

Uporaba klozapina u dječjoj i adolescentskoj dobi: pregled literature i prikaz slučaja iz Hrvatske

Clozapine Use in Children and Adolescents: A Literature Review and a Case Report from Croatia

Dinko Horvat^{1*}, Petra Visković¹, Marta Okružnik Želalić¹, Ivana Stefanović¹, Mara Tripković^{1,2}, Gordan Majić^{1,3}

Sažetak. Klozapin je jedini antipsihotik s dokazanom superiornošću u liječenju terapijski rezistentne shizofrenije (TRS), no njegova primjena u djece i adolescenata, prema našim saznanjima, rijetka je u svijetu, kao i u Hrvatskoj. Unatoč rastućim dokazima o učinkovitosti, često dolazi do kašnjenja u njegovu propisivanju zbog straha od nuspojava i potrebe za intenzivnim praćenjem. U literaturi u Hrvatskoj, prema našim saznanjima, nedostaju publicirana istraživanja i prikazi slučajeva koji bi mogli poslužiti kao smjernice za kliničku praksu, što dodatno otežava pravovremeno uvođenje ove učinkovite terapije kod djece i adolescenata. Ovaj pregledni rad analizira dostupne podatke o učinkovitosti i sigurnosti klozapina u pedijatrijskoj populaciji, uključujući farmakološke mehanizme, terapijski potencijal i nuspojave. Također, predložen je prikaz slučaja adolescenta s dezorganiziranom shizofrenijom rezistentnom na terapiju kod kojeg je primjena klozapina uz druge lijekove dovela do kliničkog poboljšanja. Unatoč dokazima o superiornosti klozapina u TRS-u, njegova primjena u dječjoj i adolescentskoj psihijatriji ostaje nezadovoljavajuća.

Ključne riječi: adolescentska psihijatrija; dječja psihijatrija; klozapin; prikaz slučaja; shizofrenija s ranim početkom; terapijska rezistencija

Abstract. Clozapine is the only antipsychotic with proven superiority in the treatment of treatment-resistant schizophrenia (TRS), yet its use in children and adolescents, to our knowledge, is rare both in the world and in Croatia. Despite growing evidence of its efficacy, its prescription is often delayed due to concerns about side effects and the need for intensive monitoring. To our knowledge, the literature in Croatia lacks published research and case reports that could serve as guidelines for clinical practice, which further complicates the timely introduction of this effective therapy in children and adolescents. This review examines the available evidence on the efficacy and safety of clozapine in the paediatric population, including its pharmacological mechanisms, therapeutic potential, and adverse effects. Additionally, a clinical case of an adolescent with treatment-resistant disorganized schizophrenia is presented, demonstrating clinical improvement following clozapine administration. Despite its well-documented superiority in TRS, clozapine remains underutilized in paediatric psychiatry.

Keywords: adolescent psychiatry; case reports; child psychiatry; clozapine; schizophrenia; treatment

¹ Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za dječju i adolescentsku psihijatriju, Zagreb, Hrvatska

² Sveučilište u Dubrovniku, Studij sestrinstvo i kliničko sestrinstvo, Dubrovnik, Hrvatska

³ Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

***Dopisni autor:**

Dinko Horvat, dr. med.

Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za dječju i adolescentsku psihijatriju, Zagreb, Hrvatska

Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb, Hrvatska

E-mail: dinko.horvat@hotmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Klopapin, tzv. „atipični“ antipsihotik, lijek je izbora za pacijente sa shizofrenijom rezistentnom na liječenje (engl. *treatment-resistant schizophrenia*; TRS), odnosno nakon neuspjelog liječenja s dva različitim antipsihoticima prve linije. Njegov jedinstveni profil vezanja za receptore čini ga superiornim u redukciji kako pozitivnih tako i negativnih simptoma, ali ga također čini izazovnim za kliničku uporabu zbog njegova sigurnosnog profila

Unatoč superiornoj učinkovitosti klopapina u TRS-u, njegova uporaba u pedijatrijskoj populaciji i dalje je nezadovoljavajuća zbog opreza od neželjenih učinaka i potrebe za intenzivnim praćenjem pacijenata. Posljedična odgoda u uvođenju klopapina može rezultirati suboptimalnim terapijskim ishodima. Strukturirane smjernice olakšale bi kliničarima pravovremeno uvođenje terapije i poboljšale suradljivost.

te potencijalnih nuspojava, koje uključuju agranulocitozu, miokarditis i metaboličke poremećaje¹⁻³. Shizofrenija s ranim početkom (engl. *early onset schizophrenia*; EOS) podrazumijeva shizofreniju koja se očituje tijekom djetinjstva ili adolescencije, tj. prije 18. godine, dok se shizofrenija s početkom prije 13. godine naziva shizofrenijom s vrlo ranim početkom (engl. *very early onset schizophrenia*; VEOS) ili prema drugim autorima shizofrenija u djetinjstvu (engl. *childhood onset schizophrenia*; COS)^{4,5}. Prevalencija shizofrenije na svjetskoj je razini između 0,33 % i 0,75 %^{6,7}. U literaturi nedostaju podatci o prevalenciji shizofrenije s ranim početkom, dok je prema nekim studijama prevalencija psihotičnih simptoma u inače zdrave djece čak 5 %^{8,9}. U 10-20 % oboljelih simptomi shizofrenog spektra, odnosno primarnih psihotičnih poremećaja nastupili su prije 18. godine života^{2,10}. Shizofrenija s vrlo ranim početkom, odnosno shizofrenija u djetinjstvu izrazito je rijetka, s prevalencijom od 0,2 do 0,4 na 10,000 ljudi¹¹. Pri postavljanju dijagnoze u dječjoj i adolescentskoj dobi koristimo jednake dijagnostičke kriterije kao i u odraslih osoba⁵. Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, peto izdanje (engl. *Diagnostic and Statistical Manual*

of Mental Disorders, Fifth Edition; DSM-5) navodi kriterije za shizofreniju – uključujući između ostalog sumanutosti, obmane osjetila, dezorganizirani govor i značajnu društvenu/radnu disfunkciju – koji se ne razlikuju ovisno o dobi pacijenta, ali ih je klinički potrebno prilagoditi razvojnom kontekstu mlađih pacijenata. Simptomi poput dezorganiziranog govora i ponašanja, koji su tipično prisutni u shizofreniji odraslih, javljaju se u dječjoj dobi i u drugim poremećajima (npr. autistični spektar poremećaja i ADHD) te je potrebno isključiti ove češće poremećaje dječje dobi prije postavljanja dijagnoze shizofrenije¹². Slično DSM-u, Međunarodna klasifikacija bolesti, 11. revizija (engl. *International Classification of Diseases, 11th Revision*; ICD-11) ne razlikuje kriterije za dijagnozu shizofrenije u djece i adolescenata od onih u odraslih, nego ističe nekoliko razvojnih specifičnosti koje treba uzeti u obzir. Shizofreniji u prepubertetskoj dobi često prethodi pad socijalnog i školskog funkcioniranja, neobično ponašanje i promjene u afektu. Kod djece se slušne halucinacije obično javljaju kao jedan glas koji komentira ili naređuje ponašanje, dok su kod odraslih češće višeglasne halucinacije. Također, može biti teško razlikovati sumanutosti i halucinacije od tipičnih razvojnih fenomena kod djece (npr. „čudovište ispod kreveta“). Negativni simptomi, halucinacije i dezorganizirano mišljenje (oskudnost govora, disocirano mišljenje, nelogičnosti) glavne su značajke shizofrenije u djece, a dezorganizirano mišljenje i ponašanje treba razlikovati od simptoma drugih čestih poremećaja u djetinjstvu, poput autizma ili ADHD-a^{4,13}. Liječenje EOS-a odvija se na različitim nivoima i obično razlikujemo više faza: 1. faza uključuje simptomatsku terapiju u prvom planu; 2. faza naglašava stvaranje interpersonalnih odnosa; 3. faza uključuje poticanje razvojnih faza; 4. faza uključuje praćenje i profilaksu recidiva. Ove se faze provode putem farmakoterapije, psihoterapije, na obitelj usmjerenih intervencija te socioterapijskih mjera⁴. Što se tiče psihofarmakoterapije, budući da većina spoznaja o antipsihoticima dolazi iz kliničkih studija provedenih u odrasloj populaciji, manji je broj antipsihotika službeno odobren za liječenje djece i adolescenata – risperidon, olanzapin, aripiprazol, kvetiapin, paliperidon, haloperidol – od 13. godine naviše¹⁴. Shizofreniju smatramo rezistentnom

