

Atipični antipsihotici u kliničkoj praksi

*Atypical Antipsychotics in Clinical Practice*Robert Varda¹, Azijada Srkalović Imširagić²¹Poliklinika Neuron

10000 Zagreb, Šalata 12

²PLIVA Hrvatska d.o.o.

10000 Zagreb, Ulica grada Vukovara 49

Sažetak Svi su atipični antipsihotici (antipsihotici druge generacije) odobreni za liječenje shizofrenije gdje su pokazali dobre rezultate. Neki su također indicirani u liječenju akutne manije, bipolarnog poremećaja raspoloženja, psihotične agitiranosti itd. Još prije deset godina 70% svih propisanih atipičnih antipsihotika opravdano se rabilo u tzv. off-label indikacijama, tj. u indikacijama u kojima je dokazana učinkovitost, ali lijek nije još prošao proces registracije za tu indikaciju. Atipični antipsihotici kao skupina lijekova nisu u tome posebni jer u medicini, a osobito u psihijatriji ima još puno takvih situacija, npr. sve šira uporaba u osnovi antikonvulzivnih lijekova u stabiliziranju raspoloženja ili u liječenju boli. Risperidon, olanzapin i kvetiapin smatraju se lijekovima prvog izbora u liječenju shizofrenije. To pokazuje klinička praksa u nas i u svijetu. Sve su veća iskustva kliničara sa ziprasidonom i aripiprazolom. Intenzivno se istražuju i novi farmaceutski oblici atipičnih antipsihotika i čini se da nas na tom polju u sljedećem razdoblju čeka najviše novosti.

Gljučne riječi: antipsihotici, shizofrenija, bipolarni poremećaj, nuspojave

Summary All atypical antipsychotics (second-generation antipsychotics) approved for the treatment of schizophrenia give very good treatment results. Some are also indicated in the treatment of acute mania, bipolar affective disorder, psychotic agitation, etc. Even ten years ago, 70% of prescribed atypical antipsychotics were used in off-label indications. However, atypical antipsychotics are no exception. There is a number of similar situations in medicine, and especially in psychiatry, e.g. the use of anticonvulsants as mood stabilizers or analgesics. Risperidone, olanzapine and quetiapine are nowadays considered as first-line therapies for schizophrenia. It is a common clinical practice both in Croatia and worldwide. Clinicians are gaining more experience with ziprasidone and aripiprazole. Novel pharmaceutical forms of atypical antipsychotics are widely investigated and this seems to be the most advanced field of research in the near future.

Key words: antipsychotic agents, schizophrenia, bipolar disorder, adverse reactions

Do početka pedesetih godina dvadesetog stoljeća nije bilo učinkovitih lijekova za liječenje shizofrenije (1). Pacijenti su bili ili trajno ili gotovo trajno hospitalizirani. U to su se vrijeme u Francuskoj istraživali lijekovi koji bi pomogli u produbljivanju anestezije: 1952. H. Laborit je u tu svrhu upotrijebio prometazin (prvi fenotijazin), dok je druga skupina istraživača kasnije tijekom iste godine proučavala jedan drugi fenotijazin – klorpromazin. Taj je lijek upotrebljavan u premedikacijskom koktelu koji bi pacijenti dobili noć prije operacije da bi im se umanjili strah i tjeskoba. Pokazalo se da su pacijentima uz klorpromazin potrebne niže doze anestezika, a da se pritom ne izazove gubitak svijesti. Klorpromazin je u pacijenata uzrokovao stanje obilježeno mirnoćom, sedacijom uz očuvanu svijest te nezainteresiranošću i odcjepljivanjem od vanjskih podražaja. Takvo ponašanje pacijenata je nazvano neuroleptičkim sindromom, a klorpromazin je zbog navedenih učinaka postao prvim neuroleptikom – bio je za to vrijeme vrlo učinkovit u uklanjanju

produktivne psihotične simptomatike. Iako je iz današnje perspektive klorpromazin po svojim antipsihotičnim osobinama niskopotentan lijek te uglavnom nije dovodio do trajnog poboljšanja, omogućio je velikom broju pacijenata bolju kvalitetu života, osobito kod kuće.

U nastojanju da se otkriju učinkovitiji i podnošljiviji lijekovi sredinom šezdesetih godina se počinju primjenjivati butirofenoni (npr. haloperidol), a sedamdesetih godina loksapin i molindon. Pokazalo se međutim da ti lijekovi često pokazuju nuspojave koje značajno ometaju kvalitetu života (npr. iatrogeni parkinsonizam, bezvoljni ekstrapiramidni motorički pokreti).

