

Dugodjelujući antipsihotici

Long-Acting Antipsychotics

BORAN UGLEŠIĆ, TONČI MASTELIĆ

Klinika za psihijatriju, KBC Split

SAŽETAK _____ Dugodjelujući antipsihotici predstavljaju važno sredstvo u liječenju shizofrenije, ali sve više i drugih poremećaja s elementima psihotičnosti. Sve se više naglašava važnost njihova ranog uvođenja, pa i u prvoj psihotičnoj epizodi. Nadmoćni su nad oralnim antipsihoticima s obzirom na stopu rehospitalizacija, učestalost i težinu nuspojava, razinu oporavka funkcionalnosti i stopu mortaliteta. U Republici Hrvatskoj dostupni su dugodjelujući haloperidol, flufenazin, risperidon, paliperidon, olanzapin i aripiprazol. Iako su izrazito potentni, nedovoljno se koriste. Potrebno je dodatno educirati psihijatre, ali i druge dionike zdravstvenog sustava o njihovim benefitima. Pacijentima se na različite načine mogu približiti njihove prednosti i umanjiti stigmatu dugodjelujućih antipsihotika kao terapije rezervirane za teške kliničke slike. Na temelju domaćih i inozemnih iskustava može se unaprijediti način rada s pacijentima koji koriste dugodjelujuće antipsihotike te proširiti njihova primjena. Od toga u konačnici koriste imaju pacijenti, njihove obitelji, liječnici i zdravstveni sustav.

KLJUČNE RIJEČI: dugodjelujući antipsihotici, shizofrenija, stigma, psioedukacija, Rating Opportunity for Long-Acting Injectable Antipsychotic Initiation Index (ROLIN)

SUMMARY _____ Long-acting antipsychotics are an important tool in the treatment of schizophrenia, but also of other disorders with psychotic elements. The importance of their early introduction, even in the first psychotic episode, is being emphasized more and more. Long-acting antipsychotics are superior to oral antipsychotics in terms of rehospitalization, frequency and severity of side effects, level of functional recovery and mortality rate. Long-acting haloperidol, fluphenazine, risperidone, paliperidone, olanzapine and aripiprazole are available in the Republic of Croatia. Although they are extremely effective, they are not used enough. It is necessary to inform psychiatrists and health workers on their benefits. Patients can benefit in different ways and reduce the stigma of long-acting antipsychotics as a therapy reserved for harsh clinical pictures. Based on national and global experiences, methods for patients who use long-acting antipsychotics can be improved and their use can be expanded. This ultimately benefits the patients, their families, doctors, and the healthcare system as a whole.

KEY WORDS: long-acting antipsychotics, schizophrenia, stigma, psychoeducation, Long-Acting Injectable Antipsychotic Initiation Index (ROLIN)



Uvod

Dugodjelujući antipsihotici ili depo antipsihotici, kako su se nekoć zvali, predstavljaju posebnu formulaciju lijeka koja omogućuje održavanje stalne razine lijeka u krvi tijekom dužeg vremena. Aplikiraju se intramuskularno ili supkutano te se iz mjesta aplikacije postepeno apsorbiraju u krv. Na apsorpciju lijeka, osim njegovih svojstava (solubilnosti i vehikula), mogu utjecati karakteristike pacijenta kao što su tjelesna težina, potkožno masno tkivo i vaskulariziranost mjesta aplikacije lijeka. Nakon ulaska lijeka u krv distribucija i eliminacija jednake su kao kod oralne formulacije lijeka (1).

U Republici Hrvatskoj (RH) na raspolaganju imamo dugodjelujuće oblike haloperidola, flufenazina i risperidona, koji se danas sve manje koriste zbog razvoja novih i boljih lijekova s dužim vremenskim intervalima između aplikacija. Od novijih antipsihotika na raspolaganju su nam dugodjelujući oblici aripiprazola, olanzapina i paliperidona. Postoji i oblik paliperidona s produženim otpuštanjem koji se aplicira svaka tri mjeseca. U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) i Europskoj uniji odobrena je formulacija paliperidona koja se aplicira svakih 6 mjeseci, no još nije dostupna u RH (2 – 4).

Klinika za psihijatriju Kliničkoga bolničkog centra (KBC) Split prva je psihijatrijska ustanova u Republici Hrvatskoj koja je počela ordinirati dugodjelujuće antipsihotike novije generacije i to 2006. godine. Početkom 2016. otvorili smo prvu Ambulantu za dugodjelujuću terapiju u RH. Danas je Klinika za psihijatriju KBC-a Split prva u RH po broju aplikacija dugodjelujućih preparata i od veljače 2022. Referentni centar za dugodjelujuće antipsihotike Ministarstva zdravstva (5).

Stoga je svrha ovog članka predstaviti dosadašnje znanstvene spoznaje o dugodjelujućim antipsihoticima, prvenstveno novijim formulacijama, ali i vrijedno kliničko iskustvo.