na terapiju pri neadekvatnom odgovoru na barem dva različita antipsihotika prve linije, primijenjena u ispravnoj dozi i trajanju šest do osam tjedana po antipsihotiku^{15,16}. Malo je studija o shizofreniji s ranim početkom, zbog čega se kriteriji za TRS u odraslih koriste i u djece i adolescenata. Klozapin nema službeno odobrenje Agencije za hranu i lijekove SAD-a (engl. *Food and Drug Administration*; FDA) za uporabu u dječjoj dobi, iako se u uputama ne navodi izričito da je prikladan samo za odraslu dob, stoga se u pedijatrijskoj populaciji koristi *off-label* za TRS. U Europi je Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*; EMA) odobrila uporabu klozapina od 16. godine života, ali se u mlađih pacijenata također koristi *off-label* za TRS^{17,18}. Preporučuje ga se, nakon pažljivog razmatranja indikacije, postupno uvoditi u terapiju s početnim dozama od 12,5 mg na dan, ali ne u osoba mlađih od 16 godina¹⁹. Nastanak shizofrenije u ranoj dobi smatra se lošim prognostičkim faktorom te je povezan s težom kliničkom slikom²⁰. Kako bismo učinkovito djelovali na pozitivne i negativne simptome, kao i smanjili smetnje u razvoju društvenih, jezičnih i kognitivnih vještina, potrebno je što ranije početi s liječenjem²¹. Klozapin je prema nekim studijama jedini lijek koji pomaže u EOS-u rezistentnom na terapiju, s boljom učinkovitosti od olanzapina ili haloperidola^{22,23}. Unatoč sve većem broju dokaza o učinkovitosti klozapina u djece i adolescenata s refraktornom psihozom, klozapin se i dalje nedovoljno propisuje u ovoj populaciji²⁴. Cilj je ovog pregleda ukazati na nedovoljnu primjenu ovoga lijeka u svijetu, kao i u Hrvatskoj, uz prezentaciju dodatne kliničke vinjete kod koje je primijenjen klozapin, a što nije tako čest slučaj u dječje psihijatrijskoj praksi.

FARMAKOLOGIJA I MEHANIZAM DJELOVANJA KLOZAPINA

Klozapin je tzv. „atipični“ antipsihotik sa složenim profilom vezanja na receptore. Ima interakcije s brojnim neurotransitorskim sustavima, uključujući dopaminergičke, serotoninergičke, kolinergičke, adrenergičke, histaminergičke, glutamatergičke i GABA-ergičke puteve. Vjeruje se da je takav multimodalni mehanizam razlog njegove superiorne učinkovitosti u liječenju TRS-a i njegova specifič-

nog profila nuspojava²⁵. Unatoč više desetljeća istraživanja, još uvijek nije do kraja poznat točan mehanizam djelovanja odgovoran za jedinstvene kliničke učinke klozapina²⁶.

Dopaminergički sustav

Klozapin se veže na dopaminske receptore D1, D2, D3, D4 i D5, s najvećim afinitetom za receptore D4²⁷.

- **Receptori D1:** Klozapin pokazuje selektivnost pri vezivanju na receptore D1, pri čemu zauzima veći broj receptora D1 u frontalnom korteksu nego u strijatumu²⁸. Ova regionalna selektivnost može potencijalno objasniti njegov učinak na kognitivne simptome²⁹.
- **Receptori D2:** Antipsihotici prve generacije svoje učinke postižu primarno blokadom receptora D2, što dovodi do ekstrapiramidnih simptoma i hiperprolaktinemije zbog djelovanja u nigrostrijatalnom i tuberoinfundibularnom putu²⁵. Klozapin pokazuje zauzimanje receptora D2 od 40 do 60 % pri terapijskim dozama, što je znatno niže od većine drugih antipsihotika^{30,31}. Zbog slabog vezanja na receptore D2 i brze disocijacije, klozapin ima manji rizik od ekstrapiramidnih simptoma i hiperprolaktinemije, što ga čini lijekom izbora za psihotične pacijente s Parkinsonovom bolešću^{27,32,33}. Dugotrajna primjena antipsihotika, odnosno kontinuirana blokada receptora D2 i posljedični porast broja receptora D2, povezuje se s tolerancijom na antipsihotike, dopaminskom supersenzitivnom psihozom, tardivnom diskinezijom i terapijski rezistentnom shizofrenijom³⁴. Brza disocijacija klozapina s receptora D2 smanjuje rizik od ovih stanja i djelomično objašnjava njegovu učinkovitost u TRS-u³⁵⁻³⁹.
- **Receptori D3:** Klozapin se za receptore D3 veže manjim afinitetom od svojeg glavnog metabolita norklozapina^{40,41}. Zauzimanjem receptora D3 potencijalno može poboljšati kognitivne funkcije u psihotičnih pacijenata⁴².
- **Receptori D4:** Klozapin ima najveći afinitet za receptore D4, čak deseterostruko veći nego za receptore D2. Ova selektivnost moguće pridonosi njegovoj antipsihotičkoj učinkovitosti uz minimalne motoričke nuspojave^{27,43}.

- **Receptori D5:** Klopazin se također veže na receptore D5, no njihova uloga u njegovu mehanizmu djelovanja nije dovoljno istražena²⁵.

Serotoninergički sustav

Snažna serotoninergička aktivnost klopazina ključna je karakteristika po kojoj se razlikuje od tipičnih antipsihotika. Klopazin djeluje na više podtipova serotoninskih receptora 5-HT (5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT3, 5-HT6, i 5-HT7), što oblikuje njegov terapijski učinak i profil nuspojava⁴⁴.

- **5-HT2A antagonizam**, odnosno velik omjer 5-HT2/D2 vezanja smatrao se glavnim obilježjem "atipičnosti" antipsihotika, u smislu niskog rizika za EPS^{30, 40}.
- **5-HT1A parcijalni agonizam** pridonosi anksiolitičkom i antidepresivnom učinku te pozitivnom učinku na kognitivne funkcije^{35, 45}.
- **5-HT2C (5-HT2C) inverzni agonizam** povećava razinu dopamina i noradrenalina u prefrontalnom korteksu, što potencijalno objašnjava antidepresivne i prokognitivne učinke^{46, 47}.
- **5-HT6 (5-HT6) antagonizam** potencijalno povećava razine dopamina u medijalnom prefrontalnom korteksu i hipokampusu, iako kliničke implikacije ovoga nisu još u potpunosti razjašnjene. Određena istraživanja upućuju na ulogu receptora 5-HT6 u patofiziologiji tardivne diskinezije, koja se kod klopazina javlja rjeđe nego kod svih drugih antipsihotika.^{40, 48–50}
- **5-HT7 (5-HT7) antagonizam** potencijalno pospješuje kognitivne funkcije i ublažava negativne simptome shizofrenije^{40, 51, 52}.

Kolinergički, adrenergički i histaminergički sustavi

- Kolinergički (muskarinski) sustav:
 - **Antagonističko** djelovanje na receptorima **M1, M3 i M5** u suprotnosti je s njegovim pozitivnim učincima na kogniciju. Moguće objašnjenje je **parcijalni agonizam** njegova aktivnog metabolita, **norklopazina**, na receptoru **M1**⁵³.
 - Klopazin je također snažan **antagonist** receptora **M3**, što se smatra čimbenikom u nastanku nuspojava, posebice dijabetesa tipa 2 izazvanog antipsihoticima druge generacije^{40, 54}.

- Klopazin je **antagonist** receptora **M4**, a **norklopazin agonist** receptora **M4**, što dijelom objašnjava sijaloreju⁵⁵.
- Klinički značaj **antagonističkog** djelovanja na receptoru **M5** još nije u potpunosti jasan⁵⁵.

• Adrenergički sustav:

- **α1 antagonizam** smanjuje pozitivne simptome shizofrenije, ali je povezan i s nuspojavama poput sedacije i ortostatske hipotenzije⁵⁶.
- **α2 antagonizam** potencijalno pridonosi antidepresivnom, odnosno antisuicidalnom učinku klopazina⁵⁷.

• Histaminergički sustav:

- **H1 antagonizam** potencijalno pridonosi antipsihotičkom učinku klopazina, ali je pretežno povezan s nuspojavama – hipersalivacijom, ortostatskom hipotenzijom, debljanjem, sedacijom^{58–62}.

Glutamatna i GABA modulacija

• Glutamatni sustav:

- Prema nekim istraživanjima moguć je antipsihotički učinak preko agonističkog ili parcijalnog agonističkog učinka na receptore NMDA^{63–65}.

• GABA sustav:

- Parcijalni je agonist ili agonist na GABA_B receptorima⁶⁶.
- Povećava ekspresiju GABA transportera (**VGAT**) u frontalnom korteksu štakora, što pospješuje GABA-ergički prijenos⁶⁷.

Neuroplastičnost i modulacija BDNF-a

- Prema nekim studijama, postoji pozitivna korelacija doze klopazina i serumskog BDNF-a, što potencijalno igra ulogu u njegovim učincima na kogniciju⁶⁸.
- Povećanjem ekspresije CREB mRNA potencijalno utječe na neuralnu diferencijaciju i sinaptičko remodeliranje^{69, 70}.

