

# Nuspojave antipsihotika

---

**Borić, Lada**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:227752>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-13**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Lada Borić**

# **Nuspojave antipsihotika**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2024.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Lada Borić**

# **Nuspojave antipsihotika**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za psihijatriju KB Dubrava pod vodstvom doc. dr. sc. Branke Aukst Margetić, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2024./2025.

## POPIS I OBJAŠNJENJA KRATICA

5-HT – serotonin

5-HT1a - 5-HT7 – tipovi serotonininskih receptora 5-HT1a do 5-HT7

AIMS – skala nevoljnih pokreta (eng. *Abnormal Involuntary Movements Scale*)

BARS – Barnesova skala za akatiziju (eng. *Barnes Akathisia Rating Scale*)

cAMP – ciklički adenzin monofosfat

D1-D5 – tipovi dopaminskih receptora D1 do D5

EEG – elektroencefalogram

EKG – elektrokardiogram

EPS – ekstrapiramidni simptomi

GABA – gama-aminomaslačna kiselina

GDS – globalna ljestvica distonije (eng. *Global Dystonia Scale*)

Gi – receptori spregnuti s G-proteinom, inhibitorni

Gs – receptori spregnuti s G-proteinom, stimulacijski

IDF – Međunarodna federacija za dijabetes (eng. *International Diabetes Federation*)

IP3 – inozitol trifosfat

LSD – dietilamid lizerginske kiseline (eng. *lysergic acid diethylamide*)

NICE – Nacionalni institut kliničke izvrsnosti (eng. *National Institute for Clinical Excellence*)

NMS – neuroleptički maligni sindrom

SŽS – središnji živčani sustav

TdP – Torsades de Pointes

VTA – ventralno tegmentalno područje (eng. *ventral tegmental area*)

## SADRŽAJ

1. SAŽETAK.....	
2. ABSTRACT .....	
3. UVOD .....	1
4. NEUROLOŠKE NUSPOJAVE .....	12
4.1. Neuroleptički maligni sindrom.....	12
4.2. Tardivna diskinezija .....	15
4.3. Parkinsonizam .....	16
4.4. Akutna distonija.....	17
4.5. Akatizija.....	18
5. ENDOKRINOLOŠKE NUSPOJAVE .....	19
5.1. Hiperprolaktinemija.....	19
5.2. Metabolički sindrom i pretilost.....	20
6. KARDIOLOŠKE NUSPOJAVE.....	25
6.1. Produljenje QT-intervalu .....	25
6.2. Ortostatska hipotenzija .....	29
7. HEMATOLOŠKE NUSPOJAVE .....	30
7.1. Agranulocitoza.....	30
8. GASTROINTESTINALNE NUSPOJAVE .....	31
9. KOŽNE NUSPOJAVE .....	32
10. ZAKLJUČAK .....	33
11. ZAHVALE .....	34
12. LITERATURA.....	35
13. ŽIVOTOPIS .....	41

## 1. SAŽETAK

### Nuspojave antipsihotika

Antipsihotici su lijekovi koji imaju važnu ulogu u liječenju različitih psihotičnih poremećaja, uključujući shizofreniju i bipolarni poremećaj. Iako su učinkoviti u suzbijanju i kontroli psihotičnih simptoma, njihova upotreba često je povezana s pojavom nuspojava koje mogu značajno utjecati na kvalitetu života pacijenata. Neke od najčešćih i najtežih nuspojava antipsihotika uključuju ekstrapiramidne simptome, metaboličke promjene, kardiovaskularne komplikacije te endokrine poremećaje. Ekstrapiramidni simptomi, koji spadaju u tipične nuspojave antipsihotika prve generacije, uključuju akutnu distoniju, akatiziju, parkinsonizam i tardivnu diskineziju, a uzrokuje ih disbalans dopamina u mozgu i mogu biti vrlo neugodni za pacijente, često zahtijevajući dodatnu terapiju za kontrolu. S druge strane, metaboličke promjene, kao što su hiperглиkemija, dislipidemija i pretilost, često su povezane s upotrebom antipsihotika druge generacije. Ove nuspojave značajno povećavaju rizik od razvoja dijabetesa tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti, što predstavlja problem u dugoročnom liječenju. Kardiovaskularne komplikacije, poput produljenja QT-intervalu, mogu povećati rizik od razvoja ozbiljnih aritmija, koje mogu biti životno ugrožavajuće. Zato je nužno pažljivo praćenje elektrokardiograma (EKG) kod pacijenata na antipsihoticima. Endokrini poremećaji, kao što je hiperprolaktinemija, mogu uzrokovati galaktoreju, amenoreju i seksualnu disfunkciju. Ove nuspojave su posebno važne za dugotrajne korisnike antipsihotika jer mogu narušiti reproduktivno zdravlje i smanjiti kvalitetu života. Iako su antipsihotici neophodni za liječenje psihotičnih poremećaja, njihova primjena zahtijeva pažljivo razmatranje rizika od mogućeg razvoja nuspojava. Iz tog razloga nužno je potreban individualizirani pristup liječenju za optimizaciju ishoda liječenja i očuvanje kvalitete života pacijenata.

