

Antipsihotici u osoba starije životne dobi

Antipsychotics in the Elderly

NINOSLAV MIMICA, SUZANA UZUN

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za psihijatriju Vrapče, Referentni centar za Alzheimerovu bolest i psihijatriju starije životne dobi

SAŽETAK ____U starijih osoba u kliničkoj praksi potvrđuje se pravilo da terapiju antipsihoticima treba započeti u nižim dozama i dozu polako i postupno povisiti. Također, nužno je dati dovoljno vremena kako bi se klinički učinak očitovao i kako bi došlo do poboljšanja psihičkog stanja bolesnika. Nužno je misliti na interakcije s lijekovima iz drugih skupina kako bi se ostvario adekvatan učinak terapije te izbjegle nuspojave lijekova kao rezultat interakcije među lijekovima. U starijih osoba antipsihotici u našoj svakodnevnoj kliničkoj praksi pokazali su dobru učinkovitost i osigurali su uključivanje bolesnika i u druge vidove liječenja kao što su socioterapijske i psihoterapijske metode liječenja.

KLJUČNE RIJEČI: antipsihotici, bolesnici, nuspojave, stariji, terapija

SUMMARY ____Clinical practice has confirmed the rule that antipsychotic therapy in the elderly should be administered in lower doses and then increased slowly and gradually. It is also necessary to allow enough time for the clinical effect to manifest itself so that the patient's psychological condition can improve. Furthermore, one must consider the effect of interaction with other groups of drugs in order to achieve adequate therapy results and avoid side effects as a result of drug interactions. In daily clinical practice, antipsychotic use in elderly patients has shown good effectiveness and enabled the inclusion of patients in other types of treatment such as sociotherapeutic and psychotherapeutic therapy.

KEY WORDS: antipsychotics, patients, side effects, elderly, therapy



Starija životna dob

Starenje označujemo kao fiziološki proces koji nastupa odmah nakon rođenja. Ono je zajedničko svim ljudima, ne možemo ga zaustaviti, a napreduje različitim intenzitetom (1). Starija životna dob definirana je prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji te se odnosi na sve ljude starije od 65 godina. Ta granica kronološke dobi određena je prema godinama umirovljenja u srednjerazvijenim i visokorazvijenim zemljama, međutim, u obzir bismo trebali uzimati biološku dob svake pojedine osobe (1).

Problem je što stariji bolesnici istovremeno imaju više kroničnih bolesti (multimorbiditet) i više lijekova u terapiji (polimedikacija) tako da postoji veća mogućnost interakcija i nuspojava lijekova (2). U starijih osoba lijekovi se sporije metaboliziraju pa je veća mogućnost razvoja nuspojava na primijenjene lijekove. Starenje je proces koji utječe i na farmakodinamiku i na farmakokinetiku što znači da trebamo paziti i pri izboru lijeka i pri doziranju. U starijih osoba češće moramo misliti na hipertenziju, šećernu bolest, aterosklerozu i dehidraciju, i to osobito ljeti. Uz spomenute bolesti srednje dobi javljaju se i kronične neurološke bolesti kao Parkinsonova i Alzheimerova bolest, vaskularna demencija, moždani udar, oštećenje vida, karcinomi, osteoporoza i prijelomi, artritis te inkontinencija, što sve

povećava potrebu za lijekovima (3).

Psihički poremećaji u starijih osoba

Depresivni poremećaji, kognitivni poremećaji, demencija, poremećaji vezani uz uzimanje alkohola te poremećaji vezani uz druga zdravstvena stanja i lijekovima izazvani poremećaji najčešći su psihički poremećaji u starijih osoba (4).

Demencija će postati sve vidljiviji javnozdravstveni problem uzrokovan starenjem stanovništva. U svijetu danas ima više od 50 milijuna ljudi s demencijom, a procjenjuje se da će do 2030. broj oboljelih narasti na 65,7 milijuna, odnosno na 115,4 milijuna oboljelih do 2050. (1).

Depresija zahvaća 10 – 15 % ukupnog broja starije populacije te najčešće utječe na mentalno zdravlje u kasnijoj dobi. Depresija ne uzrokuje samo morbiditet nego i mortalitet, te je prevencija samoubojstava glavni cilj psihijatra u liječenju pacijenata starije dobi (5).