Protuupalni i imunomodulatorni učinci

- Suprimira proizvodnju interferona (IFN)-γ inhibicijom diferencijacije stanica Th1⁷¹.
- U životinjskim modelima smanjuje infiltraciju perifernih imunoloških stanica u središnjem živčanom sustavu⁷².
- Modulira metabolizam triptofana u štakora⁷³.

UČINKOVITOST KLOZAPINA U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI

Indikacije i poželjni učinci klopazina prikazani su u Tablici 1. Klopazin je pokazao superiornu učinkovitost u liječenju TRS-a u pedijatrijskoj populaciji u usporedbi s drugim antipsihoticima. U randomiziranom dvostruko slijepom osmotjednom ispitivanju provedenom na 25-ero djece i adolescenata s TRS-om klopazin je pokazao značajno smanjenje simptoma na svim mjernim skalama (CGI-Severity i SANS/SAPS), dok je olanzapin pokazao manje dosljedno poboljšanje. Međutim, zbog malog broja ispitanika studija nije nedvojbeno utvrdila superiornost klopazina u odnosu na

olanzapin, naglašavajući potrebu za dodatnim istraživanjima⁷⁴. Adnan i sur. sustavnim su pregledom i metaanalizom evalvirali uporabu klopazina u djece i adolescenata oboljelih od shizofrenije. Rezultati ovog rada, koji je uključivao 18 studija (randomizirana kontrolirana ispitivanja, ispitivanja otvorenog tipa i opservacijska ispitivanja), pokazali su bolju učinkovitost i podnošljivost klopazina u tretmanu EOS-a u odnosu na druge antipsihotike. Kratkoročno (6 tjedana), kao i dugoročno (2 – 9 godina) liječenje klopazinom rezultiralo je značajnim poboljšanjem sveukupnih simptoma²³. Metaanaliza koju su proveli Siskind i sur. 2016. godine, a koja je obuhvatila istraživanja na općoj populaciji pacijenata sa shizofrenijom,

Tablica 1. Indikacije i poželjni učinci klopazina u djece i adolescenata

Studija/Izvor	Indikacija/Kontekst	Poželjni učinci klopazina	Ref.
McClellan i sur., 2013. (sustavni pregled)	Djeca i adolescenti s TRS-om	Superioran u odnosu na haloperidol, olanzapin i risperidon	5
Thien i sur. 2018. (retrospektivna deskriptivna studija)	TRS u 544 pacijenata u dobi 15 – 24 godine	76,6 % remisija pozitivnih simptoma; viša stopa remisije, nastavka edukacije i zaposlenja u odnosu na pacijente koji nisu liječeni klopazinom	16
Adnan i sur., 2022. (sustavni pregled i metaanaliza)	EOS – evaluacija učinkovitosti i podnošljivosti	Bolja učinkovitost i podnošljivost u tretmanu EOS-a od drugih antipsihotika; značajno poboljšanje simptoma (kratkoročno i dugoročno)	23
Shaw i sur., 2006. (RCT)	TRS u djece i adolescenata (25 pacijenata, 8 tjedana)	Značajno smanjenje simptoma na svim skalama (CGI-S, SANS/SAPS)	74
Siskind i sur., 2016. (metaanaliza)	Opća i pedijatrijska populacija sa shizofrenijom	Superiornost klopazina u odnosu na druge antipsihotike, osobito u pedijatrijskoj populaciji	75
Schneider i sur., 2015. (retrospektivna kohortna studija)	TRS – vrijeme do uvođenja klopazina	Održano poboljšanje simptoma i bolji funkcionalni ishodi u odnosu na pacijente koji nisu liječeni klopazinom	76
Kumra i sur., 1996. (RCT)	Šestotjedno istraživanje na pacijentima s dijagnozom shizofrenije u dobi 6 – 18 godina	Superioran u smanjenju pozitivnih i negativnih simptoma u odnosu na haloperidol	77
Kumra i sur., 2008. (RCT)	Dvanestotjedno istraživanje na ambulantnim pacijentima u dobi 10 – 18 godina s TRS-om	Superioran u odnosu na olanzapin	78
Karacetin i sur., 2021. (retrospektivna deskriptivna studija)	48 pacijenata s TRS-om i dva pacijenta sa shizoafektivnim poremećajem u dobi 12 – 18 godina	44 % odgovora; bolji odgovor kod pacijenata s težim početnim simptomima	79
Krause i sur., 2018. (metaanaliza)	Ukupno 3003 pacijenta prosječne dobi 14,4 god. (raspon dobi 7,7 – 18,3) sa shizofrenijom, shizofreniformnim poremećajima i shizoafektivnim poremećajem	Najveće smanjenje simptoma (pozitivnih i negativnih) u odnosu na sve druge analizirane antipsihotike	80
Rachamalla i sur., 2019. (pregledni rad)	VEOS, EOS, TRS, poremećaji ponašanja, autistični spektar	Poboljšanje pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije; smanjenje agresije i autoagresije	81
Bobb i sur., 2013. (retrospektivna kohortna studija)	Bolnički liječena djeca i adolescenti	Uporaba klopazina u kontroli agresije bolničkih psihijatrijskih pacijenata s različitim dijagnozama	82
Lopez-Morinigo i sur. (pregled sistematskih pregleda)	Ukupno 81 289 pacijenata s EOS-om u dobi 12 – 17 godina	Klopazin – najbolji izbor antipsihotika za TRS	83

pokazala je superiornost klopazina u smanjenju simptoma u odnosu na druge antipsihotike. Zanimljivo, kada su analizirane isključivo studije provedene na populaciji mlađoj od 18 godina, standardizirana srednja razlika (engl. *standardized mean difference*, SMD) još je snažnije favorizirala klopazin, što ukazuje na njegovu izraženu učinkovitost upravo u pedijatrijskoj populaciji⁷⁵. U retrospektivnoj kohortnoj studiji iz 2015. godine 17,6 % djece i adolescenata sa shizofrenijom liječeno je klopazinom, često tek nakon više isprobanih neučinkovitih antipsihotika. Zabilježeno je prosječno kašnjenje od 3,2 godine između uvođenja antipsihotika prve linije i klopazina, unatoč dokazima koji podržavaju ranije uvođenje klopazina u slučajevima TRS-a. Longitudinalni podatci pokazuju da je 88,9 % pacijenata nastavilo liječenje klopazinom dulje od šest mjeseci, pokazujući održano poboljšanje simptoma i funkcionalne ishode u usporedbi s pacijentima koji nisu liječeni klopazinom⁷⁶. U retrospektivnoj deskriptivnoj studiji provedenoj na 544 osobe u dobi između 15. i 24. godine, s prvom psihotičnom epizodom, klopazin je bio propisan 58,8 % ispitanika s TRS-om, od kojih je 76,6 % postiglo remisiju pozitivnih simptoma. Pacijenti liječeni klopazinom imali su veću stopu remisije te su češće nastavljali edukaciju, odnosno bili zaposleni u odnosu na pacijente kod kojih nije započeto liječenje klopazinom⁷⁶. Šestotjedno dvostruko slijepo, randomizirano kontrolirano ispitivanje pokazalo je superiornost klopazina u usporedbi s haloperidolom u smanjenju pozitivnih i negativnih simptoma u djece s TRS-om⁷⁷. Dvanaestotjedno dvostruko slijepo, randomizirano ispitivanje provedeno na ambulantnim pacijentima usporedilo je učinkovitost i sigurnost klopazina kod adolescenata (10 – 18 godina) s TRS-om. Klopazin je pokazao značajno bolji terapijski odgovor od olanzapina, pri čemu je 66 % pacijenata zadovoljilo kriterije poboljšanja, u usporedbi s 33 % u skupini na olanzapinu⁷⁸. Prema preglednom radu McClellana i sur. iz 2013. godine, klopazin je jedini antipsihotik s dokazanom superiornošću nad ostalim antipsihoticima te je u liječenju TRS-a u djece i adolescenata učinkovitiji od haloperidola, olanzapina i risperidona⁵. Studija Karacetin i sur. iz 2021. godine istraživale je prediktore odgovora na klopazin kod adolescenata (12 – 18 godina) s TRS-om i shizoafektivnim

poremećajem. Ova retrospektivna analiza 50 pacijenata pokazala je da ih je 44 % zadovoljilo kriterij odgovora ($\geq 30\%$ smanjenja PANSS skora). Učinkovitost klopazina bila je izraženija kod pacijenata s težim početnim simptomima, pri čemu su oni s višim bazalnim PANSS skorovima imali veće smanjenje simptoma. Za razliku od nalaza u odraslih, studija nije pronašla povezanost između kašnjenja u uvođenju klopazina i terapijskog ishoda u adolescenata. Značajno je da je prisutnost komorbiditetne ovisnosti o supstancijama, osobito sintetskim kanabinoidima, bila češća među onima koji nisu odgovorili na terapiju, što sugerira da zlouporaba supstancija može negativno utjecati na odgovor na klopazin. Također, adolescenti koji nisu pokazali klinički odgovor, imali su značajno dulje hospitalizacije, što naglašava važnost ranog prepoznavanja mogućih neodgovarača (engl. *non-responders*) kako bi se optimizirala terapijska strategija⁷⁹.