Usporedba dugodjelujućih antipsihotika i oralnih antipsihotika

Dugodjelujući antipsihotici unijeli su revoluciju u psihijatriju jer su uvelike smanjili problem suradljivosti. Nesuradljivost predstavlja najveću prepreku u liječenju psihijatrijskih bolesti, osobito shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja. Naravno, veća nesuradljivost ima brojne negativne posljedice na tijek bolesti i kvalitetu života pacijenata (6).

Oko 30 % pacijenata oboljelih od shizofrenije ne podigne lijek niti godinu dana nakon što im je propisan, a 80 % propisanih antipsihotika pacijenti uzimaju do 3 mjeseca. Dugodjelujući antipsihotici pokazuju se nadmoćnima nad oralnim antipsihoticima prema različitim istraživanjima i metaanalizama, po pitanju adherencije, a time i svih posljedica terapijske (ne)suradljivosti. Pacijenti liječeni dugodjelujućim antipsihoticima imaju manju stopu relapsa i rehospitalizacija, manji rizik za autoagresivno i heteroagresivno ponašanje, manji rizik za razvoj ovisnosti, bolju očuvanost kognitivnih funkcija, veću funkcionalnost, veću kvalitetu života i životno zadovoljstvo te manji mortalitet (i od samoubojstva i od drugih uzroka) (6 – 12). Pacijenti liječeni dugodjelujućim antipsihoticima pokazuju bolju adherenciju i prema somatskoj terapiji (statini, antihipertenzivi), pokazuju veću razinu samopoštovanja, nižu razinu autostigme, manju sklonost kriminalnom ponašanju, manji rizik za beskućništvo, a i njihovi skrbitelji prijavljuju veće zadovoljstvo. Također su dugoročno niži troškovi liječenja (9 – 12). Treba li razdvajati ova dva odjeljka? Zbog farmakokinetike nuspojave kod pacijenata rjeđe su u odnosu na korištenje oralnih antipsihotika. To vrijedi čak i za pacijente starije životne dobi. Ono na što treba obratiti pažnju je metabolički sindrom. Pojedina istraživanja preporučuju probir koji bi uključivao tjelesnu težinu, opseg struka, GUK (glukoza u krvi) natašte i lipidogram. To je i preporuka smjernica Hrvatskoga psihijatrijskog društva (HPD) za pacijente liječene svim antipsihoticima druge generacije i pacijente s rizikom za razvoj metaboličkog sindroma (probir na početku liječenja i jednom godišnje). S obzirom i na ove nuspojave, dugodjelujuće formulacije pokazuju bolje rezultate. Ventriglio i suradnici su pokazali da adekvatna psihoedukacija pacijenata oboljelih od afektivnih i neafektivnih psihotičnih poremećaja, a liječenih dugodjelujućim antipsihoticima može dovesti do smanjenja indeksa tjelesne težine, vrijednosti glukoze u krvi natašte, vrijednosti glikoziliranoga hemoglobina, ukupnog i HDL kolesterola te serumskog prolaktina. Psihoedukacija se sastojala od edukacije o psihičkom i fizičkom zdravlju, prehrani, tjelovježbi, kontroli težine i aktualnom tretmanu, uz motivacijske intervjuje. Vršila se jednom mjesečno, na dan aplikacije lijeka i to tijekom šest mjeseci (1, 2, 7, 10 – 15). Kao što možemo vidjeti, unatoč pojedinim „disonantnim glasovima“ većina recentnih istraživanja, sustavnih pregleda i metaanaliza navodi da su dugodjelujući antipsihotici superiorni oralnim antipsihoticima (16, 17).

Kada koristiti dugodjelujuće antipsihotike?

Dugodjelujući antipsihotici uglavnom se koriste za liječenje shizofrenije. Ipak, klinička praksa i znanstvena istraživanja pokazali su da imaju važnu ulogu i u liječenju shizoafektivnog poremećaja, bipolarnog poremećaja, osobito manije, i

depresije sa psihotičnim simptomima (18, 19).

Različite smjernice preporučuju uvođenje dugodjelujućih antipsihotika nakon stabilizacije na oralnim lijekovima od dva do tri tjedna ili u slučaju nesuradljivosti pacijenta. Praksa, a i nova istraživanja pokazali su da liječenje dugodjelujućim formulacijama treba započeti što ranije. Svakako ih treba koristiti u prvoj psihotičnoj epizodi. Risperidon, jednomjesečni paliperidon, olanzapin i aripiprazol pokazali su se korisnima za reduciranje psihotičnih simptoma, hostilnosti i agitiranosti u akutnoj fazi bolesti, tj. egzacerbaciji. Mjesečni paliperidon jedini je registriran za akutnu primjenu u bolesnika koji su već imali dobar odgovor na oralni paliperidon ili risperidon, bez prethodne stabilizacije oralnom terapijom. On je i jedini dugodjelujući antipsihotik druge generacije registriran za liječenje shizoafektivnog poremećaja u SAD-u. Risperidon je u SAD-u odobren za korištenje u bipolarnom poremećaju tipa 1. Poznavajući neurotoksičnost psihotičnog procesa i važnost prve dvije do tri godine liječenja, potrebno je pacijentima što prije ponuditi liječenje dugodjelujućim antipsihoticima (2, 7, 18 – 20).