Depresija se u starijoj životnoj dobi fenomenološki može razlikovati od depresije u mlađoj dobi. Rezultati objavljenih istraživanja učinka dobi na fenomenologiju depresivnog poremećaja pokazali su da stariji pacijenti s depresijom u usporedbi s mlađim odraslim depresivnim bolesnicima iskazuju više agitacije, hipohondrijaze te opće kao i gastrointestinalne tjelesne simptome, ali imaju manji

osjećaj krivnje i gubitak seksualnog interesa (6). Depresija se često javlja u starijih odraslih ljudi, no treba znati kako depresija nije uobičajen i normalan način starenja. Tako smrt voljenih osoba, odlazak u mirovinu ili ozbiljna bolest mogu prouzročiti osjećaje tuge i anksioznosti te potaknuti razvoj depresije. Mimica i Kušan Jukić određuju čimbenike rizika u osoba starije dobi upotrebom biopsihosocijalnog modela koji uključuje biološke i socijalne čimbenike te psihološke rizike. Od psiholoških rizika autori navode crte ličnosti koje se odražavaju kroz nemoć, pasivnu ovisnost, nisko samopoštovanje, osjećaj napuštenosti, ambivalenciju i slično (7).

Bipolarni poremećaj je u starijoj životnoj dobi povezan s više postojećih komorbiditeta među kojima se ističu šećerna bolest tipa 2 te druge kardiovaskularne, endokrinološke i respiratorne bolesti (8, 9).

U bolesnika s Alzheimerovom bolešću i drugim demencijama psihotična i/ili agresivna epizoda relativno je česta i iznosi između 30 i 40 % (10).

Delirij je stanje koje se relativno često opaža u starijih osoba (iznad 65 godina), a radi se o akutnom poremećaju pažnje u kojem je smanjena sposobnost usmjerenja, fokusiranja, održavanja i preusmjerenja pažnje i svijesti sa smanjenom orijentacijom u okolišu. Delirij se obično naglo razvije i pogoršava u roku nekoliko sati do nekoliko dana, a dovodi do dodatnog pogoršanja kao što je poremećaj u psihomotornom ponašanju, ciklusu budnosti i spavanja, deficitu memorije, jezika, percepcije. Osobe tako mogu imati pogrešna tumačenja stvarnog događaja, različite iluzije kao i poremećeno psihomotorno ponašanje (11). Ako starija osoba živi u primarnoj zajednici, prevalencija je obično niska i iznosi 1 do 2 %, međutim, može dosegnuti i 14 % u osoba starijih od 85 godina. Obično starije osobe u deliriju traže pomoć na hitnom prijemu, a u tom se trenutku dijagnosticira i neka druga tjelesna bolest (12).

Upravo u pitanju delirija u starijih osoba nužna je suradnja liječnika različitih specijalnosti kako bi terapija i dijagnostika u takvih bolesnika bila učinkovita i brza u smislu ranog otkrivanja uzroka delirantnog stanja.

Antipsihotici u liječenju starijih osoba

Za ponašajne ili psihološke smetnje u demenciji prema MKB-11 vrijedi pravilo da uz kognitivne poremećaje karakteristične za demenciju trenutna klinička slika uključuje značajne ponašajne ili psihološke smetnje, a u MKB-11 predviđena je i mogućnost dijagnosticiranja sljedećih poremećaja, odnosno simptoma: psihotični simptomi kod demencije (sumanutosti ili halucinacije), simptomi raspoloženja u demenciji, simptomi anksioznosti kod demencije, apatija kod demencije, agitacija ili agresija kod demencije, dezinhibicija kod demencije, lutanje u demenciji (13).

U liječenju bihevioralnih i psihičkih simptoma demencije upitna je primjena antipsihotika zbog umjerene i ograničene učinkovitosti i značajnog rizika razvoja ozbiljnih nuspojava. Međutim, nedostaju alternativni oblici liječenja koji bi bili sigurniji ili učinkovitiji. U velikoj mjeri raspravlja se o uporabi antipsihotika zbog njihove sigurnosti primjene u starijih osoba s demencijom (14).