Gledajući terminološki, lijekovi koji izazivaju opisani neuroleptički sindrom imenovali su cijelu skupinu antipsihotičnih lijekova neuroleptičkim sindromom. Međutim, kasnije razvijeni lijekovi nisu izazivali neuroleptički sindrom, a bili su barem podjednako učinkoviti u uklanjanju pozitivnih simptoma, učinko-

vitiji u ublažavanju negativnih simptoma, bez ekstrapiramidnih nuspojava pa su zbog tih osobina prozvani atipičnim antipsihoticima. Prvi je takav lijek bio klopazin. Potom su razvijeni risperidon, olanzapin, kvetiapin i drugi. Možda bi takvoj kliničkoj klasifikaciji antipsihotika na tipične (haloperidol, flufenazin) i atipične (klopazin, risperidon, olanzapin, kvetiapin, ziprasidon, aripiprazol, sertindol itd.) bilo dobro pretpostaviti farmakološku klasifikaciju zasnovanu na afinitetu lijeka za pojedine neurotransmitske receptore. I podjelu antipsihotika po generacijama (prva, druga i treća) valjalo bi smatrati samo povijesnom. Postoji i podjela na stare (klasične) i nove antipsihotike.

Druga polovica 1990-ih godina početak je široke uporabe novih lijekova – atipičnih antipsihotika koji su učinkoviti kako u uklanjanju pozitivnih simptoma shizofrenije (halucinacije i sumanutosti) tako i negativnih simptoma (alogija, osjećajna zaravnjenost, anhedonija i avolucija). Osnovne odlike atipičnih antipsihotika jesu mnogo manje ekstrapiramidnih nuspojava i očuvanje normalne razine prolaktina u serumu. Također se pravilno smatra da su atipični antipsihotici djelotvorniji prema negativnim simptomima shizofrenije od tipičnih.

Razmotrimo li farmakodinamiku atipičnih antipsihotika, oni nemaju specifične receptorske aktivnosti koja bi ih odlikovala "atipičnošću", osim sljedećih: prva je jaki antagonizam postsinaptičkih serotoninskih receptora (5-HT_{2A}), a druga je veći udio serotoninske od dopaminske blokade. Svi atipični antipsihotici imaju navedeni omjer serotoninsko/dopaminske blokade veći od 1 (2). Pojedini se atipični antipsihotici po toj osobini međusobno značajno razlikuju. Tako, npr., kvetiapin ima omjer serotoninsko/dopaminskog antagonizma oko 1:1, dok npr. sertindol predstavlja drugi ekstrem s omjerom 110:1. Zanimljivo je da i klorpromazin ima omjer serotoninsko/dopaminskog antagonizma 15:1, dok istodobno pokazuje mnoge tipične kliničke osobine.

Antagonizam serotoninskih receptora umanjuje i psihotične simptome i eventualne ekstrapiramidne nuspojave. Treća značajka atipičnih antipsihotika je antagonizam više podskupina među receptorima (npr. dopaminski D₄, serotoninski 5-HT₆ i α_2 -adrenergični receptori) (slika 1) (3, 4).

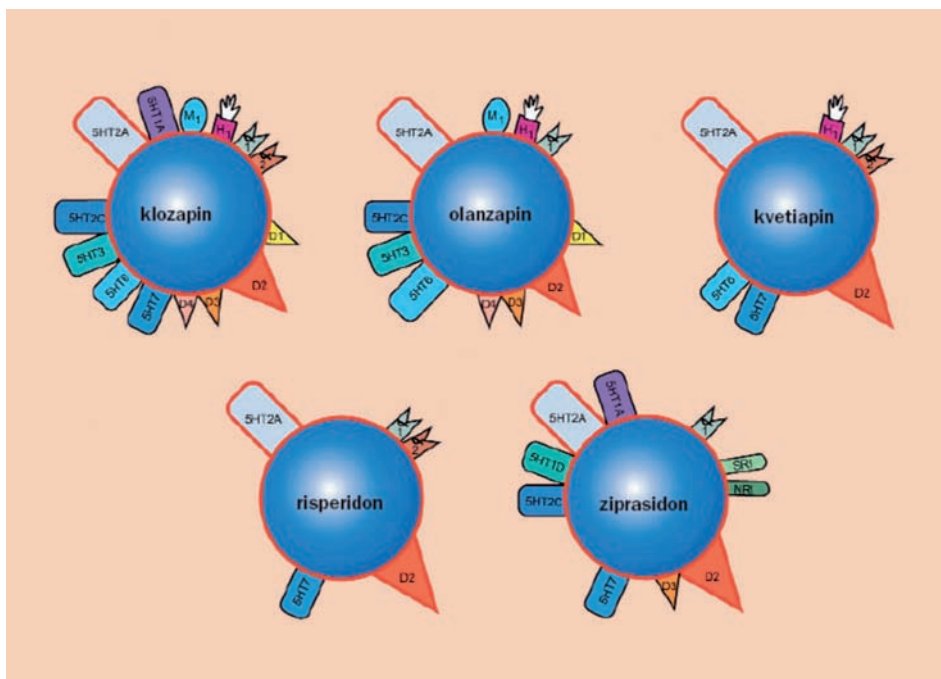
Primjeri češće upotrebljivanih atipičnih antipsihotika u Republici Hrvatskoj