Uvođenje dugodjelujućeg antipsihotika

Dugodjelujući antipsihotici koriste se kao terapija održavanja u shizofreniji nakon stabilizacije oralnim antipsihotikom tijekom 2 tjedna. Haloperidol je odobren i za liječenje shizoafektivnog poremećaja. Flufenazin je odobren i za akutna stanja. Od novijih antipsihotika jednomjesečni paliperidon jedini je registriran za akutno korištenje ako je već postojao dobar odgovor na oralni lijek prilikom prethodnih hospitalizacija. Svi dugodjelujući antipsihotici odobreni u RH apliciraju se intramuskularno, u glutealni mišić, naizmjenice. Jedino se pri primjeni jednomjesečnog paliperidona započinje aplikacijom u deltoidni mišić (2, 19 – 21).

Haloperidol dolazi u ampuli od 50 mg/ml. Pri uvođenju oralna se doza uveća za 10 – 15 puta. Smjernice HPD-a navode primjenu 50 do 100 mg i. m. mjesečno, no može se ići i do 200 mg svaka četiri tjedna. Ako se kombiniraju obje formulacije, ukupna dnevna doza ne smije prelaziti 20 mg oralnoga haloperidola. Flufenazin dolazi u ampuli od 25 mg/ml. Koristi se u dozama od 12,5 do 100 mg i. m. svakih dva do pet tjedana. Ako je pacijent prethodno liječen oralnim lijekom, nije moguće predvidjeti ekvivalentnu dozu dugodjelujućeg flufenazina zbog varijacija u terapijskom odgovoru. U RH najčešće se koriste formulacije dugodjelujućeg risperidona od 25 mg, 37,5 mg i 50 mg kao prašak u bočici uz štrcaljku s otopinom za rekonstituciju. Obično se aplicira 25 do 50 mg i. m. svaka dva tjedna. Ako je pacijent liječen oralnim risperidonom od 4 mg ili manje, onda se daje 25 mg i. m. svaka dva tjedna. U slučaju većih doza kreće se s 37,5 mg i. m. dugodjelujućeg preparata. Prva tri tjedna od uvođenja dugodjelujuće terapije potrebno

TABLICA 1. Ekvivalentne doze paliperidona s produljenim oslobađanjem i injekcije paliperidona

PALIPERIDON S PRODULJENIM OSLOBAĐANJEM (DNEVNO)	INJEKCIJA PALIPERIDONA (MJESEČNO)
3 mg	25 – 50 mg
6 mg	75 mg
9 mg	100 mg
12 mg	150 mg

Prilagođeno prema ref. 20.

je nastaviti s oralnim risperidonom ili drugim prethodno korištenim antipsihotikom (2, 21 – 23).

Danas se uglavnom uvode noviji dugodjelujući antipsihotici. U RH se mjesečni paliperidon uglavnom koristi u dozama od 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg i 150 mg. Liječenje se uvijek započinje aplikacijom 150 mg prvi dan liječenja i 8. dan liječenja aplikacijom 100 mg. Obje se doze apliciraju u deltoidni mišić kako bi se brže postigla terapijska koncentracija. Treća se doza daje mjesec dana nakon druge doze. Kao terapija održavanja obično se koristi 75 mg, ali mogu biti doze i od 50 do 150 mg i. m. jednom mjesečno. Bolesnici s većom tjelesnom težinom obično dobivaju veće doze. Ako je pacijent stabiliziran oralnim paliperidonom s produljenim oslobađanjem, može se uvesti injekcija paliperidona (tablica 1.).

Obično se nakon uvođenja dugodjeljućeg preparata može odmah potpuno prekinuti oralnu terapiju risperidonom ili paliperidonom. Ako je pacijent prethodno primao injekciju risperidona s produljenim djelovanjem, tada može prijeći na injekciju paliperidona prema rasporedu sljedeće aplikacije, bez početnih doza od 150 mg i 100 mg, 25 mg dugodjeljućeg risperidona svaka 2 tjedna ima ekvivalent u dugodjeljućem paliperidonu od 50 mg mjesečno, 37,5 mg risperidona svaka dva tjedna u 75 mg paliperidona mjesečno i 50 mg risperidona svaka dva tjedna u 100 mg paliperidona mjesečno. Doze su zapravo jednake na mjesečnoj razini, no prednost paliperidona je što se rjeđe aplicira. U slučaju da pacijent ne može primiti lijek prema mjesečnom rasporedu, on se može dati 7 dana prije ili poslije. Tromjesečni paliperidon uvodi se nakon što je pacijent stabilan na jednomjesečnom paliperidonu tijekom 4 mjeseca ili duže.