Metaanaliza koju su proveli Krause i sur. 2018. godine, obuhvatila je podatke iz 28 randomiziranih kontroliranih studija (engl. *randomized controlled trial*; RCT) s ukupno 3003 sudionika prosječne dobi od 14,41 godine, koji su bolovali od shizofrenije, shizofreniformnih poremećaja i shizoafektivnog poremećaja. Primarna mjera ishoda liječenja bilo je ukupno smanjenje simptoma shizofrenije, dok su sekundarni ishodi uključivali promjene u pozitivnim i negativnim simptomima, stopu terapijskog odgovora, stopu prekida liječenja (engl. *dropout*), debljanje, sedaciju i ekstrapiramidne simptome. Klopazin se pokazao najučinkovitijim antipsihotikom, postizujući značajno veće smanjenje simptoma u odnosu na sve ostale analizirane lijekove. Imao je izraženiji učinak na pozitivne i negativne simptome i značajno je nadmašio olanzapin, haloperidol i druge atipične antipsihotike u izravnim i neizravnim usporedbama. Unatoč superiornosti učinkovitosti, njegova je primjena bila ograničena zbog metaboličkih nuspojava i sedacije⁸⁰. Pregledni rad Rachamalla i sur. iz 2019. godine istražio je *off-label* primjenu klopazina u djece i adolescenata, s posebnim naglaskom na njegovu učinkovitost u TRS-u i teškim poremećajima ponašanja. Rad ističe da otprilike 40-50 % djece s vrlo ranom pojavom shizofrenije (VEOS) ne reagira na antipsihotike prve linije, zbog čega klopazin postaje ključna terapijska alternativa. Pokazano je da značajno sma-

njuje i pozitivne i negativne simptome te nadmašuje druge antipsihotike, uključujući haloperidol i olanzapin u djece i adolescenata sa shizofrenijom. Osim u shizofreniji, ovo istraživanje povezuje klopazin s poboljšanjem agresivnog i autoagresivnog ponašanja kod djece i adolescenata s poremećajem ponašanja i poremećajem iz spektra autizma⁸¹. Retrospektivna kohortna studija provedena u državnoj dječjoj i adolescentskoj psihijatrijskoj bolnici analizirala je čimbenike koji predviđaju propisivanje klopazina u djece i adolescenata te je pokazala da je njegova uporaba bila često povezana s kontrolom agresije, a ne isključivo s liječenjem psihotičnih simptoma. Ovi rezultati sugeriraju da je agresivno ponašanje jedan od bitnih prediktora propisivanja klopazina u bolničkom okruženju, što upućuje na to da je njegova uloga u kontekstu ponašajnih problema možda podcijenjena⁸². Pregledni rad Lopez-Morinigo i sur. analizirao je farmakološko liječenje shizofrenog spektra poremećaja u adolescenata u dobi 12 – 17 godina, s posebnim naglaskom na učinkovitost antipsihotika i postojeće terapijske nedostatke. Studija je obuhvatila podatke iz sustavnih pregleda, metaanaliza i *umbrella* pregleda, uključujući 203 klinička ispitivanja s ukupno 81 289 sudionika. Među dostu-

pnim antipsihoticima za EOS, klopazin je dosljedno pokazivao najveću učinkovitost u liječenju TRS-a u djece i adolescenata, nadmašujući sve druge antipsihotike. Analiza je pokazala da su drugi antipsihotici druge generacije, poput risperidona, aripiprazola, kvetiapina, lurasidona i paliperidona, općenito učinkoviti i sigurni, ali da je klopazin jedini lijek koji se preporučuje u terapijski rezistentnim slučajevima. Unatoč superiornosti učinkovitosti, regulatorna ograničenja, potreba za intenzivnim praćenjem pacijenata i zabrinutost oko nuspojava ograničavaju njegovu širu primjenu u pedijatrijskoj populaciji. Osim toga, studija ističe manjak dugoročnih podataka o učinku antipsihotika na kognitivne sposobnosti, funkcionalni oporavak i kvalitetu života u EOS-u, naglašavajući potrebu za daljnjim istraživanjima. Ovaj pregledni rad potvrđuje da je klopazin najučinkovitija terapijska opcija za TRS kod djece i adolescenata, ali se često odgađa ili izbjegava zbog sigurnosnih razloga⁸³.

NEŽELJENI UČINCI KLOPAZINA I POSEBNOSTI U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI

Neželjeni učinci i nuspojave klopazina prikazani su u Tablici 2. Nuspojave klopazina dobro su poznate i temeljito dokumentirane u literaturi, ali

Tablica 2. Neželjeni učinci klopazina u dječjoj i adolescentskoj dobi

Kategorija nuspojava	Specifične nuspojave	Učestalost/Ozbiljnost	Dodatne napomene	Ref.
Hematološki učinci	Neutropenija (blaga i umjerena), Agranulocitoza	Neutropenija: 3 – 31 %, Agranulocitoza: ~0,05 %	Potencijalno veća incidencija neutropenije u djece, Muški spol i mlađa dob rizični faktori, Litij može pomoći	82, 85–91
Metabolički učinci	Povećanje tjelesne mase, Hipertrigliceridemija, Hiperkolesterolemija, Poremećaj metabolizma glukoze	Povećanje tjelesne mase u do 50 % pacijenata, Poremećaji lipida česti	Povećan apetit kao značajan faktor u povećanju tjelesne mase	72, 81, 88, 90, 92
Kardiovaskularni učinci	Ortostatska hipotenzija, Tahikardija, Produljenje QT intervala, Miokarditis, Kardiomiopatija, Perikarditis	Ortostatska hipotenzija i tahikardija vrlo česte, Produljenje QT ~29 % pacijenata; Miokarditis rijedak; Kardiomiopatija i perikarditis izrazito rijetki	Sporija titracija lijeka i pojačana hidracija smanjuju tahikardiju, Produljenje QT intervala većinom nije od kliničkog značaja	74, 85, 88, 90, 92–95
Neurološki učinci	Sedacija, Epileptički napadaji, Promjene EEG-a, EPS i hiperprolaktinemija	Sedacija vrlo česta, Epileptički napadaji ~3 %, Manji rizik od EPS-a i hiperprolaktinemije nego kod drugih antipsihotika	Sedacija može biti korisna kod agresivnih pacijenata, EEG promjene nisu nužno klinički značajne, Pojačan rizik od epileptičkih napadaja pri dozama > 600 mg/dan	82, 96, 99, 100

većina dostupnih podataka dolazi iz istraživanja provedenih u odrasloj populaciji. Postoje indikacije da se učestalost i ozbiljnost određenih nuspojava mogu razlikovati u pedijatrijskoj populaciji u odnosu na odraslu populaciju⁸². Međutim, trenutni su podatci o sigurnosnom profilu klopazina u djece i adolescenata ograničeni, a mnoga istraživanja imaju mali broj ispitanika, retrospektivni dizajn ili kratko trajanje. Stoga su potrebna dodatna istraživanja kako bi se preciznije utvrdile specifične nuspojave u pedijatrijskoj populaciji, njihova učestalost, ozbiljnost i dugoročni ishodi te kako bi se osigurale optimalne strategije praćenja i intervencije.

Najčešće prijavljene nuspojave uključuju sijaloreju, sedaciju, porast tjelesne težine, metaboličke poremećaje, kardiovaskularne učinke, epileptičke napadaje te neutropeniju. Iako rijetko, među neželjenim učincima opisuju se i agranulocitoza, miokarditis te kardiomiopatija⁸⁴.

Hematološki rizici

Hematološki neželjeni učinci, tj. neutropenija i agranulocitoza, jedan su od glavnih razloga za nedovoljno propisivanje klopazina, unatoč njegovoj dokazanoj učinkovitosti⁸⁵. Neutropenija je prema nekoliko radova znatno češća u pedijatrijskoj populaciji nego u odraslih^{82, 86, 87}. Retrospektivna analiza bolnički liječenih pacijenata s VEOS-om u periodu od 1990. do 2011. opisuje pojavu blage neutropenije ($ANC < 2 \times 10^9/L$) u čak 31 % pacijenata, odnosno umjerene neutropenije ($ANC < 1,5 \times 10^9/L$) u 20 % pacijenata liječenih klopazinom⁸⁶. U preglednom radu Gogtaya i Rapoport iz 2008. godine incidencija neutropenije bila je između 8 i 13 %⁸⁸. Druga istraživanja ipak govore o puno manjoj incidenciji neutropenije u pedijatrijskoj populaciji (~ 3 %), što odgovara incidenciji u odraslih^{89, 90}. Muški spol i mlađa dob su prema nekim autorima značajni čimbenici rizika za neutropeniju u pedijatrijskoj populaciji⁸⁶. Dodatak litija u terapiju potencijalna je strategija za neutropeniju u pedijatrijskih pacijenata liječenih klopazinom^{87, 91}. Stopa pojavnosti agranulocitoze u pedijatrijskoj populaciji odgovara onoj u odrasloj populaciji (~ 0,05 %), s tim da se u nekim istraživanjima na malom broju ispitanika ne opisuje niti jedan slučaj^{86, 90}.