Risperidon

Risperidon je prvi put upotrijebljen u liječenju shizofrenije 1986. U Sjedinjenim Američkim Državama rabi se od 1994. godine. Za razliku od tipičnih antipsihotika čije je djelovanje osobito izraženo na dopaminskim (D₂) receptorima (5), risperidon je potentan antagonist i dopaminskih (D₂) i serotoninskih (5-HT_{2A}) receptora. Zato može pripadati skupini serotoninsko-dopaminskih antagonista (SDA) (6). Smatra se da risperidon postiže terapijski učinak uz nizak omjer serotoninsko/dopaminske blokade (5-HT_{2A}/D₂=8:1). Važan je i njegov učinak na α_1 -adrenergične receptore.

Farmakokinetika risperidona je dobro poznata (7). Lijek se nakon peroralne primjene dobro apsorbira. U velikoj mjeri veže se za bjelanjčevine plazme. Ima aktivne metabolite zahvaljujući kojima se može kazati da mu je poluvrijeme života u plazmi oko 20 sati pa se može uzimati jednom na dan.

Terapijske indikacije za risperidon su ove: liječenje akutne faze shizofrenije, osobito ako kliničkom slikom dominira negativna simptomatika, terapija održavanja u shizofre-



Slika 1. Atipični antipsihotici - profil receptor-
skog vezivanja (4)

Skraćenice:

α_1 = α_1 -adrenergični, α_2 = α_2 -adrenergični,
D = dopaminski, 5HT = serotoninski, H = histaminski, M = muskarinski, NRI = inhibicija ponovne pohrane norepinefrina, SRI = inhibicija ponovne pohrane serotonina.

Slika objavljena uz dozvolu
© 2004 Neuroscience Education Institute. Sva prava pridržana.



niji, liječenje shizofrenije u adolescenata u dobi od 13 do 17 godina, kratkotrajno liječenje akutne manične ili miješane epizode u sklopu bipolarnog poremećaja raspoloženja u odraslih i djece u dobi od 10 do 17 godina te liječenje iritabilnosti povezane s autističnim poremećajem. Risperidon je antipsihotik koji se najčešće primjenjuje u dječjoj i adolescentnoj populaciji pacijenata. Mnogi ga kliničari rabe u nižim dozama i u starijih unatoč upozorenju u uputama o povećanoj smrtnosti u toj populaciji.

Risperidon bismo mogli uvjetno nazvati lijekom koji ujedinjuje osobine tipičnih i atipičnih antipsihotika. Naime, u nižim dnevnim dozama risperidon se klinički očituje kao atipični, a u višim dnevnim dozama kao tipični antipsihotik. To se odnosi na njegov neželjeni potencijal stvaranja ekstrapiramidnih nuspojava, kao i na povišenje koncentracije prolaktina u serumu pri višim dozama lijeka.

Njegova potentna blokada D₂-receptora čini ga lijekom pogodnim za uporabu kod izražene produktivne simptomatike. To bi mogao biti jedan od razloga njegove visoke učinkovitosti kod pacijenata s produktivnim simptomima. Naime, risperidon se zajedno s klozapinom, amisulpridom i olanzapinom smatra jednim od najučinkovitijih antipsihotika (8).

Češće nuspojave risperidona su agitacija, tjeskoba, nesаница, glavobolja, ekstrapiramidne nuspojave (u visokim dozama), mučnina i ortostatska hipotenzija. Može se pojaviti povećanje tjelesne mase. Risperidon postoji u obliku tableta, lako topljivih tableta, otopine te u intramuskularnom pripravku s postupnim otpuštanjem.