Tromjesečna je doza 3,5 puta veća. Dostupne su formulacije od 175 mg, 263 mg, 350 mg i 525 mg. Ne postoji ekvivalent jednomjesečnog paliperidona od 25 mg. Ako pacijent ne može primiti lijek prema rasporedu, može ga se aplicirati 2 tjedna prije ili poslije termina (2, 19, 20, 24).

Dugodjelujući olanzapin dolazi u dozama od 210 mg, 300 mg i 405 mg praška s otapalom. Najčešće se koristi u rasponu od 210 do 600 mg i. m. mjesečno (tablica 2.).

Ako je potrebno dodavanje oralnog olanzapina, ukupna doza oba oblika lijeka ne smije prelaziti dozu oralnog olanzapina od 20 mg na dan. Dugodjelujući olanzapin može se davati samo u psihijatrijskoj ustanovi u kojoj je moguće monitorirati pacijenta tijekom tri sata nakon aplikacije. Razlog tomu je postinjekcijski sindrom, rijetka nuspojava koju karakteriziraju simptomi sedacije različitih stupnjeva. Moguć je i razvoj delirija (konfuzija, dezorijentacija, agitacija, anksioznost). Simptomi se obično javljaju tijekom sat vremena i povlače unutar 24 do 72 sata (2, 25).

Dugodjelujući aripiprazol dolazi u dozama od 300 mg i 400 mg. Obično se primjenjuje u rasponu od 160 do 400 mg i. m. mjesečno. Liječenje se može započeti injekcijom od 400 mg te uzimanjem oralnog lijeka od 10 do 20 mg na dan još 14 dana. Druga je opcija apliciranje dvije injekcije od 400 mg na dva različita mjesta, isti dan, uz jednokratnu dozu od 20 mg oralnog aripiprazola. Preporučena je doza održavanja 400 mg i. m. svaka 4 tjedna (najranije nakon 26 dana) (2, 26).

Prepreke uvođenju i korištenju dugodjeljućih antipsihotika

Još uvijek se događa da dio pacijenata ne zna za mogućnost liječenja dugodjeljućim antipsihoticima. Dio njih, iako

TABLICA 2. Ekvivalentne doze oralnog i dugodjeljućeg olanzapina

CILJNA DOZA ORALNOG OLANZAPINA	PREPORUČENA POČETNA DOZA DUGODJELJUĆEG OLANZAPINA	DOZA ODRŽAVANJA NAKON 2 MJESECA LIJEČENJA DUGODJELJUĆIM OLANZAPINOM
10 mg/dan	210 mg/2 tjedna ili 405 mg/4 tjedna	150 mg/2 tjedna ili 300 mg/4 tjedna
15 mg/dan	300 mg/2 tjedna	210 mg/2 tjedna ili 405 mg/4 tjedna
20 mg/dan	300 mg/2 tjedna	300 mg/2 tjedna

Prilagođeno prema ref. 25.

zna, nije dobro informiran o lijeku. Dio pacijenata na dugodjelujuće antipsihotike gleda kao na oblik prisilnog liječenja, tj. smatraju da im je autonomija ograničena. Također, brine ih stigma tih lijekova kao tretmana koji je rezerviran za teške oblike bolesti. Žale se i na bolnost prilikom aplikacije, crvenilo, otečenost mjesta uboda, dok pojedini imaju strah od igle (7, 8, 27).

Prema nekim istraživanjima, veliki broj psihijatara, osobito starije generacije, ne preporučuje pacijentima dugodjelujuće antipsihotike prilikom prve psihotične epizode. Smatraju da to ograničava autonomiju pacijenta u liječenju i narušava terapijski savez. Dio psihijatara vjeruje da će pacijenti odbiti dugodjelujuće antipsihotike u prvoj epizodi jer još nisu iskusili relaps, stoga ih ni ne nude pacijentima. U istraživanjima izražavaju i manjak samouvjerenosti u korištenju dugodjelujućih antipsihotika. Dio njih smatra da imaju više i teže nuspojave te da je tada teže intervenirati negoli kod oralnih antipsihotika. Na zadržku prema korištenju dugodjelujućih oblika terapije zasigurno utječu i smjernice poput onih Američkoga i Kanadskoga psihijatrijskog društva koje daju preporuku za njihovo korištenje prvenstveno kod pacijenata koji imaju takve preferencije ili učestale relapse bolesti zbog nesuradljivosti (8, 27).