Ključne riječi: ekstrapiramidni simptomi, metaboličke promjene, kardiovaskularne komplikacije, endokrini poremećaji

## 2. ABSTRACT

### Side effects of antipsychotics

Antipsychotics are drugs that are important in the treatment of various psychotic disorders, including schizophrenia and bipolar disorder. Although they are effective in suppressing and controlling psychotic symptoms, their use is often associated with the occurrence of side effects that can significantly affect the quality of life. Some of the most common and severe side effects of antipsychotics include extrapyramidal symptoms, metabolic changes, cardiovascular complications, and endocrine disorders. Extrapyramidal symptoms, which are typical side effects of the first-generation antipsychotics, include acute dystonia, akathisia, parkinsonism, and tardive dyskinesia, and are caused by a dopamine imbalance in the brain and can be very distressing for patients, often requiring additional therapy. On the other hand, metabolic changes, such as hyperglycemia, dyslipidemia and obesity, are often associated with the use of the second-generation antipsychotics. These side effects significantly increase the risk of developing type 2 diabetes and cardiovascular disease, which is a problem when it comes to long-term use of these drugs. Cardiovascular complications such as prolongation of the QT-interval can increase the risk of developing serious arrhythmias, which can be life-threatening. This is the reason why it is necessary to carefully monitor the electrocardiogram (ECG) in patients on antipsychotics. Endocrine disorders such as hyperprolactinemia, can cause galactorrhea, amenorrhea, and sexual dysfunction. These side effects are especially important for long-term users of antipsychotics because they can impair reproductive health and reduce the quality of life. Although antipsychotics are essential for the treatment of psychotic disorders, their use requires careful consideration of the risk of possible side effects. For this reason, an individualized approach to treatment is necessary to optimize treatment outcomes and preserve patients' quality of life.

Key words: extrapyramidal symptoms, metabolic changes, cardiovascular complications, endocrine disorder



### 3. UVOD

Prvi antipsihotici otkriveni su polovinom prošlog stoljeća čime su nastupile korjenite promjene u liječenju psihoza. Zahvaljujući njihovom otkriću i uvođenju u terapijski protokol došlo je do značajnog poboljšanja stanja, simptoma te kvalitete života oboljelih. Prije nego su ovi lijekovi otkriveni, metode liječenja bile su vrlo ograničene, a pacijenti su obično bili doživotno hospitalizirani. Uvođenjem antipsihotika u terapiju postignut je značajan pomak u nastojanju da se ostvari reintegracija ovih bolesnika u društvo. Čine skupinu lijekova koji se primjenjuju najčešće u svrhu liječenja psihotičnih simptoma shizofrenije, bipolarnog afektivnog poremećaja, psihotične depresije, psihoze povezane s demencijom te psihoze uzrokovane uzimanjem sredstava ovisnosti. Jedno od glavnih djelovanja ovih lijekova očituje se u tome što stabiliziraju i poboljšavaju raspoloženje te reduciraju anksioznost. Uvođenjem tipičnih antipsihotika, koji su bili prvi otkriveni, a među koje se ubrajaju klorpromazin, haloperidol, flufenazin i tioridazin, nastupila je povijesna prekretnica u liječenju simptoma shizofrenije. Problem njihovog djelovanja koji je relativno brzo izbio na vidjelo već na samom početku bio je u tome što su uzrokovali značajne i teške neurološke nuspojave te je njihova primjena time bila limitirana, a to je ujedno i negativno utjecalo na prognozu liječenja i doprinosilo stigmi. Daljim razvojem novih znanstvenih hipoteza nastanka shizofrenije te potrebom za smanjenjem navedenih nuspojava razvija se druga generacija lijekova, prije svega klopazina, a potom i tzv. treće generacije, koji su kasnije dobili naziv „atipični“, poput olanzapina i risperidona, te potom i kvetiapina, aripiprazola, amisulprida, brexpiprazola te kariparazina. S obzirom na to da su u usporedbi s prvom generacijom uistinu i pokazali značajan napredak po pitanju razvoja neuroloških nuspojava, kao i širi spektar djelovanja na druge simptome, vrlo brzo su istisnuli prvu generaciju antipsihotika te

došli u prvi plan izbora za liječenje psihoze – iako se pojava nuspojava niti kod njihove primjene nije u potpunosti izbjegla.