Olanzapin

Olanzapin se počeo primjenjivati 1996. godine. Kemijskom strukturom nalikuje klozapinu. Smatra se da antagonizira 40-60% dopaminskih (D₂) receptora u mozgu (što je blokada koja se povezuje s dobrim kliničkim odgovorom na antipsihotik) te nešto više od 80% serotoninskih (5-HT₂) receptora (9). Smatra se da olanzapin postiže svoj terapijski učinak uz visok omjer serotoninsko/dopaminske blokade (5-HT_{2A}/D₂=50:1), uz blokadu dopaminskih D₄-receptora te uz blokadu serotoninskih 5-HT₆-receptora. Važni su i njegovi učinci na histaminske H₁ (povećanje teka, sedacija), kao i na kolinergične M₁-receptore.

Olanzapin se nakon peroralne primjene dobro apsorbira. Vršne koncentracije u plazmi postiže za 5 do 8 sati. Metabolizira se u jetri. Ima prosječno poluvrijeme života 30 sati što omogućuje uzimanje jednom dnevno.

Terapijske indikacije za olanzapin su ove: liječenje akutne faze shizofrenije, terapija održavanja u shizofreniji, kratkotrajno liječenje akutne manične ili miješane epizode u sklopu bipolarnog poremećaja raspoloženja u odraslih, kao i terapija održavanja, agitacija u sklopu shizofrenije ili manije. Smatra se vrlo prikladnim izborom za liječenje psihoza u pacijenata koji ne naginju povećanju tjelesne mase. Međutim ta nuspojava, ako se javi, može se povoljno iskoristiti u anorektičnih pacijenata gdje je povećanje tjelesne mase poželjno. Olanzapin se smatra osobito prikladnim u lije-

čenju agitiranih pacijenata. Smatra se da se sedacijski učinak olanzapina postiže preko antagonizma dopaminskih D₂, muskarinskih M₁, histaminskih H₁ i α₁-adrenergičnih receptora. Ako je pacijent imao povišene vrijednosti prolaktina uz tipične antipsihotike, olanzapin je odličan izbor za prelazak na atipični antipsihotik.

Nuspojave koje se mogu javiti prilikom liječenja olanzapinom jesu povećanje tjelesne mase, sedacija i ortostatska hipotenzija. Olanzapin ne oštećuje kognitivno funkcioniranje (9). Iako kemijski sličan klozapinu, olanzapin ne uzrokuje agranulocitozu. Olanzapin postoji u obliku tableta, lako topljivih tableta i u obliku intramuskularnih injekcija za akutnu primjenu.

Kvetiapin

Kvetiapin se počeo rabiti u liječenju shizofrenije 1996. godine. Potentniji je antagonist serotoninskih (5-HT₂) nego dopaminskih (D₂) receptora. Pripada skupini dopaminskih antagonista s brзом disocijacijom, što znači da se brzo otpusti s dopaminskih receptora za koje se ne veže ireverzibilno. Kvetiapin zauzima oko 40% dopaminskih i oko 70% serotoninskih receptora. Smatra se da kvetiapiin postiže svoj terapijski učinak uz nizak omjer serotoninsko/dopaminske blokade (5-HT_{2A}/D₂=1:1). Važni su i njegovi učinci na α₁-adrenergične, histaminske H₁, kao i na kolinergične M₁-receptore.

Unatoč relativno kratkom poluvremenu života u plazmi (3-5 sati) može se uzimati i dvaput na dan jer se navedena zauzetost receptora lijekom održava na gotovo jednakoj razini oko 12 sati.

Kvetiapin ima sljedeće terapijske indikacije: shizofrenija i bipolarni poremećaj raspoloženja (depresivne i manične epizode). Prvi je antipsihotik registriran za liječenje depresivne faze bipolarnog poremećaja raspoloženja. Ima izrazito antidepresivno djelovanje te je pogodan za pridruženu depresivnu simptomatiku. Zbog brze disocijacije s dopaminskih D₂-receptora kliničari ga rado rabe u liječenju psihoze unutar Parkinsonove bolesti. Zbog sedacije koju uzrokuje na početku uzimanja rabi se u liječenju tvrdokorne nesаницe, anksioznih poremećaja i terapijski rezistentne unipolarne depresije. Ne uzrokuje povišenje razine prolaktina, te je također dobar za prjelazak s tipičnih antipsihotika koji su uzrokovali povišenje razine prolaktina. Zbog rijetkih seksualnih nuspojava pogodan je lijek za prelazak s drugih antipsihotika ako imaju izražene ove nuspojave koje bitno ometaju pacijentovu kvalitetu života, ili po upitu pacijenta (10). Kvetiapin je pogodan za kombiniranje s drugim lijekovima jer je većina njegovih interakcija bez kliničke značajnosti (11).