Indikacije i klinički učinci antipsihotika

Antipsihotici su lijekovi koji su učinkoviti u liječenju bilo kojega medicinskog ili psihičkog stanja koje je povezano sa psihotičnim simptomima ili agresijom. Najvažniji su klinički učinci antipsihotika: antipsihotični, sedativni, anksiolitički, antiagresivni, antisuicidalni, antidepresivni, antimanični i antiemetički učinak. Zbog toliko različitih profila kliničkih učinaka, osim u liječenju raznih psihotičnih stanja, koriste se u liječenju i mnogih drugih psihijatrijskih, ali i tjelesnih poremećaja (15 – 17).

Nuspojave antipsihotika

Ako se koriste s oprezom, antipsihotici su obično dobro tolerirani, osobito atipični antipsihotici. Da bi antipsihotični učinak bio evidentan, može biti potrebno jedan do dva tjedna te doze ne bi trebale biti prebrzo povećavane. Obično su male doze učinkovite u starijih osoba ako im se da dovoljno vremena da djeluju (17, 18).

Fiziološke promjene povezane s dobi čine starije osobe osjetljivijima na terapijske i toksične učinke antipsihotika. Postojeći podaci ukazuju da su atipični antipsihotici barem podjednako učinkoviti i bolje se podnose od konvencionalnih. Za starije osobe važni neželjeni učinci antipsihotika uključuju sedativne, antikolinergičke i kardiovaskularne učinke, ekstrapiramidne simptome i tardivnu diskineziju (19).

Tardivna diskinezija je kroničan poremećaj pokreta induciran lijekovima koji ima tendenciju perzistiranja u starijih osoba liječenih antipsihoticima. Tardivna diskinezija može djelovati na starije pacijente i tjelesno i psihološki, dovodeći do čestih padova, poteškoća kod jedenja i depresije. I atipični antipsihotici mogu uzrokovati tardivnu diskineziju, ali postotak je obično značajno niži nego kod konvencionalnih antipsihotika. Upotreba atipičnih antipsihotika, osobito u nižim dozama, može pomoći u prevenciji simptoma tardivne diskinezije u starijih osoba (19 – 21).

Preporuke za primjenu antipsihotika u starijih osoba

U starijih osoba u kliničkoj praksi potvrđuje se pravilo da terapiju antipsihoticima treba započeti u nižim dozama i dozu polako i postupno povišiti. Također, nužno je dati dovoljno vremena kako bi se klinički učinak očitovao i kako bi došlo do poboljšanja psihičkog stanja bolesnika. Nužno je

TABLICA 1. Preporuke dnevnih doza antipsihotika u starijih osoba

ANTIPSIHOTIK	PREPORUČENA DNEVNA DOZA
aripirazol	2 – 10 mg; preporučuje se početna doza od 2 mg
haloperidol	1 – 3 mg
klozapin	do 200 mg uz vrlo opreznu titraciju, s početnom dozom od 6,25 mg; maksimalna dnevna doza u osoba s Parkinsonovom bolešću: 100 mg
kvetiapin	25 – 150 mg
olanzapin	2,5 – 10 mg; preporučuje se početna doza od 2,5 mg
risperidon	1 – 2 mg; preporučuje se početna doza od 2 × 0,25 mg

misli na interakcije s lijekovima iz drugih skupina kako bi se ostvario adekvatan učinak terapije te izbjegle nuspojave lijekova kao rezultat interakcije među lijekovima. U našoj svakodnevnoj kliničkoj praksi antipsihotici su u starijih osoba pokazali dobru učinkovitost i osigurali uključivanje bolesnika i u druge vidove liječenja kroz socioterapijske i psihoterapijske metode liječenja.

Među antipsihoticima u starijih osoba preporučuje se kao prvi korak primjena risperidona (tablica 1.). Razlog je tome što je to jedini odobreni antipsihotik u ovoj indikaciji od strane EMA-e (22, 23). Prema podacima iz literature pored risperidona u starijih osoba dolazi u obzir i primjena olanzapina, aripirazola ili kvetiapina (22).