Metabolički učinci

Prekomjerno povećanje tjelesne mase i s njim povezane lipidne abnormalnosti česte su nuspojave klopazina te često dovode do prekida liječenja⁸⁸. Čak u do 50 % pedijatrijskih pacijenata bilježi se značajan porast apetita, što je bitan čimbenik povećanja tjelesne mase⁹². Klopazin, zajedno s olanzapinom i kvetiapiinom povezan je s najvećim porastom tjelesne mase u djece i adolescenata⁸¹. U dvostruko slijepim ispitivanjima provedenim pri NIMH-u (engl. *National Institute of Mental Health*, Nacionalni institut za mentalno zdravlje), klopazin je bio povezan s poremećajima lipidnog profila, uključujući hipertrigliceridemiju i hiperkolesterolemiju⁷². Nedostatci u dostupnim studijama, poput kratkog trajanja istraživanja ili manjkavog bilježenja indeksa tjelesne mase, otežavaju donošenje definitivnih zaključaka o metaboličkim učincima u pedijatrijskoj populaciji, ali postoje indikacije o poremećaju metabolizma glukoze, odnosno lipida i u pedijatrijskoj populaciji^{90, 92}.

Kardiovaskularni učinci

Klopazin može uzrokovati ortostatsku hipotenziju, tahikardiju, a u rijetkim slučajevima miokarditis i miokardiopatiju^{85, 88, 92, 93}. Produljenje QT-intervala uzrokovano klopazinom poznata je pojava u literaturi, ali je većinom bez kliničke važnosti te se spominje u samo malom broju radova u pedijatrijskoj populaciji⁹⁴. Jedno od takvih istraživanja je ono Komaryka i sur. iz 2021. godine, gdje je čak 8 od 28 pacijenata (29 %) imalo produljeni QT-interval⁹². Tahikardija je prema nekim autorima najčešći neželjeni učinak klopazina te je dijelom povezana s ortostatskom hipotenzijom. Moguće je svjedočiti porastu srčane frekvencije i za 50-60 otkucaja u minuti. Sporija titracija, primjena klopazina u tri dnevne doze i nadoknada tekućine pokazali su se učinkovitima u sprječavanju tahikardije⁹². Iako se hipertenzija u nekim radovima spominje kao potencijalna nuspojava klopazina, mali broj radova uistinu je nalazi u pedijatrijskoj populaciji^{74, 90}. De las Cuevas i sur. su 2022. godine pregledom baze farmakovigilancije (VigiBase) i sustavnim pregledom literature pronašli da se miokarditis izazvan klopazinom bilježi i u djece, i to posebno tijekom prvih 30 dana titracije lijeka,

ali s nižom smrtnosti nego kod odraslih (1,4 % naspram 4,8 % u ukupnom uzorku). Gotovo svi slučajevi (97 %) zabilježeni su u adolescenata starijih od 14 godina. Miokarditis je bio češće zabilježen u muške djece⁹³. Iako izrazito rijetko, opisuju se i slučajevi kardiomiopatije te perikarditisa^{85, 95}.

Neurološki učinci

Sedacija je jedan od najčešće opisanih neželjenih učinaka klopazina te potencijalno objašnjava njegovu učinkovitost kod agresivnih pacijenata⁸². Rizik od epileptičkih napadaja ovisan je o dozi klopazina te je poznat iz studija u odrasloj populaciji, ali se opisuje i u djece i adolescenata. Pojačan rizik javlja se iznad 600 mg/dan, odnosno u titracijskom periodu već iznad 300 mg/dan⁹⁶. Određena ispitivanja upućuju na to da djeca i adolescenti mogu postići terapijske učinke pri nižim dozama nego odrasli, odnosno pri nižim koncentracijama u krvi, no za optimalan učinak često su potrebne terapijske koncentracije klopazina u krvi slične onima kod odraslih ($\geq 350 - 600$ ng/mL)^{97, 98}. Većina se slučajeva epileptičkih napadaja prema drugim istraživanjima javlja nakon prve godine liječenja, s incidencijom oko 3 %. Promjene EEG-a znatno su češće, ali nisu nužno povezane s rizikom od epileptičkih napadaja⁹⁹. Klopazin pokazuje bolji profil podnošljivosti u pogledu ekstrapiramidnih simptoma i hiperprolaktinemije u odnosu na druge atipične antipsihotike¹⁰⁰.

Ostali neželjeni učinci

Druge učestale nuspojave uključuju sijaloreju, zatvor i noćnu enurezu. Sijaloreja je potencijalno ovisna o dozi te je izraženija u snu i predstavlja rizik od aspiracijske pneumonije. Zatvor se opisuje i u do 50 % pacijenata s COS-om u nekim studijama te se u rijetkim slučajevima hipomotilitet crijeva povezuje s ileusom i smrtnim ishodom, naglašavajući potrebu za praćenjem gastrointestinalnih tegoba u pacijenata na klopazinu^{95, 99}.

PRIKAZ SLUČAJA

U ovom smo prikazu opisali jedan slučaj gdje je bio primijenjen klopazin, uz ostale psihofarmake. Riječ je o mladiću od 16 godina, s neupadnim premorbidnim profilom, urednog ranog rasta i razvoja, kojeg majka opisuje kao veselo i radozno

dijete. U 6. razredu osnovne škole dolazi sve više u sukob s vršnjacima, zbog čega je promijenio razred. U tom periodu je postao buntovan u školi, na satu bi se neprimjereno smijao, proizvodio neobične zvukove. Tada su se također javili različiti neobjašnjivi strahovi, poteškoće s koncentracijom i pažnjom, a znao je i verbalizirati misli „da su svi protiv njega“. Ponekad bi izrazio strah da mu je netko nešto stavio u hranu zbog čega ju je odbio pojesti, što su roditelji smatrali bizarnim, ali ne i zabrinjavajućim. Od 7. razreda počeo se povlačiti u sebe te su se s vremenom simptomi pogoršavali. Javili su se različiti strahovi i bizarna ponašanja vezana uz hranu, izbjegavao je većinu namirnica, zapuštao osobnu higijenu, imao opsesivne ritualne radnje te agresivne reakcije kada bi ga se u njima prekinulo, činio bizarne pokrete i položaje tijela, uz dodatna vizualna halucinatorna doživljavanja. Zbog sve većih poteškoća u funkcioniranju u obiteljskom i školskom okruženju obratili su se najprije psihologu, koji ih zbog težine kliničke slike upućuje dječjem psihijatru. Učinjena je i opširna neurološka obrada (EEG, MR mozga, neuronska protutijela, panel na autoimune encefalitise) na temelju koje neuropedijatar zaključuje da je riječ o psihijatrijskoj podlozi smetnji. Idućih godina liječen je kod nekoliko različitih dječjih psihijatara, različitim antipsihoticima – olanzapinom (3 mj.), risperidonom (1 god. i 4 mj.) i aripiprazolom (8 mjeseci) – na koje nije došlo do značajnog kliničkog poboljšanja psihotičnih tegoba. Posljednji lijek, aripiprazol, prestaje uzimati nakon osam mjeseci kada dolazi do pogoršanja psihičkog stanja te u potpunosti počinje odbijati hranu i tekućinu, uz izrazitu psihopatologiju, zbog čega je hospitaliziran na odjelu pedijatrije. Kako je bio nesuradljiv i agresivan prema osoblju, nije bilo moguće provesti liječenje na odjelu pedijatrije te se hitno upućuje u psihijatrijsku bolnicu. Budući da je bio fizički agresivan prema osoblju pri svakom pokušaju hranjenja i davanja terapije, liječen je kraće intramuskularnom primjenom haloperidola u dozi od 15 mg dnevno, biperidena od 4 mg dnevno, diazepamom od 20 mg dnevno te parenteralnom nadoknadom tekućine i elektrolita, na što ne pokazuje značajnije poboljšanje somatskih i psihotičnih simptoma. Mladić se s navedenom terapijom premješta u našu ustanovu. Pri prijamu je

bio djelomično orijentiran, nesuradljiv, somatski pothranjen, disociranog tijeka misli, dezorganiziranog i katatonog ponašanja. Utvrđuje se dijagnoza dezorganizirane (hebefrene) shizofrenije, s obzirom na vrijeme trajanja simptoma. Učinjena je diferentna laboratorijska obrada te se nalaze promjene sukladne njegovoj somatskoj pothranjenosti. Učinjeni su EKG, i UZV srca koji zbog pothranjenosti bilježe bradikardiju. Učinjeni su dodatno EEG, RTG pluća, MR mozga, na kojima se ne nađu odstupanja. Budući da je mladić i dalje u