Na razini sustava prepreku zasigurno čini cijena druge generacije dugodjelujućih antipsihotika. Privatna osiguranja teže pokrivaju troškove i pacijenti rjeđe dobivaju takvu terapiju. Postoji problem skladištenja i manipulacije. Organizacija zdravstvenog sustava ima važnu ulogu. U RH olanzapin se zbog postinjekcijskog sindroma aplicira u psihijatrijskoj ustanovi gdje je moguće praćenje stanja bolesnika, dok se ostali lijekovi mogu aplicirati u ordinacijama obiteljskih liječnika. U pojedinim državama to još uvijek nije dopušteno (2, 8, 27).

Kako svladati prepreke pri uvođenju i korištenju dugodjelujućih antipsihotika? —

Kao i uvijek, za suradljivost pacijenta iznimno je važan terapijski savez. Potrebno je pacijentu ponuditi dugodjelujući antipsihotik uz motivacijski intervju jer većina pacijenata kasnije pokazuje žaljenje što im ti lijekovi nisu odmah ponuđeni; objasniti cijelu proceduru kako bi se smanjio strah od primjene i nuspojava; objasniti proceduru aplikacije; educirati o bolesti i prednostima dugodjelujućih antipsihotika, kao i o mogućim nuspojavama te kako ih kontrolirati. Jako je važno uključiti obitelj te njima i pacijentu objasniti važnost suradljivosti, remisije i mogućnosti funkcionalnog oporavka na koji se pacijent može usredotočiti kada ne mora svakodnevno uzimati lijekove, a redovito dolazi na kontrolu, tj. aplikacije terapije. Korisne mogu biti i grupe ravnopravnih sudionika u kojima bi pacijenti razmjenom iskustava u podržavajućoj sredini uvidjeli benefite dugodjelujućih preparata. Možda

je potrebno razmisliti o izradi edukativnih brošura za pacijente. Kratki informativni videomaterijali s ciljanim porukama i odgovorima na glavna pitanja također mogu pomoći pacijentima pri donošenju odluke. Istraživanja s korištenjem virtualne realnosti za savjetovanje pacijenata za sada daju obećavajuće rezultate i zasigurno će imati svoje mjesto u budućnosti (8, 27, 28).

Potrebno je educirati psihijatre kako bi uz više znanja i samouvjerenosti bolje koristili terapiju koja im je na raspolaganju te mogli educirati pacijente i njihove obitelji. Potrebno je razviti svijest kod psihijatara da je dugodjelujući antipsihotik dobro i sigurno sredstvo kontrole bolesti i poboljšanja suradljivosti pacijenta. Postoje i pozitivni primjeri smjernica, u skladu s najnovijim spoznajama, poput onih HPD-a, ali i drugih stručnih društava, koje sugeriraju korištenje dugodjelujućih antipsihotika u prvoj psihotičnoj epizodi. Razvoj i korištenje internetskih edukacijskih alata pokazalo je određene pozitivne pomake, osobito uz naknadnu komunikaciju s iskusnim stručnjakom. Istražuju se mogućnosti virtualne stvarnosti (2, 8, 27, 29 – 33).

Svakako bi bilo bolje kada bi dugodjelujući antipsihotici bili cjenovno dostupniji, no već sada postoje studije koje pokazuju njihovu dugoročnu financijsku korist zdravstvenom sustavu, zbog smanjenja broja rehospitalizacija, bolje kontrole somatskih bolesti, manjeg broja nuspojava itd. Važno je da su dostupni putem (osnovnog) osiguranja. Potrebna je bolja edukacija unutar cijelog sustava, što uključuje i farmaceute, farmaceutske tehničare, liječnike obiteljske medicine te medicinske sestre i tehničare. Postoje i prijedlozi da se farmaceute ovlasti za apliciranje dugodjelujućih antipsihotika. U našem se sustavu suradnja s obiteljskim liječnicima pokazala jako važnom. Dobar primjer kliničke prakse je organizacija rada naše Ambulante za dugodjelujuću terapiju. Liječnik i medicinska sestra kontinuirano rade s tim pacijentima čime se omogućava stvaranje povjerenja i dobrog terapijskog saveza kao osnove svakoga uspješnog liječenja, kao i redovito praćenje psihičkog stanja te pravovremeno reagiranje. U to je uključena i obitelj pacijenta te uz (sada) višegodišnje iskustvo osoblja i kontinuiranu adekvatnu edukaciju dobri rezultati ne mogu izostati (5 – 9, 27).