Također, kao i kod antidepresiva, valja pojačati nadzor nad depresivnim pacijentima koji imaju suicidalna razmišljanja. Nuspojave koje se mogu javiti prilikom liječenja kvetiapiinom jesu pospanost, ortostatska hipotenzija i smušenost, no na te se nuspojave brzo javi tolerancija (12). Nisu opažene ekstrapiramidne nuspojave. Može se pojaviti povećanje tjelesne mase. Preporučuje se povremeni okulistički pregled jer je u pasa opažena povećana pojavnost mreže.

Kvetiapin se zlorabi među ovisnicima o drogama pa o tome valja voditi računa (13). Postoji u obliku tableta.

Klozapin

Klozapin je sintetiziran 1959. godine, a u Europi se počeo rabiti za liječenje shizofrenije ranih sedamdesetih godina. Nema ekstrapiramidnih nuspojava pa je njegova uporaba izazvala oduševljenje među kliničarima. Međutim je 1975. godine nekoliko bolesnika u Finskoj umrlo od infaustnih infekcija zbog agranulocitoze uz klozapin zbog čega je bio povučen iz uporabe. Kasnije je klozapin pomnije proučen iz dva razloga: ustanovljeno je da je agranulocitoza reverzibilna nakon ukidanja lijeka i drugo, klozapin se pokazao učinkovitim u pacijenata oboljelih od shizofrenije koji nisu pokazivali terapijski odgovor na druge neuroleptike. U nekim su slučajevima poboljšanja u pogledu pozitivne i negativne simptomatike bila tako izražena da je takav učinak bio nazvan buđenjem. (14) Najpoznatija je klinička studija iz 1986. godine koja je među 318 pacijenata oboljelih od shizofrenije koji nisu pokazivali terapijski odgovor na ostale antipsihotike uz klozapin ustvrdila značajno poboljšanje kliničke slike uz pad vrijednosti bijele krvne slike u 1-2% pacijenata, dok kasnije studije govore o poboljšanju u gotovo 60% pacijenata, ali uz dugotrajniju terapiju klozapinom (15). Ima autora koji upozoravaju na to da je klozapin osobito učinkovit i u trećem tipu psihotične simptomatike, a to je dezorganizacija (16). Klozapin je stoga indiciran u liječenju terapijski rezistentne shizofrenije, u pacijenata koji uz to imaju ozbiljne ekstrapiramidne nuspojave, a smatra se da je najprikladniji u pacijenata s teškom tardivnom diskinezijom. Klozapin je lijek izbora u suicidalnih pacijenata oboljelih od shizofrenije. Najčešća je nuspojava sedacija, a često se opaža i hipersalivacija, osobito u početku liječenja.

Ziprasidon

Ziprasidon pokazuje snažan afinitet za dva dopaminska (D) receptora (D_2 i D_3), četiri serotoninska (5-HT) receptora ($5-HT_{2A}$, $5-HT_{2C}$, $5-HT_{1A}$ i $5-HT_{1D}$) i α_1 -adrenergične receptore (17). Zbog svoje antagonistične funkcije na $5-HT_{1D}$ i agonistične funkcije na $5-HT_{1A}$ -receptore, ziprasidon pokazuje umjerenu antidepresivnu i anksiolitičnu funkciju (18). Dodatno, on djeluje kao inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (norepinefrina). Ziprasidon antagonizira serotoninske $5-HT_{2A}$ i dopaminske D_2 -receptore (3) što mu daje profil i djelotvornost atipičnog antipsihotika, a gotovo da nema ekstrapiramidnih, antikolinergičnih, antiadrenergičnih niti antihistaminskih nuspojava. Izaziva povećanje tjelesne težine samo u pacijenata s niskim indeksom tjelesne mase (BMI <23), dok kod pacijenata s normalnim (BMI 23-27) ne mijenja tjelesnu težinu, a kod pretilih pacijenata (BMI >27) može čak dovesti i do njezina smanjenja (19). Učinkovit je protiv pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije. Ipak, ziprasidon u nekim slučajevima može izazvati produljenje QT-intervalu povezano s dozom. Ziprasidon je kontraindiciran u pacijenata s poznatom povijesti produljenja QT-intervalu te u pacijenata s nedavnim srčanim infarktom ili dekompenziranim zatajenjem srca (19).