Pri primjeni antipsihotika u starijih osoba posebno je važno voditi računa o općem stanju osobe te o mogućim nuspojavama antipsihotika. Kod risperidona su češće ekstrapiramidne nuspojave, a kod kvetiapina češće se javlja sedacija (19). Haloperidol bi trebao biti prvi lijek izbora u liječenju delirija u starijih osoba, ali ne bi trebao biti prvi, a ni drugi izbor antipsihotika u liječenju poremećaja ponašanja u osoba oboljelih od neurokognitivnih poremećaja. Antikolinergički učinak posebno je zabrinjavajući u osoba koje otežano mokre, opstipirane su, imaju suha usta, zamućen vid te imaju srčanu bolest (23).

Također, u starijih osoba zbog slabije pokretljivosti, metaboličkog sindroma te stvaranja antitijela na čimbenike antikoagulantnog učinka primjena antipsihotika povećava čak dvostruko rizik od venske tromboembolije (23). Pneumonije su češće također u osoba starije životne dobi koje u terapiji uzimaju antipsihotike (24).

U liječenju osoba s neurokognitivnim poremećajima ne preporučuje se primjena dugodjelujućih antipsihotika (24). Za sve antipsihotike preporučuje se smanjenje doze u starijih osoba. Kod risperidona preporuka za dnevnu dozu u starijih osoba je 1 do 2 mg. Na početku liječenja preporučuje se započeti s 0,5 mg risperidona te postupno povisiti dozu do 1 odnosno 2 mg dnevno. Za aripirazol preporučena je početna doza od 2 mg, a maksimalna dnevna doza u starijih osoba 2 do 10 mg. Vezano uz olanzapin preporučuje

se u starijih osoba započeti terapiju s 2,5 mg, te postupno dozu povisiti maksimalno do 10 mg dnevno. Kvetiapin se u starijih osoba preporučuje davati u dnevnoj dozi od 25 do 150 mg. Kod terapije klozapinom potrebno je titrirati dozu vrlo postupno i oprezno s preporukom početne doze od 6,25 mg do maksimalne dnevne doze do 200 mg. Promazin se u bolničkim uvjetima može primijeniti u dozi od 400 do 1000 mg (25).

Pravilno postavljanje indikacije za primjenu antipsihotika od iznimne je važnosti i uvijek je potrebno uzeti u obzir da je korist primjene antipsihotika veća od rizika njihove primjene. U starijih osoba primjenjuje se trećina do najviše polovine uobičajene početne doze u odraslih bolesnika. Posebno je važno polagano titrirati klozapin i kvetiapin jer se tek nakon duljeg uzimanja lijeka razvija tolerancija na sedativni i hipotenzivni učinak ovih lijekova.

Prema podacima iz literature nakon 4 mjeseca primjene antipsihotika preporučuje se postupno ukidanje primjene lijeka u terapiji. Prerano ukidanje antipsihotika u terapiji može dovesti do pogoršanja psihičkog stanja bolesnika te je potreban oprez (25). Također, u starijih osoba pri primjeni antipsihotika u terapiji potrebno je pratiti vitalne funkcije, po potrebi potrebno je kontrolirati koncentraciju antipsihotika u krvi. Pritom treba imati na umu da su referentne vrijednosti za koncentraciju antipsihotika u krvi izražene za odraslu populaciju pa ponekad može izgledati da je starija osoba subdozirana.

Pri pojavi delirija u osoba starije dobi osnovno je liječenje usmjereno na uzrok delirantnog stanja. Lijekovi znatno pridonose liječenju delirija, premda mogu biti i čimbenici rizika za njegov razvoj (26). Stoga u bolesnika koji su visoko vulnerabilni za delirij, kao što su osobe s demencijom i koegzistirajućim zdravstvenim stanjima, može doći do razvoja delirija i kod relativno benignih razloga kao što je promjena jedne doze lijeka za spavanje (27). Rizični čimbenici za razvoj delirija su i oštećenja mozga prije pojave delirantne epizode. To se odnosi na cerebrovaskularnu bolest i njezine posljedice (cerebrovaskularni infarkt), demenciju, tumore i kranio cerebralnu traumu. Demencija je