Procjena adekvatnosti za uvođenje dugodjelujućeg antipsihotika

Dugodjelujući antipsihotici još se uvijek ne koriste dovoljno, tj. koliko bi se mogli koristiti. Prema nekim podacima tek 10 – 20 % pacijenata koji su pogodni za dugodjelujuće formulacije uopće ih i dobije. Stoga su Ifteni i suradnici krajem 2021. objavili ROLIN (*Rating Opportunity for Long-Acting Injectable Antipsychotic Initiation Index*), alat procjene adekvatnosti pacijenta za uvođenje dugodjelujućeg antipsihotika. Sastoji se od 7 domena, odabranih na temelju

TABLICA 3. Pokazatelj indiciranosti uvođenja dugodjelujućeg antipsihotika

DOMENE	BODOVI
Dob	
18 – 25 godina	5
26 – 35 godina	3
> 35 godina	1
Trajanje bolesti	
2 – 5 godina	5
6 – 10 godina	3
> 10 godina	1
Relapsi	
3 ili više relapsa	5
2 relapsa	3
1 relaps	1
Terapijski odgovor na oralne antipsihotike	
dobar odgovor/remisija	5
djelomičan odgovor	3
loš odgovor/rezistencija na tretman	1
Pacijentov socijalni suport	
2 ili više članova obitelji	5
1 član obitelji	3
bez člana obitelji	1
Formulacija antipsihotika	
oralni i dugodjelujući antipsihotici	5
oralni antipsihotici	3
klozapin	1
Adherencija tretmanu	
bez adherencije	5
djelomična adherencija	3
dobra adherencija	1
UKUPAN BROJ BODOVA:	
Snažno indicirano uvođenje dugodjelujućeg antipsihotika	25 – 35 bodova
Umjereno indicirano uvođenje dugodjelujućeg antipsihotika	15 – 23 boda
Blago indicirano uvođenje dugodjelujućeg antipsihotika	7 – 13 bodova

(ROLIN; *Rating Opportunity for Long-Acting Injectable Antipsychotic Initiation Index*)
Prilagođeno prema ref. 32.

dosadašnjih spoznaja, koje su važne za adherenciju i prognozu shizofrenije. To su: dob, trajanje bolesti, relapsi, terapijski odgovor na oralne antipsihotike, pacijentov socijalni suport, formulacija antipsihotika, adherencija tretmanu. Svaka domena ima tri čestice prema kojima se boduje s jednim, tri ili pet bodova. Čestice za svaku domenu navedene su u tablici 2. Ako ukupan broj bodova iznosi 25 do 35 bodova, tada postoji snažna indikacija za uvođenjem dugodjelujućeg antipsihotika. To znači da pacijent ima veliku šansu u potpunosti se funkcionalno oporaviti i zato je potrebno što prije započeti s dugodjelujućim antipsihoticima kako bi se prevenirao relaps ili hospitalizacija. 15 do 23 boda označava umjerenu potrebu za uvođenjem dugodjelujućeg antipsihotika, što bi značilo da pacijentu liječenje može

značajno popraviti funkcionalnost. Ako ukupan broj bodova iznosi 7 do 13, tada postoji blaga, tj. niska indikacija za uvođenjem dugodjelujućih antipsihotika. To znači da pacijentu liječenje može povećati autonomiju, osobito ako ima niske prihode, loš suport ili je beskućnik (31, 32). Autori ovoga kliničkog alata naglašavaju da podupiru rano uvođenje dugodjelujućih antipsihotika. Ističu da nizak ukupni broj bodova ne znači da treba odustati od uvođenja dugodjelujućeg preparata, već da takvim pacijentima treba pomoći u ostvarivanju adherencije na različite načine. Uz adekvatne institucionalne (psihijatrija u zajednici) te vladine programe i kod takvih se pacijenata može smanjiti stopa rehospitalizacija te povećati samostalnost. Ifteni i suradnici smatraju da se na ovaj način može lakše uvjeriti

pacijenta i obitelj u validnost kliničke procjene te uključiti ih u kreiranje terapijskog plana. Alat može osobito biti koristan psihijatrima koji rade samo ambulantno ili u privatnoj praksi jer se ovi lijekovi uglavnom uvode u bolničkim uvjetima, kao i onima koji još nisu stekli dovoljno iskustva (32).

Zaključak

Na kraju, možemo zaključiti da su dugodjelujući antipsihotici ne samo unijeli revoluciju u psihijatriju već i u živote psihijatrijskih pacijenata, a time i njihovih obitelji.

Znanstvena istraživanja ističu njihove višestruke prednosti. Na dobitku su pacijenti, njihove obitelji, liječnici i zdravstveni sustav. Manje nuspojava, manje rehospitalizacija, manja smrtnost, bolja funkcionalnost – sve je to moguće ostvariti zahvaljujući napretku znanosti i tehnologije. Dio pacijenata nikako neće pristati na dugodjelujuće antipsihotike, unatoč edukaciji i relativno dobrom terapijskom savezu, i to je potrebno prihvatiti. Ipak, svakako je potrebno koristiti ovako potentno i sigurno sredstvo kao što su dugodjelujući antipsihotici.