Prvi antipsihotik, klorpromazin, otkriven je ranih 50-ih godina 20. stoljeća te je predstavljao revoluciju u načinu liječenja psihoza. Njegova primjena pokazala se vrlo uspješnom u smanjenju psihotičnih simptoma. Međutim, vrlo brzo nakon toga na vidjelo su izbile ekstrapiramidne nuspojave, već 1954. godine, kada je zabilježen prvi slučaj parkinsonizma uzrokovanog antipsihotikom (Cunningham Owens i sur., 2018). Daljnjim pojavljivanjem drugih neuroloških nuspojava poput akatizije, tardivne diskinezije, akutne distonije te neuroleptičkog malignog sindroma njegova primjena ozbiljno je dovedena u pitanje. Vrlo brzo poslije klorpromazina uslijedilo je otkriće i primjena drugih lijekova koji se danas ubrajaju u istu skupinu, kao što su haloperidol, tioridazin te flufenazin. Tako je otkrivena prva generacija ovih lijekova.

Sredinom 60-ih godina 20. stoljeća nastupila je revolucija otkrićem klozapina koji je bio prvi otkriveni atipični antipsihotik i time postao predstavnik te nove skupine. Njegovo otkriće uslijedilo je relativno slučajno dok se tragalo za novim antidepresivom. Unatoč tome što je pokazao loše djelovanje kao antidepresiv, bio je značajno bolji po pitanju djelovanja na psihotične simptome, a u usporedbi s klorpromazinom imao je bolji i povoljniji profil nuspojava, čime je djelomično bio ostvaren cilj. Međutim, unatoč željenom izostanku neuroloških nuspojava, pojavio se novi problem primjene klozapina u vidu razvoja agranulocitoze. Klozapin je stoga u SAD-u i dijelu europskih zemalja povučen iz uporabe, a na tržište je vraćen tek kada je dokazano da je značajno učinkovitiji u liječenju terapijski rezistentne shizofrenije (Divac i sur., 2014), uz program redovitog praćenja razine leukocita u pacijenata koji ga primaju, kao mjera opreza. Nakon otkrića klozapina uslijedilo je otkriće i drugih atipičnih antipsihotika koji su nazvani atipičnima upravo po tome što nisu uzrokovali klasične nuspojave poput tipičnih. Njihova primjena dobila je puni zamah u razdoblju između 1993. i 2006. godine (Cunningham Owens i sur., 2018).

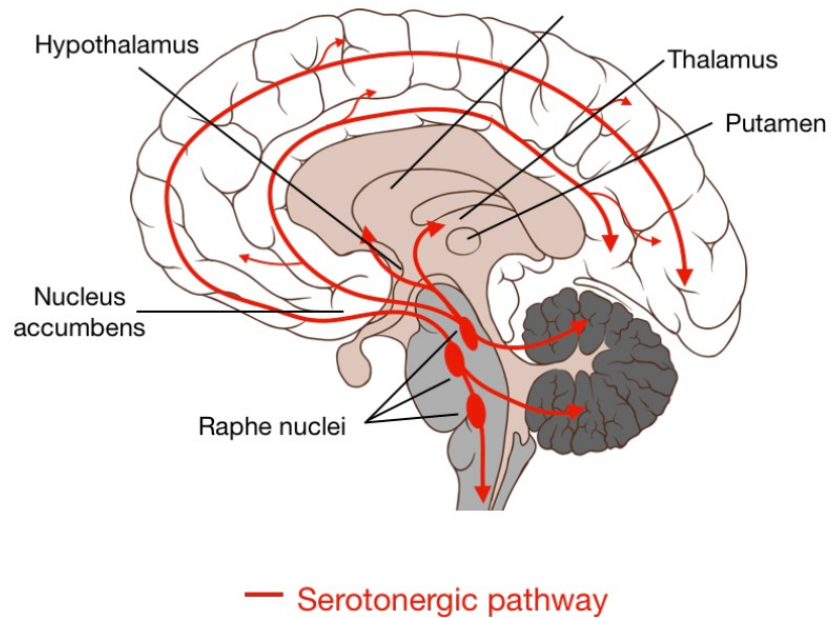
Indikacije za propisivanje antipsihotika uglavnom su psihijatrijske i odnose se na psihotične simptome koji se mogu javiti u okviru više različitih psihijatrijskih poremećaja u kojima postoji psihotičnost, tj. nemogućnost razlikovanja stvarnog od nestvarnog te prisutnost sumanutosti i halucinacije. Glavna indikacije je shizofrenija, a među druge učestale ubrajaju se još i shizoa-fektivni poremećaj, manična faza bipolarnog afektivnog poremećaja, psihotična depresija, farmakorezistentna depresija, agitacija, tikovi u sklopu Touretteovog sindroma te psihotični simptomi u pacijenata s demencijom kao i u liječenju delirija. U slučaju katatone shizofrenije pokazalo se da antipsihotici ne postižu ni približno dovoljno dobar učinak, dok se za afektivne poremećaje nerijetko primjenjuju kao dodatak osnovnoj terapiji te se tada propisuju u značajno manjim dozama nego kada se propisuju za liječenje shizofrenije. Kada je u pitanju liječenje manične faze bipolarnog afektivnog poremećaja, mogu se primjenjivati samostalno na temelju činjenice da su se pokazali učinkovitijima nego za liječenje depresivne faze ovog poremećaja i imaju funkciju stabilizatora raspoloženja. Isto tako se zbog sposobnosti stabilizacije raspoloženja koriste i u terapiji održavanja u razdoblju remisije bipolarnog poremećaja (Gardner i sur., 2005). Od nepsihijatrijskih indikacija bitno je spomenuti povraćanje, pruritus i postoperativnu sedaciju kao stanja u kojima primjena antipsihotika može biti korisna. Posebno je naglašen njihov antiemetički učinak (Katzung, 2018).