moćan predisponirajući faktor za razvoj delirija i često dolazi kao komorbiditet s delirijem u starijih osoba (27). Delirij kao akutna dekompenzacija psihičkog stanja zahtijeva hitno i intenzivno liječenje te je vrlo važno razlikovati delirij superponiran na demenciju od simptoma same demencije. Pacijent u deliriju postane iznenada smeten, dezorijentiran, psihomotorno uznemiren (rjeđe usporen), poremećena je percepcija, mišljenje, emocije, ciklus budnost-spavanje (28). Delirij je najčešća komplikacija koja se javlja u starijih osoba nakon operacijskih zahvata, s incidencijom od 15 % do 25 % nakon velikih elektivnih kirurških zahvata i 50 % nakon visokorizičnih kirurških zahvata (ortopedske operacije zamjene kuka, kardiokirurške operacije) (29). U kliničkoj slici delirija razlikuju se tri podskupine: hiperaktivna, hipoaktivna i mješovita. Bolesnici s hiperaktivnim oblikom najčešće iskazuju agresivnost, agitaciju, halucinacije i pojačanu psihomotornu aktivnost. Hipoaktivni oblik karakteriziran je letargijom, smanjenom psihomotornom aktivnošću i odgovorom na vanjske podražaje (29). Za kliničku sliku delirija karakteristična je promjena svijesti, kao i promjena svjesnosti sebe i okolnoga prostora. Nakon promjene svijesti slijedi nepažnja i dekoncentracija tijekom razgovora. Uočava se da je poremećeno kratkoročno i dugoročno pamćenje, kao i razumijevanje i orijentacija. Često se u kliničkoj slici vidi otežan govor te izgovor i pronalazak riječi. Uočljiva je poremećena percepcija i mogu biti prisutne halucinacije u kasnim satima, a u bolesnika s delirijem mogu se javiti paranoidne ideje i persekutorne sumanutosti. Uočljive su promjene i u području spavanja koje se može promijeniti, pa tako bolesnici spavaju danju, a noću su budni (28, 29). Psihomotorna je aktivnost snižena ili povišena, pri čemu se razlikuju hipoaktivni, hiperaktivni i miješani oblici. Alteracije u misaonu procesu iskazuju se poteškoćama u jeziku, inkohherentnim govorom i poteškoćama u pronalasku ili izgovoru riječi. U pacijenta s delirijem ponekad se vide smetnje percepcije i mogu kulminirati kliničkom slikom psihotične dekompenzacije stanja, praćene vidnim halucinacijama, koje imaju tendenciju da se češće javljaju u kasnim poslijepodnevnim odnosno ranovečernjim satima i noću, kao i paranoidnim i persekutornim sumanutostima. Delirantni bolesnici često se ne ponašaju prikladno za neko mjesto ili situaciju. Također, ne znaju prikladno komunicirati, točnije besmisleno i nepovezano govore, nerazumljiv im je govor i ostalo. Za liječenje osoba s delirijem najčešće se koristi haloperidol i to u niskim dozama. Pored haloperidola za liječenje delirija u starijih osoba koriste se i risperidon te olanzapin. Pri primjeni haloperidola u terapiji preporučuje se davanje malih doza nekoliko puta dnevno. Preporučuju se dnevne doze do 2 mg jer je pojava EPS-a u toj dozi manje česta. Prema podacima iz literature haloperidol u dozi od 2 mg dnevno ne dovodi do produženja QTc intervala u osoba starijih od 70 godina (25).

Terapijski učinak antipsihotika u bolesnika s delirijem može odražavati specifični antidelirantni učinak posredovan djelovanjem na ravnotežu dopamina i acetilkolina (26). I ovdje vrijedi pravilo da se liječenje provodi što nižim dozama i tijekom kraćega vremenskog perioda.

U osoba s Parkinsonovom bolešću liječenje delirija provodi se niskim dozama kvetiapina ili klozapina (26).

U osoba starije životne dobi u liječenju manične epizode najviše istraživanja ima za primjenu kvetiapina, potom aripiprazola te manje za risperidon i klozapin (25).

Klozapin, kvetiapin i aripiprazol primjenjuju se u starijih osoba s Parkinsonovom bolešću (25). Primjena ostalih antipsihotika u ovoj populaciji bolesnika ne smatra se dobrom kliničkom praksom.

