of untreated psychosis. *Br J Psychiatry*. 2007;Suppl 50:S58-63.
138. Sit DK, Perel JM, Helsel JC, Wisner KL. Changes in antidepressant metabolism and dosing across pregnancy and early postpartum. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:652-8.
139. Spina E, de Leon J. Clinically relevant interactions between newer antidepressants and second-generation antipsychotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10:721-46.
140. Spina E, Hiemke C, de Leon J. Assessing drug-drug interactions through therapeutic drug monitoring when administering oral second-generation antipsychotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12:407-22.
141. Spyropoulou AC, Zervas IM, Soldatos CR. Hip dysplasia following a case of olanzapine exposed pregnancy: a questionable association. *Arch Womens Ment Health*. 2006;9:219-222.

142. Stahl SM. Psychosis and schizophrenia. U: Stahl SM (urednik). Stahls essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. New York: Cambridge University Press; 2008.
143. Stahl SM. How to dose a psychotropic drug: beyond therapeutic drug monitoring to genotyping the patient. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;122:440–1.
144. Stahl SM. Antipsychotic polypharmacy: never say never, but never say always. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;125:349-51.
145. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology, 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2013.
146. Stahl SM. The tyranny of the majority and the interchangeability of drugs. *Acta Psychiatr Scand.* 2013;127:4-5.
147. Stahl SM, Morrissette DA, Citrome L, Saklad SR, Cummings MA, Meyer JM, i sur. "Meta-guidelines" for the management of patients with schizophrenia. *CNS Spectrums.* 2013;18:150-62.
148. Stahl SM, Morrissette DA. Should high dose or very long term antipsychotic monotherapy be considered before antipsychotic polypharmacy? U: Ritsner MS (urednik). Polypharmacy in psychiatry practice, Volume I: Use of polypharmacy in the "Real World". Dordrecht: Springer Science; 2013.
149. Steinberg M, Lyketsos CG. Atypical antipsychotic use in patients with dementia: managing safety concerns. *Am J Psychiatry.* 2012;169:900-6.
150. Tasnif Y, Morado J, Hebert MF. Pregnancy-related pharmacokinetic changes. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;100:53-62.
151. Taylor D, Paton C, Kapur S. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry. 12. izd. West Sussex: John Wiley & Sons; 2015.
152. Ter Horst PG, Jansman FG, van Lingen RA, Smit JP, de Jong-van den Berg LT, Brouwers JR. Pharmacological aspects of neonatal antidepressant withdrawal. *Obstet Gynecol Surv.* 2008;63:267-79.
153. Thorup A, Waltoft BL, Pedersen CB, Mortensen PB, Nordentoft M. Young males have a higher risk of developing schizophrenia: a Danish register study. *Psychol Med.* 2007;37:479-84.
154. Vella T, Mifsud J. Interactions between valproic acid and quetiapine/olanzapine in the treatment of bipolar disorder and the role of therapeutic drug monitoring. *J Pharm Pharmacol.* 2014;66:747-59.

155. Vidarsdottir S, de Leeuw van Weenen JE, Frolich M, Roelfsema F, Romijn JA, Pijl H, i sur. Oxidative stress shortens telomeres. *Trends Biochem Sci.* 2000;27:339-44.
156. Vidarsdottir S, de Leeuw van Weenen JE, Frolich, M., Roelfse. Effects of olanzapine and haloperidol on the metabolic status of healthy men. *Endocrinol J Clin Metab.* 2010;95:118-25.
157. Warnez S, Alessi-Severini S. Clozapine: a review of clinical practice guidelines and prescribing trends. *BMC Psychiatry.* 2014;14:102.
158. Westin AA, Brekke M, Molden E, Skogvoll E, Castberg I, Spigset O. Treatment With Antipsychotics in Pregnancy: Changes in Drug Disposition. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103:477-484.
159. Whale R, Harris M, Kavanagh G, Wickramasinghe V, Jones CI, Marwaha S, i sur. Effectiveness of antipsychotics used in first-episode psychosis: a naturalistic cohort study. *BJ Psych Open.* 2016;2:323-9.
160. Whitney Z, Procyshyn RM, Fredrikson DH, Barr AM. Treatment of clozapine-associated weight gain: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71:389-401.
161. Wilson MP, Pepper D, Currier GW, Holloman GH Jr, Feifel D. The psychopharmacology of agitation: consensus statement of the american association for emergency psychiatry project Beta psychopharmacology workgroup. *West J Emerg Med.* 2012;13:26-34.
162. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Joˆnsson B, i sur. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011;21:655-79.
163. Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:663-7.
164. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders. Oxford: Oxford University Press; 1992.
165. Wunderink L, Nieborer RM, Wiersma D, Sytma S, Nienhuis FJ. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2013;70:913-20.
166. Wunderink L, Sytma S, Nienhuis FJ, Wiersma D. Clinical recovery in first-episode psychosis. *Schizophr Bull.* 2009;35:362-9.
167. Yildiz A, Sachs GS, Turgay A. Pharmacological management of agitation in emergency settings. *Emerg Med J.* 2003;20:339-46.

168. Yung AR, McGorry PD, McFarlane CA, Jackson HL, Patton GC, Rakkar A. Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. *Schizophr Bull.* 1996;22:283-303.
169. Zahodne LB, Fernandez HH. Pathophysiology and treatment of psychosis in Parkinson's disease: a review. *Drugs Aging.* 2008;25:665-82.
170. Zeller SL, Citrome L. Managing agitation associated with schizophrenia and bipolar disorder in the emergency setting. *West J Emerg Med.* 2016;17:165-72.
171. Zeller SL, Rhoades RW. Systematic reviews of assessment measures and pharmacologic treatments for agitation. *Clin Ther.* 2010;32:403-25.