Sustavna istraživanja i prikazi slučajeva, kako u Hrvatskoj tako i u internacionalnoj literaturi, korisna su za nova saznanja o primjeni klopapina u dječjoj i adolescentskoj psihijatriji. Ova istraživanja mogu biti ključna za stvaranje smjernica koje će omogućiti donošenje empirijski utemeljenih kliničkih odluka.

potpunosti odbijao hranu i tekućinu, na početku bolničkog liječenja ordinirana mu je infuzija tekućinom, a prema preporuci pedijatrijskog gastroenterologa uvedena nazogastrična sonda, na koju je dobivao tekućinu, hranu, polimeričke pripravke i lijekove. Zbog psihomotorne agitacije i heteroagresivnosti prema medicinskom osoblju, u više je navrata humano sputan. S obzirom na dosadašnji izostanak odgovora na atipične antipsihotike i haloperidol, u terapiju se uvodi klopapin, postupnom titracijom doze te uz pomno praćenje laboratorijskih nalaza jednom tjedno. Uz klopapin se primjenjuju i velike doze benzodiazepina, ali i istovremeno flufenazin i biperiden, kao i neki drugi lijekovi (npr. tiamin). Na terapiju više farmaka primjećuje se djelomično poboljšanje psihičkog stanja, blijeđenje katatonih simptoma, halucinatornih obmana osjetila i paranoidnosti. Mladić je na primijenjenu terapiju više u kontaktu s osobljem, verbalniji, suradljiviji te je počeo jesti i piti, odnosno polako dolazi i do somatske stabilizacije. Cijelo su vrijeme praćeni vitalni parametri, pacijent nije imao nuspojave na lijekove, bilježi se porast tjelesne mase. Otpušten je se s bolničkog liječenja somatski kompenziran, djelomično poboljšanog psihičkog stanja uz terapiju klopapinom od 250 mg na dan (podijeljeno u tri doze), s preporukom praćenja KKS-a i DKS-a prema HALMED-ovim

smjernicama: jednom tjedno tijekom 12 tjedana (ukupno 18 tjedana), a zatim jednom mjesečno. Uz klopapin je također ordiniran flufenazin i biperiden te benzodiazepini. Adolescent je i dalje samo djelomično funkcionalan, i dalje je u redovitim psihijatrijskim kontrolama. Kod ovog pacijenta nam se činilo opravdanim dati klopapin, uz ostale psihofarmake, jer se radilo o izrazito ozbiljnoj somatskoj i psihičkoj kliničkoj slici, kao i o slučaju terapijski rezistentne adolescentske dezorganizirane shizofrenije. Zaključno, ovaj je prikaz slučaja relevantan jer ilustrira relativno dugo vrijeme do uvođenja klopapina unatoč ispunjenim uvjetima terapijske rezistencije. Naglašava važnost pravovremenog prepoznavanja terapijske rezistencije i razmatranja uvođenja klopapina nakon više neuspjelih pokušaja liječenja različitim antipsihoticima. Uvođenje klopapina bilo je opravdano i kliničkom slikom teške psihoze te somatskim pogoršanjem pacijenta, a prikaz je posebno relevantan jer dokumentira poboljšanje stanja liječenjem klopapinom bez pojave nuspojava, uz redovito hematološko praćenje. Ovakvo liječenje bilo je moguće i zahvaljujući kontinuiranoj i pouzdanoj suradnji roditelja, što naglašava važnost obiteljske podrške u provođenju terapije, osobito u klinički zahtjevnim slučajevima.

ZAKLJUČAK

Unatoč dokazanoj učinkovitosti klopapina u liječenju terapijski rezistentne shizofrenije u djece i adolescenata, njegova primjena u ovoj je populaciji i dalje je rijetka. Strah od nuspojava, potreba za intenzivnim praćenjem te manjak iskustva među kliničarima dovode do značajnog kašnjenja u njegovu propisivanju, čak i uz jasne indikacije. Strukturirane smjernice i edukacija mogli bi značajno ohrabriti kliničare na primjenu klopapina, poboljšati suradljivost te osigurati pravovremeno uvođenje učinkovite terapije. Dodatni izazov predstavlja nedostatak istraživanja koja bi istražila dugoročnu sigurnost i stvarnu učinkovitost klopapina u djece i adolescenata te omogućila stvaranje smjernica s optimalnim režimom doziranja. Većina dostupnih podataka dolazi iz retrospektivnih analiza i manjih kliničkih serija, dok su dugoročne studije rijetke. Stoga su potrebna dobro dizajnirana kontrolirana istraživanja radi veće

sigurnosti u kliničke odluke kod ove ranjive populacije. U hrvatskoj literaturi trenutno, prema našim saznanjima, nema sustavnih istraživanja, pa čak ni prikaza slučajeva (engl. *case reports*), što ostavlja praznine u znanju i otežava donošenje odluka temeljenih na domaćem iskustvu. U ovom preglednom radu dodatno je opisan prikaz slučaja, kao ilustracija problematike, iako postoji više slučajeva adolescenata od ove grupe autora, a pretpostavljamo i od drugih grupa autora u Hrvatskoj, kada je bio primijenjen klopazin. Upotreba klopazina ne bi se smjela temeljiti samo na teoretskoj mogućnosti nuspojava, već na konkretnim dokazima o potencijalnim rizicima i kliničkoj učinkovitosti. Bez sustavnog pristupa edukaciji stručnjaka i bolje istraživačke pokrivenosti ovaj bi lijek mogao ostati nedovoljno korišten unatoč svojoj superiornoj učinkovitosti u terapijski rezistentnoj shizofreniji.

Zahvale

Srdačno se zahvaljujemo prof. dr. sc. Ivanu Begovcu (Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet) na uloženom vremenu te vrijednim savjetima, sugestijama i ispravcima.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

- Rubio JM, Kane JM. How and when to use clozapine. *Acta Psychiatr Scand* 2020 Mar;141(3):178–89.
- Solmi M, Radua J, Olivola M, Croce E, Soardo L, Salazar De Pablo G, et al. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Mol Psychiatry* 2022;27(1):281–95.
- Agid O, Crespo-Facorro B, de Bartolomeis A, Fagiolini A, Howes OD, Seppälä N et al. Overcoming the barriers to identifying and managing treatment-resistant schizophrenia and to improving access to clozapine: A narrative review and recommendation for clinical practice. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2024;84:35–47.
- Begovac I. Shizofreni spektar poremećaja u djece i adolescenata. U: Begovac I (urednik). *Dječja i adolescentna psihijatrija* [Internet]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu Medicinski fakultet, 2021; 718-734 [cited 2025 Feb 27]. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:694914>
- McClellan J, Stock S. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013;52(9):976–90.
- Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2005;2(5):e141.
- Moreno-Küstner B, Martín C, Pastor L. Prevalence of psychotic disorders and its association with methodological issues. A systematic review and meta-analyses. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195687.
- Kelleher I, Cannon M. Psychotic-like experiences in the general population: characterizing a high-risk group for psychosis. *Psychol Med*. 2011 Jan;41(1):1–6.
- Kelleher I, Connor D, Clarke MC, Devlin N, Harley M, Cannon M. Prevalence of psychotic symptoms in childhood and adolescence: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Psychol Med* 2012;42(9):1857–63.
- Krausz M, Muller-Thomsen T. Schizophrenia With Onset in Adolescence: An 11-year Followup. *Schizophr Bull* 1993;19(4):831–41.
- Gogtay N, Vyas NS, Testa R, Wood SJ, Pantelis C. Age of onset of schizophrenia: perspectives from structural neuroimaging studies. *Schizophr Bull* 2011;37(3):504–13.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association 2013; 947 p.
- World Health Organization. *ICD-11: International classification of diseases (11th revision)* [Internet]. Geneva; 2022 [cited 2025 Feb 14]. Available from: <https://icd.who.int/>
- Mihaljević-Peleš A, Šagud M, Kušević Z. Specifični aspekti psihofarmakoterapije u dječjoj i adolescentnoj dobi. U: Begovac I (urednik). *Dječja i adolescentna psihijatrija* [Internet]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu Medicinski fakultet, 2021; 994-1008 [cited 2025 Feb 27]. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:694914>
- Kane JM, Agid O, Baldwin ML, Howes O, Lindenmayer JP, Marder S et al. Clinical Guidance on the Identification and Management of Treatment-Resistant Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2019;80(2):18com12123.
- Thien K, Bowtell M, Eaton S, Bardell-Williams M, Downey L, Ratheesh A et al. Clozapine use in early psychosis. *Schizophr Res* 2018;199:374–9.
- Begovac I, Greguraš S. Uvodni aspekti psihofarmakoterapije u dječjoj i adolescentnoj dobi. U: Begovac I (urednik). *Dječja i adolescentna psihijatrija* [Internet]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu Medicinski fakultet 2021; 985-993 [cited 2025 Feb 27]. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:694914>.
- European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). *SmPC Leponex (clozapine)* [Internet]. 2002. [cited 2025 Feb 27] Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/summary-information-referral-opinion-following-arbitration-pursuant-article-30-council-directive/83/ec-leponex-associated-names-international-non-proprietary-name-inn-clozapine-background-inform_en.pdf
- HALMED. HALMED – Agencija za lijekove i medicinske proizvode. [cited 2025 Feb 27]. HALMED – Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Available from: <https://www.halmed.hr/>
- Kendhari J, Shankar R, Young-Walker L. A Review of Childhood-Onset Schizophrenia. *Focus J Life Long Learn Psychiatry*. 2016 Jul;14(3):328–32.
- Kranzler HN, Cohen SD. Psychopharmacologic Treatment of Psychosis in Children and Adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2013 Oct;22(4):727–44.