U starijih osoba vrlo je teško provesti monoterapiju te u ovoj skupini bolesnika uvijek moramo misliti na interakcije antipsihotika s lijekovima iz drugih skupina. Pri primjeni lijekova s antikolinergičkim učinkom kao što su klozapin, olanzapin, kvetiapin, promazin, zbog masivne blokade muskarinskih M receptora dolazi do perifernih i centralnih antikolinergičkih nuspojava u vidu smetenosti, progresije do antikolinergičkog delirija (24, 25, 30). Lijekovi koji produžuju QTc interval kao što su antipsihotici i antidepressivi, zbog oštećenja protoka kalija i blokade natrijevih kanala mogu dovesti do hipokalijemije, hipomagnezemije, kongestivnoga srčanog zatajenja, bradikardije. Kombinacija blokatora alfa-1 adrenergičkih receptora (fenotijazini, klozapin, kvetiapin, trazodon) i antihipertenziva te diuretika može dovesti do srčanog zatajenja, dehidracije, hipovolemije, cerebrovaskularne bolesti (24).

Zaključak

Kako bi se smanjio rizik od neželjenih učinaka lijekova u osoba starije životne dobi, liječnik bi trebao razmisliti o primjeni nemedikamentozne terapije, raspraviti ciljeve liječenja s bolesnikom i njegovom obitelji ili osobom od povjerenja, dokumentirati indikaciju za svaki novi lijek, voditi računa o farmakokinetici i farmakodinamici u starijih osoba, uzeti u obzir interakcije lijekova, započeti s niskom dozom lijeka, bilježiti nuspojave lijekova te dati jasne upute o lijekovima i njihovim nazivima.