LITERATURA

- Correll CU, Kim E, Sliwa JK, Hamm W, Gopal S, Mathews M, Venkatasubramanian R, Saklad SR. Pharmacokinetic Characteristics of Long-Acting Injectable Antipsychotics for Schizophrenia: An Overview. *CNS Drugs*. 2021 Jan;35(1):39-59. doi: 10.1007/s40263-020-00779-5.
- Ostojić D, Silić A, Šagud M i sur. Hrvatske smjernice za liječenje shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja. Hrvatsko psihijatrijsko društvo; 2019 Nov 19. Dostupno na: <https://www.psihijatrija.hr/site/wp-content/uploads/2019/11/HRVATSKE-SMJERNICE-ZA-LIJE%C4%8CENJE-SHIZOFRENIJE-I-DRUGIH-PSIHOTI%C4%8C-NIH-POREME%C4%86AJA.pdf>. Datum pristupa: 26. 3. 2023.
- Phelps H, Lin D, Keenan A, Raju A, Huang D, Cheng CY, Benson C. Budget impact of introducing once-every-6-months paliperidone palmitate in US health care plans. *J Manag Care Spec Pharm*. 2023 Mar;29(3):303-313. doi: 10.18553/jmcp.2023.29.3.303.
- EMA: Paliperidone Byanli [Internet]. EU: European Medicines Agency [citirano 2023 Mar 26]. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/byanli-previously-paliperidone-janssen-cilag-international-epar-product-information_hr.pdf Datum pristupa: 26. 3. 2023.
- KBC Split: Referentni centar. Klinički bolnički centar Split: Klinika za psihijatriju. Dostupno na: <https://www.kbsplit.hr/ustrojtvene-jedinice/klinike/klinika-za-psihijatriju/referentni-centar-ministarstva-zdravstva-za-dugodjelujuce-antipsihotike>. Datum pristupa: 26. 3. 2023.
- Lieslehto J, Tiihonen J, Lähteenvuo M, Tanskanen A, Taipale H. Primary Nonadherence to Antipsychotic Treatment Among Persons with Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2022 May 7;48(3):655-663. doi: 10.1093/schbul/sbac014.
- El Abdellati K, De Picker L, Morrens M. Antipsychotic Treatment Failure: A Systematic Review on Risk Factors and Interventions for Treatment Adherence in Psychosis. *Front Neurosci*. 2020 Oct 9;14:531763. doi: 10.3389/fnins.2020.531763.
- Citrome L. Long-acting injectable antipsychotics: what, when, and how - Addendum. *CNS Spectr*. 2021 Apr;26(2):184. doi: 10.1017/S1092852921000456.
- Lin D, Thompson-Leduc P, Ghelerter I i sur. Real-World Evidence of the Clinical and Economic Impact of Long-Acting Injectable Versus Oral Antipsychotics Among Patients with Schizophrenia in the United States: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2021 May;35(5):469-481. doi: 10.1007/s40263-021-00815-y. Erratum in: *CNS Drugs*. 2021 Aug;35(8):923. PMID: 33909272; PMCID: PMC8144083.
- Wei Y, Yan VKC, Kang W i sur. Association of Long-Acting Injectable Antipsychotics and Oral Antipsychotics With Disease Relapse, Health Care Use, and Adverse Events Among People With Schizophrenia. *JAMA Netw Open*. 2022 Jul 1;5(7):e2224163. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.24163.
- Milz R, Benson C, Knight K i sur. The Effect of Longer Dosing Intervals for Long-Acting Injectable Antipsychotics on Outcomes in Schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2023 Mar 7;19:531-545. doi: 10.2147/NDT.S395383. PMID: 36915909; PMCID: PMC10008005.
- Huang CY, Fang SC, Shao YJ. Comparison of Long-Acting Injectable Antipsychotics With Oral Antipsychotics and Suicide and All-Cause Mortality in Patients With Newly Diagnosed Schizophrenia. *JAMA Netw Open*. 2021 May 3;4(5):e218810. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.8810. Erratum in: *JAMA Netw Open*. 2022 Apr 1;5(4):e2210829.
- Lin CH, Chen FC, Chan HY, Hsu CC. A Comparison of Long-Acting Injectable Antipsychotics With Oral Antipsychotics on Time to Rehospitization Within 1 Year of Discharge in Elderly Patients With Schizophrenia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020 Jan;28(1):23-30. doi: 10.1016/j.jagp.2019.08.005.
- Lydon A, Vallely J, Tummon A i sur. Routine screening and rates of metabolic syndrome in patients treated with clozapine and long-acting injectable antipsychotic medications: a cross-sectional study. *Ir J Psychol Med*. 2021 Mar;38(1):40-48. doi: 10.1017/ipm.2020.12.