22. Kennedy E, Kumar A, Datta SS. Antipsychotic medication for childhood-onset schizophrenia. *Cochrane Schizophrenia Group, editor. Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2007 Jul 18 [cited 2025 Feb 10];2012(6). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004027.pub2>
23. Adnan M, Motiwala F, Trivedi C, Sultana T, Mansuri Z, Jain S. Clozapine for Management of Childhood and Adolescent-Onset Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2022;32(1):2–11.
24. Driver DI, Thomas S, Gogtay N, Rapoport JL. Childhood-Onset Schizophrenia and Early-onset Schizophrenia Spectrum Disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2020;29(1):71–90.
25. de Bartolomeis A, Vellucci L, Barone A, Manchia M, De Luca V, Iasevoli F et al. Clozapine's multiple cellular mechanisms: What do we know after more than fifty years? A systematic review and critical assessment of translational mechanisms relevant for innovative strategies in treatment-resistant schizophrenia. *Pharmacol Ther* 2022;236:108236.
26. Nucifora FC, Mihaljevic M, Lee BJ, Sawa A. Clozapine as a Model for Antipsychotic Development. *Neurotherapeutics* 2017 ;14(3):750–61.
27. Mihaljević-Peješ A, Šagud M. *Klinička psihofarmakologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2024.
28. Chou YH, Halldin C, Farde L. Clozapine binds preferentially to cortical D1-like dopamine receptors in the primate brain: a PET study. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;185(1):29–35.
29. Ahlenius S. Clozapine: dopamine D1 receptor agonism in the prefrontal cortex as the code to decipher a Rosetta stone of antipsychotic drugs. *Pharmacol Toxicol* 1999; 84(5):193–6.
30. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 5th edition. Cambridge: Cambridge University Press; 2021. 644 p.
31. Fakra E, Azorin JM. Clozapine for the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13(13):1923–35.
32. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001;158(3):360–9.
33. Seeman P. Clozapine, a fast-off-D2 antipsychotic. *ACS Chem Neurosci* 2014;5(1):24–9.
34. Cornett EM, Novitch M, Kaye AD, Kata V, Kaye AM. Medication-Induced Tardive Dyskinesia: A Review and Update. *Ochsner J* 2017;17(2):162–74.
35. Meltzer HY. Clozapine: balancing safety with superior antipsychotic efficacy. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2012;6(3):134–44.
36. Moran-Gates T, Gan L, Park YS, Zhang K, Baldessarini RJ, Tarazi FI. Repeated antipsychotic drug exposure in developing rats: dopamine receptor effects. *Synap N Y N* 2006;59(2):92–100.
37. Schrader JM, Irving CM, Octeau JC, Christian JA, Aballo TJ, Kareemo DJ, et al. The differential actions of clozapine and other antipsychotic drugs on the translocation of dopamine D2 receptors to the cell surface. *J Biol Chem* 2019;294(14):5604–15.
38. Stevens JR, Denney D, Szot P. Sensitization with Clozapine: Beyond the Dopamine Hypothesis. *Biol Psychiatry* 1997;42(9):771–80.
39. Tarazi FI, Florijn WJ, Creese I. Differential regulation of dopamine receptors after chronic typical and atypical antipsychotic drug treatment. *Neuroscience* 1997;78(4): 985–96.
40. Wenthur CJ, Lindsley CW. Classics in chemical neuroscience: clozapine. *ACS Chem Neurosci* 2013;4(7):1018–25.
41. Maggio R, Millan MJ. Dopamine D2-D3 receptor heteromers: pharmacological properties and therapeutic significance. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10(1):100–7.
42. Sun X, Gou H yan, Li F, Lu G yi, Song R, Yang R fang et al. Y-QA31, a novel dopamine D3 receptor antagonist, exhibits antipsychotic-like properties in preclinical animal models of schizophrenia. *Acta Pharmacol Sin* 2016;37(3): 322–33.
43. Lahti RA, Evans DL, Stratman NC, Figur LM. Dopamine D4 versus D2 receptor selectivity of dopamine receptor antagonists: possible therapeutic implications. *Eur J Pharmacol* 1993;236(3):483–6.
44. Meltzer HY. The mechanism of action of novel antipsychotic drugs. *Schizophr Bull* 1991;17(2):263–87.
45. Meltzer HY, Sumiyoshi T. Does stimulation of 5-HT(1A) receptors improve cognition in schizophrenia? *Behav Brain Res* 2008;195(1):98–102.
46. Navailles S, De Deurwaerdère P, Spampinato U. Clozapine and haloperidol differentially alter the constitutive activity of central serotonin2C receptors in vivo. *Biol Psychiatry* 2006;59(6):568–75.
47. Meltzer HY. The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* 1999;21(2 Suppl):1065-1155.
48. Lacroix LP, Dawson LA, Hagan JJ, Heidbreder CA. 5-HT6 receptor antagonist SB-271046 enhances extracellular levels of monoamines in the rat medial prefrontal cortex. *Synap N Y N* 2004;51(2):158–64.
49. Li Z, Huang M, Prus AJ, Dai J, Meltzer HY. 5-HT6 receptor antagonist SB-399885 potentiates haloperidol and risperidone-induced dopamine efflux in the medial prefrontal cortex or hippocampus. *Brain Res* 2007;1134(1):70–8.
50. Aldrin-Kirk P, Heuer A, Wang G, Mattsson B, Lundblad M, Parmar M, et al. DREADD Modulation of Transplanted DA Neurons Reveals a Novel Parkinsonian Dyskinesia Mechanism Mediated by the Serotonin 5-HT6 Receptor. *Neuron* 2016;90(5):955–68.
51. Andressen KW, Manfra O, Brevik CH, Ulsund AH, Vanhoenacker P, Levy FO, et al. The atypical antipsychotics clozapine and olanzapine promote down-regulation and display functional selectivity at human 5-HT7 receptors. *Br J Pharmacol* 2015;172(15):3846–60.
52. Nikiforuk A, Kos T, Fijaž K, Hošuj M, Rafa D, Popik P. Effects of the Selective 5-HT7 Receptor Antagonist SB-269970 and Amisulpride on Ketamine-Induced Schizophrenia-like Deficits in Rats. *PLoS ONE* 2013;8(6): e66695.
53. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud RA, et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(7):1333–41.
54. Weston-Green K, Huang XF, Deng C. Second generation antipsychotic-induced type 2 diabetes: a role for the muscarinic M3 receptor. *CNS Drugs* 2013;27(12):1069–80.
55. Zorn SH, Jones SB, Ward KM, Liston DR. Clozapine is a potent and selective muscarinic M4 receptor agonist. *Eur J Pharmacol* 1994;269(3):R1-2.