Apsorpcija lijeka se značajno poboljšava kad se lijek uzima s hranom pa o tome valja voditi računa. Dozira se dvaput na dan.

Aripiprazol

Aripiprazol je parcijalni agonist dopaminskih D_2 -receptora i smatra se da svojim djelovanjem normalizira funkciju dopaminergičnih neurona. Učinkovit je u liječenju shizofrenije, a rabi se i u dodatnom liječenju agitiranosti i manije. Vrlo rijetko uzrokuje povećanje tjelesne mase pa je osobito pogodan u pacijenata koji tomu naginju. Dozira se jednom na dan (20).

Sertindol

Sertindol je atipični antipsihotik koji ima osobine serotonsko/dopaminskog antagonista. U prvo je vrijeme uporabe izazvao zabrinutost te ga je 1998. proizvođač dobrovoljno povukao iz uporabe zbog usporavanja električne srčane provodljivosti, međutim je 2001. od CPMP-a (Committee for Proprietary Medicinal Products) ponovo odobren za uporabu što je i EC (European Commission) potvrdila 2002. godine i smatra se indiciranim u pacijenata koji ne pokazuju terapijski odgovor na druge antipsihotike, a u kojih je moguć redoviti nadzor elektrokardiograma (21).

Odabir antipsihotika

Ostaje pitanje kako bi se kliničar odlučio za pojedini od nabrojanih antipsihotika. Oni se mogu primjenjivati kako je nabrojeno u monoterapiji, ali se često rabe u kombinaciji sa stabilizatorima raspoloženja, benzodijazepinima, hipnoticima te drugim lijekovima (npr. niskim dozama tipičnih antipsihotika).

Atipični antipsihotici su svakako postali lijekovi izbora pred tipičnim antipsihoticima.

Kao i kod svakog psihijatrijskog poremećaja, prvo valja uzeti u obzir suradljivost bolesnika. Zato se u situaciji kad je suradljivost slaba rabi ili depo-preparat, ili lako topljiva tableta ili solucija da bismo bili sigurni da je pacijent uzeo lijek. Također ćemo tada propisati lijek koji se uzima jednom, a ne dvaput ili triput na dan. Nastojat ćemo se držati monoterapije. Ako pacijent rado uzima lijekove, onda kliničar može propisati i lijek koji se uzima triput na dan.

Klozapin je standardna terapija za terapijski rezistentnu shizofreniju, ali i lijek prvog izbora za suicidalne oboljele od shizofrenije. Obavezno je nadzirati bijelu krvnu sliku (BKS) po propisanoj shemi. Važno je naglasiti da učinak klozapina na BKS nije ovisan o dozi te se može pojaviti bilo kada tijekom liječenja, iako je učestalost abnormalnosti BKS-a najveća u prvih osamnaest tjedana liječenja.

Jasno da ćemo pomno razmotriti kliničku sliku pacijenta: prevladavaju li pozitivni ili negativni simptomi, radi li se o prvoj ili ponovljenoj epizodi, kakvo mu je raspoloženje, je li pacijent suicidalan ili agresivan, je li jako uznemiren i u

pokretu, može li spavati, kakav mu je tek, kakvo je opće zdravstveno stanje, kako je pacijent reagirao na dosadašnju terapiju i koji je lijek uzimao. Kao i uvijek, terapiju ćemo nastaviti prilagoditi pacijentu kako tijekom akutnih faza bolesti tako i tijekom uglavnom potrebne terapije održavanja.

Kod jako izražene pozitivne (produktivne) simptomatike, ako je indicirano, dat ćemo atipični antipsihotik (prva epizoda, rizik od EPS-nuspojave); možemo dati u početku liječenja više doze lijeka s potentnom blokadom D2-receptora, na primjer 6 mg risperidona. Kako bismo izbjegli EPS i druge nuspojave jake D2-blokade, odmah nakon što se produktivna simptomatika izgubi, možemo sniziti dozu na dozu održavanja od 4 mg ili u nekim slučajevima dobre remisije i na 2 mg uz redovito kontroliranje pacijenata.