15. Ventriglio A, Petito A, Castaldelli-Maia JM i sur. Use of Psychoeducation for Psychotic Disorder Patients Treated With Modern, Long-Acting, Injected Antipsychotics. *Front Psychiatry*. 2021 Dec 15;12:804612. doi: 10.3389/fpsy.2021.804612. PMID: 34975597; PMCID: PMC8714793.
16. Mastelić T, Borovina Marasović T, Rakušić M i sur. Rehospitalization Rates Among Patients with Psychotic Disorders During Covid-19 Pandemic: Oral Versus Long-Acting Injectable Antipsychotics. *Clin Neuropsychiatry*. 2022 Dec;19(6):365-369. doi: 10.36131/cnforiteditore20220603.
17. Schneider-Thoma J, Chalkou K, Dörries C i sur. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral and long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of adults with schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2022 Feb 26;399(10327):824-836. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01997-8.
18. Pacchiarotti I, Tiihonen J, Kotzalidis GD, Verdolini N, Murru A, Goikolea JM, Valentí M, Aedo A, Vieta E. Long-acting injectable antipsychotics (LAIs) for maintenance treatment of bipolar and schizoaffective disorders: A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019 Apr;29(4):457-470. doi: 10.1016/j.euroneuro.2019.02.003.
19. Parmentier BL. Second-generation long-acting injectable antipsychotics: a practical guide. *Curr Psychiatry*. 2020;19(3):24-32. Dostupno na: <https://cdn.mdedge.com/files/s3fs-public/CP01903024.pdf> Datum pristupa: 30. 6. 2023.
20. HALMED: Paliperidon Teva [Internet]. Zagreb: Agencija za lijekove i medicinske proizvode; 12. 1. 2022. Dostupno na: <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Paliperidon-Teva-SPC.pdf>. Datum pristupa: 30. 6. 2023.
21. HALMED: Haloperidol depo Krka. Zagreb: Agencija za lijekove i medicinske proizvode; 3. 9. 2021. Dostupno na: <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Haloperidol-depo-Krka-50-mg-ml-otopina-za-injekciju-s-produljenim-oslobadjanjem-SPC.pdf>. Datum pristupa: 30. 6. 2023.
22. HALMED: Moditen depo. Zagreb: Agencija za lijekove i medicinske proizvode; 24. 6. 2020. Dostupno na: <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Moditen-depo-SPC.pdf>. Datum pristupa: 30. 6. 2023.
23. HALMED: Rispolept Consta. Zagreb: Agencija za lijekove i medicinske proizvode; 28. 3. 2023. Dostupno na: https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Rispolept-Consta-SPC_2.pdf. Datum pristupa: 30. 6. 2023.
24. EMA: Trevicta. EU: European Medicines Agency. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trevicta-epar-product-information_hr.pdf. Datum pristupa: 30. 6. 2023.
25. EMA: Zypadhera. EU: European Medicines Agency. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zypadhera-epar-product-information_hr.pdf. Datum pristupa: 30. 6. 2023.
26. EMA: Abilify Maintena. EU: European Medicines Agency. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abilify-maintena-epar-product-information_hr.pdf. Datum pristupa: 30. 6. 2023.
27. Lindenmayer JP, Glick ID, Talreja H, Underriner M. Persistent Barriers to the Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics for the Treatment of Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2020 Jul/Aug;40(4):346-349. doi: 10.1097/JCP.0000000000001225.
28. Velligan DI, Sajatovic M, Sierra C i sur. A Program to Increase the Appropriate Use of Long-Acting Injectable Antipsychotic Medications in Community Settings. *Psychiatr Serv*. 2021 Sep 1;72(9):1012-1017. doi: 10.1176/appi.ps.201900545.
29. Lewis L, Rodgers J. Development and Evaluation of a Web-Based Educational Toolkit on the Knowledge, Attitudes, and Practices of Psychiatric Prescribers Regarding Long-Acting Injectable Antipsychotics. *J Am Psychiatr Nurses Assoc*. 2022 Mar;28(2):117-127. doi: 10.1177/10783903221075651.
30. Schwartz S, Carilli C, Mian T, Ruekert L, Kumar A. Attitudes and perceptions about the use of long-acting injectable antipsychotics among behavioral health practitioners. *Ment Health Clin*. 2022 Aug 23;12(4):232-240. doi: 10.9740/mhc.2022.08.232.
31. Patel MX, Bent-Ennakhil N, Sapin C i sur. Attitudes of European physicians towards the use of long-acting injectable antipsychotics. *BMC Psychiatry*. 2020 Mar 14;20(1):123. doi: 10.1186/s12888-020-02530-2.
32. Ifteni P, Petric PS, Teodorescu A. Rating Opportunity for Long-Acting Injectable Antipsychotic Initiation Index (ROLIN). *Front Psychiatry*. 2021 Dec 7;12:767756. doi: 10.3389/fpsy.2021.767756.
33. Philip P, Dupuy L, Auriacombe M i sur. Trust and acceptance of a virtual psychiatric interview between embodied conversational agents and outpatients. *NPJ Digit Med*. 2020 Jan 7;3:2. doi: 10.1038/s41746-019-0213-y.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

izv. prof. prim. dr. sc. Boran Uglešić, dr. med.
Klinika za psihijatriju Kliničkoga bolničkog centra
Split
Spinčićeva 1, 21 000 Split
e-mail: buglesic@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

28. ožujka 2023./ March 28, 2023

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

30. lipnja 2023./June 30, 2023