LITERATURA

1. Uzun S, Kozumplik O, Požgaj I, Kalinić D, Mimica N. Stavovi i predrasude prema starijim osobama, *Medix* 2019;136:216-21.
2. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision (ICD-10). Geneva: World Health Organization, 2010. Dostupno na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246208>. Datum pristupa: 20. 7. 2023.
3. Sadock BJ, Kaplan HI (ur.). *Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*, 11. izd. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015.
4. Herceg M, Sisek-Šprem M, Puljić K, Herceg D. Hitna stanja kod demencije i psihičkih poremećaja u starijoj životnoj dobi. *Soc psihijat* 2019;47:185-98. DOI: [org/10.24869/spsih.2019.185](https://doi.org/10.24869/spsih.2019.185)
5. Bošnjak I, Uzun S, Kozumplik O, Kalinić D, Mimica N. Depresivni poremećaj kod osoba starije dobi smještenih u domu i kod kuće. *Sestrinski glasnik* 2019;24(1):15-9.
6. Hegeman JM, Kok RM, van der Mast RC, Giltay EJ. Phenomenology of depression in older compared with younger adults: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2012 Apr;200(4):275-81. doi: [10.1192/bjp.bp.111.095950](https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.095950).
7. Kušan Jukić M, Mimica N, Lucijanić D. Depresija u osoba starije životne dobi, *Knjiga sažetaka – 6. hrvatski psihijatrijski kongres s međunarodnim sudjelovanjem / Jukić, Vlado (ur.)*. Zagreb: Hrvatsko psihijatrijsko društvo, 2014:100-1.
8. Kušan Jukić M, Mimica N. Palijativna skrb o oboljelima od Alzheimerove bolesti i drugih demencija. *Medix* 2016;22:179-83.
9. Chavez B. Bipolar Disorder in Older Adults. *Geriatric and Psychiatric Care*. 2020;7-25.
10. Grošić V. Antidepresivi i antipsihotici u starijoj životnoj dobi. *Medicus* 2017;26:239-43.
11. Reite M, Ruddy J, Nagel K. *Evaluacija i liječenje poremećaja spavanja*. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2003.
12. Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA*. 2010 Jul 28;304(4):443-51. doi: [10.1001/jama.2010.1013](https://doi.org/10.1001/jama.2010.1013).
13. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems, 11th revision (ICD-11). Geneva: World Health Organization, 2022. Dostupno na: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>. Datum pristupa: 20. 7. 2023.
14. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014 Jan;13(1):57-65. doi: [10.1517/14740338.2013.827660](https://doi.org/10.1517/14740338.2013.827660).
15. Uzun S, Kozumplik O. Psihoteični poremećaji u osoba starije životne dobi. U: *Psihijatrija starije dobi*, (ur.) Mimica N, Kušan Jukić M. Zagreb: Medicinska naklada, 2022, str. 70-80.
16. Gareri P, Segura-García C, Manfredi VG i sur. Use of atypical antipsychotics in the elderly: a clinical review. *Clin Interv Aging*. 2014 Aug 16;9:1363-73. doi: [10.2147/CIA.S63942](https://doi.org/10.2147/CIA.S63942).
17. Ma H, Huang Y, Cong Z i sur. The efficacy and safety of atypical antipsychotics for the treatment of dementia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Alzheimers Dis*. 2014;42(3):915-37. doi: [10.3233/JAD-140579](https://doi.org/10.3233/JAD-140579).
18. Rubino A, Sanon M, Ganz ML i sur. Association of the US Food and Drug Administration Antipsychotic Drug Boxed Warning With Medication Use and Health Outcomes in Elderly Patients With Dementia. *JAMA Netw Open*. 2020 Apr 1;3(4):e203630. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2020.3630](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.3630).
19. Uzun S, Kozumplik O, Mimica N, Folnegović-Šmalc V. *Nuspojave psihofarmaka*, Zagreb: Medicinska naklada, 2005.
20. Jeste DV. Tardive dyskinesia rates with atypical antipsychotics in older adults. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 9:21-4.
21. Mimica N. Neurokognitivni poremećaji. U: *Psihijatrija*. Begić D (ur.). Zagreb: Medicinska naklada, 2022:350-81.
22. Šagud M, Mihaljević Peleš A. *Mehanizam djelovanja antipsihotika*. U: *Antipsihotici u kliničkoj praksi*. Zagreb: Medicinska naklada, 2019.
23. Calsolaro V, Antognoli R, Okoye C, Monzani F. The Use of Antipsychotic Drugs for Treating Behavioral Symptoms in Alzheimer's Disease. *Front Pharmacol*. 2019 Dec 6;10:1465. doi: [10.3389/fphar.2019.01465](https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01465).
24. Šagud M, Božina N, Lovrić M, Genoci L. Interakcije psihofarmaka – kada postaju značajne? *Pharmaca*, 2019;2:94-106.
25. Šagud M, Mihaljević-Peleš A. Psihofarmakološko liječenje starijih osoba, U: *Psihijatrija starije dobi*, Mimica N, Kušan Jukić M i sur. Zagreb: Medicinska naklada, 2022:188-99.

26. Kušan Jukić M, Mimica N. Delirij u osoba starije životne dobi, U: Psihijatrija starije dobi. Mimica N, Kušan Jukić M i sur. Zagreb: Medicinska naklada, 2022:46-56.
27. Lucijanić D, Kušan Jukić M, Mimica N. Delirij superponiran na demenciju – klinička slika i preporuke za liječenje, Soc psihijat 2016;44:130-9.
28. Drmić S, Pongrac T, Mimica N. Delirij i demencija. Neurol Croat 2012;61(Suppl 4):148.
29. Uzun Sa, Uzun S. Delirij u svakodnevnoj kliničkoj praksi. U: Delirij – spriječi, prepozna, liječi. Mimica N, Uzun S, Kalinić D, Kušan Jukić M, Radić K (ur.). Zagreb: Klinika za psihijatriju Vrapče i NZJZ «Dr. Andrija Štampar», 2021.
30. Uzun S, Kozumplik O. Psihoteični poremećaji u osoba starije životne dobi. U: Psihijatrija starije dobi. Mimica N, Kušan Jukić M i sur. Zagreb: Medicinska naklada, 2022:70-79.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

prof. dr. sc. Ninoslav Mimica, prim. dr. med.
Klinika za psihijatriju Vrapče
Bolnička cesta 32, 10 090 Zagreb
e-mail: ninoslav.mimica@bolnica-vrapce.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

23. travnja 2023./April 23, 2023

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

20. srpnja 2023./July 20, 2023