Također ćemo iskoristiti nuspojave lijeka da djelujemo na određene simptome: sedaciju koju uzrokuje antipsihotik, npr. olanzapin, iskoristit ćemo protiv agitacije ili nesanicе. Ako zapazimo da pacijent dobiva na tjelesnoj masi, a do tada nije imao teka, onda ćemo ostaviti pacijenta na toj terapiji, a nadzirat ćemo metaboličke rizike, kako prije početka liječenja tako i tijekom terapije održavanja. Metabolički rizici uz primjenu atipičnih antipsihotika (npr. inzulinska rezistencija, rizik od dijabetesa melitusa, povećanje tjelesne mase, hiperlipoproteinemija) moraju se uzeti u obzir kod svakog pacijenta pojedinačno. Važno je od početka pacijenta uputiti u način provođenja dijetetskih mjera. Čini se da se metabolički učinci atipičnih antipsihotika ostvaruju preko serotoninskih 5-HT_{2C}, muskarinskih M₃, histaminskih H₁ te još nepoznatih (X) receptora (6, 22). U svakom slučaju sve je jasnije da djelovanje antipsihotika na bilo koji od receptora ima terapijski učinak, ali može izazvati i nuspojave. Poznato je da ako lijek djeluje na dopaminske i serotoninske receptore, ima antipsihotični učinak, ali je manje poznato da postoji antipsihotični učinak ako lijek djeluje na adrenergične receptore, kao i da dolazi do smanjenja EPS-djelovanjem na muskarinske receptore (tablica 1) (23, 24).

Tablica 1. Terapijski učinak i nuspojave antipsihotika s obzirom na receptore

Receptori	Terapijski učinak	Nuspojave
dopaminski	antipsihotični	EPS
serotoninski	antipsihotični, manje EPS	metaboličke nuspojave
muskarinski	manje EPS	antikolinergične
histaminski	sedacija	pojačan tek
adrenergični	antipsihotični	ortostatska hipotenzija

Takozvane *off-label* indikacije su mnogobrojne: anoreksija, autizam, ovisnosti, kockanje, poremećaji ponašanja, psihodermatološki poremećaji, opsesivno-kompulzivni poremećaj, poremećaji ličnosti itd. (25). Potrebno je još studija koje će do kraja potkrijepiti učinkovitost atipičnih antipsihotika u tim indikacijama.

Zaključno se može kazati da su atipični antipsihotici donijeli značajan boljitak mnogim pacijentima i njihovim obiteljima i ljudima kojih ih okružuju u svakodnevnom životu. Osobito je kvaliteta života pacijenata podignuta na višu razinu. Također postoje značajna poboljšanja u kognitivnom funkcioniranju (26). Čini se da tu važnu ulogu imaju dopaminski D₄-receptori (27). U odabiru antipsihotika valja se voditi kako kliničkim studijama tako i kliničkim iskustvom. Tako je, npr., primijećena značajna razlika u ishodu studija u kojima su ispitivači i pacijenti znali koji se lijek rabi, od onih u kojima to nisu znali (28). Čini se da postoje manje razlike u učinkovitosti među pojedinim nabrojenim antipsihoticima, ali nedavna metaanaliza koja je pokazala značajnu razliku u učinkovitosti između pojedinih antipsihotika također ima nekih ograničenja i taj podatak treba uzeti *cum grano salis* (29).

Buduća istraživanja bolje će razjasniti mehanizam djelovanja lijekova, ali, čini se, i pridonijeti razjašnjenju patofiziologije psihijatrijskih poremećaja u kontinuumu od shizofrenije preko shizoafektivnog i bipolarnog poremećaja do depresije (30).