56. Svensson TH. Alpha-adrenoceptor modulation hypothesis of antipsychotic atypicality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27(7):1145–58.
57. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(1):82–91.
58. Roegge CS, Perraut C, Hao X, Levin ED. Histamine H1 receptor involvement in prepulse inhibition and memory function: Relevance for the antipsychotic actions of clozapine. *Pharmacol Biochem Behav* 2007;86(4):686–92.
59. Cardozo T, Shmelkov E, Felsovalyi K, Swetnam J, Butler T, Malaspina D, et al. Chemistry-based molecular signature underlying the atypia of clozapine. *Transl Psychiatry* 2017;7(2):e1036.
60. Fang F, Sun H, Wang Z, Ren M, Calabrese JR, Gao K. Antipsychotic Drug-Induced Somnolence: Incidence, Mechanisms, and Management. *CNS Drugs* 2016;30(9):845–67.
61. Kim SF, Huang AS, Snowman AM, Teuscher C, Snyder SH. Antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H1 receptor-linked activation of hypothalamic AMP-kinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(9):3456–9.
62. Solismaa A, Kampman O, Lytykäinen LP, Seppälä N, Viikiki M, Mononen N, et al. Histaminergic gene polymorphisms associated with sedation in clozapine-treated patients. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol* 2017;27(5):442–9.
63. Arvanov VL, Liang X, Schwartz J, Grossman S, Wang RY. Clozapine and haloperidol modulate N-methyl-D-aspartate- and non-N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotransmission in rat prefrontal cortical neurons in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;283(1):226–34.
64. Kargieman L, Santana N, Mengod G, Celada P, Artigas F. Antipsychotic drugs reverse the disruption in prefrontal cortex function produced by NMDA receptor blockade with phencyclidine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104(37):14843–8.
65. Ninan I, Jardemark KE, Wang RY. Differential effects of atypical and typical antipsychotic drugs on N-methyl-D-aspartate- and electrically evoked responses in the pyramidal cells of the rat medial prefrontal cortex. *Synapse* 2003;48(2):66–79.
66. Nair PC, McKinnon RA, Miners JO, Bastiampillai T. Binding of clozapine to the GABAB receptor: clinical and structural insights. *Mol Psychiatry* 2020;25(9):1910–9.
67. Bragina L, Melone M, Fattorini G, Conti F. Clozapine upregulates the expression of the vesicular GABA transporter (VGAT) in rat frontal cortex. *Mol Psychiatry* 2007;12(7):612–3.
68. Pedrini M, Chendo I, Grande I, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu PS, Lersch C et al. Serum brain-derived neurotrophic factor and clozapine daily dose in patients with schizophrenia: a positive correlation. *Neurosci Lett* 2011;491(3):207–10.
69. Yang CR, Zhang XY, Liu Y, Du JY, Liang R, Yu M et al. Antidepressant Drugs Correct the Imbalance Between proBDNF/p75NTR/Sortilin and Mature BDNF/TrkB in the Brain of Mice with Chronic Stress. *Neurotox Res* 2020;37(1):171–82.
70. Jeon S, Kim Y, Chung IW, Kim YS. Clozapine induces chloride channel-4 expression through PKA activation and modulates CDK5 expression in SH-SY5Y and U87 cells. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2015;56: 168–73.
71. Chen ML, Tsai TC, Wang LK, Lin YY, Tsai YM, Lee MC et al. Clozapine inhibits Th1 cell differentiation and causes the suppression of IFN- γ production in peripheral blood mononuclear cells. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2012;34(4):686–94.
72. Robichon K, Patel V, Connor B, La Flamme AC. Clozapine reduces infiltration into the CNS by targeting migration in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroinflammation* 2020;17(1):53.
73. Möller M, Du Preez JL, Emsley R, Harvey BH. Social isolation rearing in rats alters plasma tryptophan metabolism and is reversed by sub-chronic clozapine treatment. *Neuropharmacology* 2012;62(8):2499–506.
74. Shaw P, Sporn A, Gogtay N, Overman GP, Greenstein D, Gochman P, et al. Childhood-Onset Schizophrenia: A Double-Blind, Randomized Clozapine-Olanzapine Comparison. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(7):721–30.
75. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 2016;209(5):385–92.
76. Schneider C, Papachristou E, Wimberley T, Gasse C, Dima D, MacCabe JH et al. Clozapine use in childhood and adolescent schizophrenia: A nationwide population-based study. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol* 2015;25(6):857–63.
77. Kumra S, Frazier JA, Jacobsen LK, McKenna K, Gordon CT, Lenane MC, et al. Childhood-onset schizophrenia. A double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(12):1090–7.
78. Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, Kester HM, De Thomas C, Kafantaris V, et al. Clozapine and “high-dose” olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: a 12-week randomized and double-blind comparison. *Biol Psychiatry* 2008;63(5):524–9.
79. Karacetin G, Ermis C, Bulanik Koc E, Saglam Y. Investigating Predictors of Clozapine Response in Adolescents with Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2021;31(7):504–10.
80. Krause M, Zhu Y, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Chaimani A, et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: A network meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol* 2018;28(6): 659–74.
81. Rachamalla V, Elbersen BW, Vutam E, Aligeti M. Off-Label Use of Clozapine in Children and Adolescents-A Literature Review. *Am J Ther* 2019;26(3):e406–16.
82. Bobb V, Weinberg M, Gabel S, Kranzler H, Olfson M. Use of Clozapine in a State Child and Adolescent Psychiatric Hospital. *Psychiatr Q*. 2013;84(3):343–9.
83. Lopez-Morinigo JD, Leucht S, Arango C. Pharmacological Treatment of Early-Onset Schizophrenia: A Critical Review, Evidence-Based Clinical Guidance and Unmet Needs. *Pharmacopsychiatry*. 2022;55(5):233–45.
84. Findling RL, Frazier JA, Gerbino-Rosen G, Kranzler HN, Kumra S, Kratochvil CJ. Is There a Role for Clozapine in the Treatment of Children and Adolescents? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(3):423–8.
85. Kelly DL, Freudenreich O, Sayer MA, Love RC. Addressing Barriers to Clozapine Underutilization: A National Effort. *Psychiatr Serv Wash DC* 2018;69(2):224–7.
86. Maher KN, Tan M, Tossell JW, Weisinger B, Gochman P, Miller R et al. Risk factors for neutropenia in clozapine-

- treated children and adolescents with childhood-onset schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013; 23(2):110–6.
87. Sporn A, Gogtay N, Ortiz-Aguayo R, Alfaro C, Tossell J, Lenane M, et al. Clozapine-induced neutropenia in children: management with lithium carbonate. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13(3):401–4.
 88. Gogtay N, Rapoport J. Clozapine use in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(3):459–65.
 89. Yalcin O, Kaymak G, Erdogan A, Tanidir C, Karacetin G, Kilicoglu AG et al. A Retrospective Investigation of Clozapine Treatment in Autistic and Nonautistic Children and Adolescents in an Inpatient Clinic in Turkey. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2016;26(9):815–21.
 90. Steinauer LM, Leung JG, Burkey BW, McGrane IR, Letts V, Goren JL et al. A Retrospective Multicenter Evaluation of Clozapine Use in Pediatric Patients Admitted for Acute Psychiatric Hospitalization. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018;28(9):615–9.
 91. Mattai A, Fung L, Bakalar J, Overman G, Tossell J, Miller R et al. Adjunctive Use of Lithium Carbonate for the Management of Neutropenia in Clozapine-Treated Children. *Hum Psychopharmacol* 2009;24(7):584–9.
 92. Komaryk A, Elbe D, Burgess L. Retrospective Review of Clozapine Use in Children and Adolescents. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 202;30(1):36–48.
 93. De Las Cuevas C, Arrojo-Romero M, Ruan CJ, Schoretsanitis G, Sanz EJ, de Leon J. Clozapine-induced myocarditis in children and adolescents: a pharmacovigilance study using VigiBase and a systematic literature review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2022;18(11):715–27.
 94. Hasnain M, Vieweg WVR. QTc interval prolongation and torsade de pointes associated with second-generation antipsychotics and antidepressants: a comprehensive review. *CNS Drugs* 2014;28(10):887–920.
 95. de Filippis R, De Las Cuevas C, Sanz EJ, Schoretsanitis G, Correll CU, de Leon J. Clozapine-associated pericarditis and pancreatitis in children and adolescents: A systematic literature review and pharmacovigilance study using the VigiBase database. *Schizophr Res* 2024;268:118–30.
 96. Remschmidt H, Fleischhaker C, Hennighausen K, Schulz E. Management of Schizophrenia in Children and Adolescents. *Paediatr Drugs* 2000;2(4):253–62.
 97. Wolkittel C, Gerlach M, Taurines R, Wewetzer C, Unterecker S, Burger R et al. Relationship between clozapine dose, serum concentration, and clinical outcome in children and adolescents in clinical practice. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2016;123(8):1021–31.
 98. Northwood K, Pearson E, Arnautovska U, Kisely S, Pawar M, Sharma M et al. Optimising plasma clozapine levels to improve treatment response: an individual patient data meta-analysis and receiver operating characteristic curve analysis. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 2023;222(6):241–5.
 99. Schneider C, Corrigan 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. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr* 2014;29(1):1–10.
 100. Schimmelmann BG, Schmidt SJ, Carbon M, Correll CU. Treatment of adolescents with early-onset schizophrenia spectrum disorders: in search of a rational, evidence-informed approach. *Curr Opin Psychiatry* 2013;26(2): 219–30.