Literatura

- JULIEN RM. A primer of drug action. 8th ed. New York: W.H. Freeman and Company; 1998.
- SHILOH R, NUTT D, WEIZMAN A. Atlas of psychiatric pharmacotherapy. London: Martin Dunitz; 2000.
- STAHL SM. Describing an Atypical Antipsychotic: Receptor Binding and its Role in Pathophysiology. *J Clin Psychiatry* 2003; 5(Suppl 3): 9-13.
- KUČUKALIĆ A, PAŠIČEK SRKALOVIĆ A, OREMUŠ M, RUSTEMPAŠIĆ E. Influence of Risperidone and Other Serotonin-Dopamine Antagonists on Weight Gain. *MEDICUS* 2003; 12(2): 257-61.
- NIKAM SS, AWASTI AK. Evolution of schizophrenia drugs: a focus on dopaminergic system. *Curr Opin Investig Drugs* 2008; 9(1): 37-46.
- STAHL SM. Stahl's essential psychopharmacology. 3rd ed. New York: Cambridge University Press; 2008.
- BYERLY MJ, DEVANE CL. Pharmacokinetics of clozapine and risperidone. *J Clin Psychopharm* 1996; 16: 177-187.
- DAVIS JM, CHEN N, GLICK ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jun;60(6):553-64.
- PILOWSKY LS, BUSSATO GF, TAYLOR M i sur. Dopamine D2 receptor occupancy in vivo by de novo atypical antipsychotic olanzapine. *J Psychopharm* 1996; 124: 148-53.
- GOREN JL, LEVIN GM. Quetiapine, an atypical antipsychotic. *Pharmacotherapy* 1998 Nov-Dec;18(6):1183-94.
- GREEN B. Focus on quetiapine. *Curr Med Res Opin* 1999;15(3):145-51.
- SADOCK BJ, SADOCK VA, ur. Comprehensive textbook of psychiatry. Vol.II. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:2929-31.
- MURPHY D, i sur. Addictive potential of quetiapine. *Am J Psychiatry* 2008; 165(7):918.
- MARDER SR, AMES D, WIRSHING WC, VANPUTTEN T. Schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North America* 1993; 16: 568-70
- BREIER A, BUCHANAN RW, IRISH D, CARPENTER WT. Clozapine treatment of outpatients with schizophrenia: outcome and long-term response patterns. *Hospital and Community Psychiatry* 1993; 44: 1145-9.
- MELTZER HY. New drugs for the treatment of schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North America* 1993; 16: 365-85.
- JANICAK PG, DAVIS JM, PRESKORN SH, AYD FJ. Principles and Practice of Psychopharmacotherapy. 3rd ed. Philadelphia, Penn: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
- STIMMEL GL, GUTIERREZ MA, LEE V. Ziprasidone: an atypical antipsychotic drug for the treatment of schizophrenia. *Clin Ther.* 2002;24:21-37.
- PFIZER. GEDEON (ziprasidone HCl) Capsules. GEODON (ziprasidone mesylate) for Injection. LAB-0273-14.0 Revised August 2008 http://media.pfizer.com/files/products/uspi_geodon.pdf datum pristupa: 14.04.2009
- OTSUKA & BRISTOL-MYERS SQUIBB. Summary of Product Characteristics Abilify Tablets, Orodispersible Tablets, Oral Solution. Revised August 2008 [http://emc.medicines.org.uk/medicine/18494/SPC/Abilify+Tablets%2c+Orodispersible+Tablets%2c+Oral+Solution+\(Otsuka+%26+Bristol-Myers+Squibb\)/#ORIGINAL](http://emc.medicines.org.uk/medicine/18494/SPC/Abilify+Tablets%2c+Orodispersible+Tablets%2c+Oral+Solution+(Otsuka+%26+Bristol-Myers+Squibb)/#ORIGINAL) datum pristupa: 14.04.2009.
- LEWIS R, BAGNALL AM, LEITNER M. Sertindole for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20;(3):CD001715.
- NASRALLAH HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry*. 2008 Jan;13(1):27-35.
- BOLONNA AA, ARRANZ MJ, MUNRO J i sur. No influence of adrenergic receptor polymorphisms on schizophrenia and antipsychotic response. *Neurosci Lett.* 2000 Feb 11;280(1):65-8.
- RAEDLER TJ, BYMASTER FP, TANDON R, COPOLOV D, DEAN B. Towards a muscarinic hypothesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2007 Mar;12(3):232-46.
- FOUNTOULAKIS KN i sur. Off-label indications for atypical antipsychotics: a systematic review. *Ann Gen Hosp Psychiatry* 2004; 3:4.
- LEUCHT S i sur. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373:31-41.
- NEWMAN-TANCREDI A i sur. Agonist and antagonist properties of antipsychotics at human D4.receptors: G-protein activation and K⁺ channel modulation in transfected cells. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11(3):293-307.
- KEEFE RSE i sur. Effects of olanzapine, quetiapine and risperidone on neurocognitive function in early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1061-71.
- LEUCHT S i sur. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009; 166(2): 152-63.
- BISHARA D, TAYLOR D. Upcoming agents for the treatment of schizophrenia: mechanism of action, efficacy and tolerability. *Drugs* 2008; 68(16): 2269-92.

Adresa za dopisivanje / Corresponding Address

Mr. sc. Robert Varda, dr. med.

Poliklinika Neuron

10000 Zagreb, Šalata 12

e-mail: robert.varda@gmail.com

Primljeno / Received

1. 4. 2009.

April 1, 2009

Priljučeno / Accepted

9. 4. 2009.

April 9, 2009