Shizofrenija kao glavna indikacija za primjenu antipsihotika predstavlja skupinu kognitivnih, emocionalnih i bihevioralnih poremećaja nedovoljno poznate etiologije. Kliničku sliku shizofrenije čini nekoliko glavnih skupina simptoma koji doduše nisu patognomonični za ovu bolest, već se pojavljuju i u sklopu ostalih psihijatrijskih, pa čak i tjelesnih poremećaja, te ih je potrebno sagledati u cjelini da bi se mogla ispravno postaviti dijagnoza. Prisutni su formalni i sadržajni poremećaji mišljenja, obmane osjetila, promjene afekta, promijenjen osjećaj selfa, poremećaj voljnih funkcija, poremećaj motoričkih funkcija, narušeno je kognitivno funkcioniranje i socijalno ponašanje. Kod oboljelih može biti prisutan formalni poremećaj mišljenja u smislu

disocijacije mišljenja ili blokova misli. Mišljenje u shizofreniji može biti i sadržajno poremećeno te obuhvaća sumanute ideje. Poremećen je i razvoj apstraktnog mišljenja. Također se pojavljuju sumanutosti i kriva uvjerenja i ideje koje se ovisno o tipu bolesti razlikuju u svojim sadržajima. Isto tako nastaju promjene osjetilnih doživljaja i afekta, koje mogu ići do ekstrema. Često nastaju prevelike preokupacije određenim sadržajem koje postaju predmetom fiksacije. Poremećaji voljnih funkcija mogu se manifestirati, između ostalog, u obliku agitacije ili pak katatonog stupora (Mueser i sur., 2011). Česta je podjela simptoma na pozitivne i negativne, tj. one koji su dodani normalnom funkcioniranju (pozitivni) te one koji predstavljaju gubitak normalnog funkcioniranja. U pozitivne se ubrajaju halucinacije i sumanutosti, a u negativne abulija, apatija, anhedonija i zaravnjeni afekt (Owen i sur., 2016). S obzirom na tu široku lepezu simptoma, postoje i različiti tipovi bolesti. S obzirom na činjenicu da postoje različiti podtipovi shizofrenije kao bolesti, s nekada i značajnim varijacijama u kliničkoj slici, nužno je i ukratko objasniti epidemiologiju i teorije o etiologiji same bolesti u svrhu boljeg razumijevanja ovog stanja, a time i njegovog liječenja.

Istraživanja su pokazala da se radi o bolesti u čijem razvoju značajnu ulogu igra genetsko nasljeđe. Dosadašnjim istraživanjima ustanovljeno je da se pojavnost shizofrenije u općoj populaciji kreće oko 1 %. Najčešći dobni raspon pojavljivanja obično je tijekom kasne adolescencije i rane odrasle dobi, podjednako u oba spola, s tom razlikom da muškarci oboljevaju dok su mlađi, dok se kod žena obično pojavljuje nešto kasnije (Velligan i sur., 2023). Uloga genetike u razvoju bolesti je značajna utoliko što je rizik pojavljivanja nešto veći ako je obiteljska anamneza pozitivna. Od okolišnih čimbenika, razvoju bolesti doprinose još i prenatalni stres, infekcije te izloženost traumama tijekom ranog djetinjstva (Owen i sur., 2016). Postoji više neurotransmitskih teorija kojima se nastoji objasniti patogeneza shizofrenije. Na modelima shizofrenije pokušava se razvijati lijekove za liječenje simptoma bolesti.

Prva neurotransmitska teorija je serotonergička teorija, a na slici ispod prikazani su glavni serotoninski putevi važni za njezino razumijevanje.



Slika 1. Serotoninski putevi (Preuzeto iz Nummenmaa i sur., 2023)

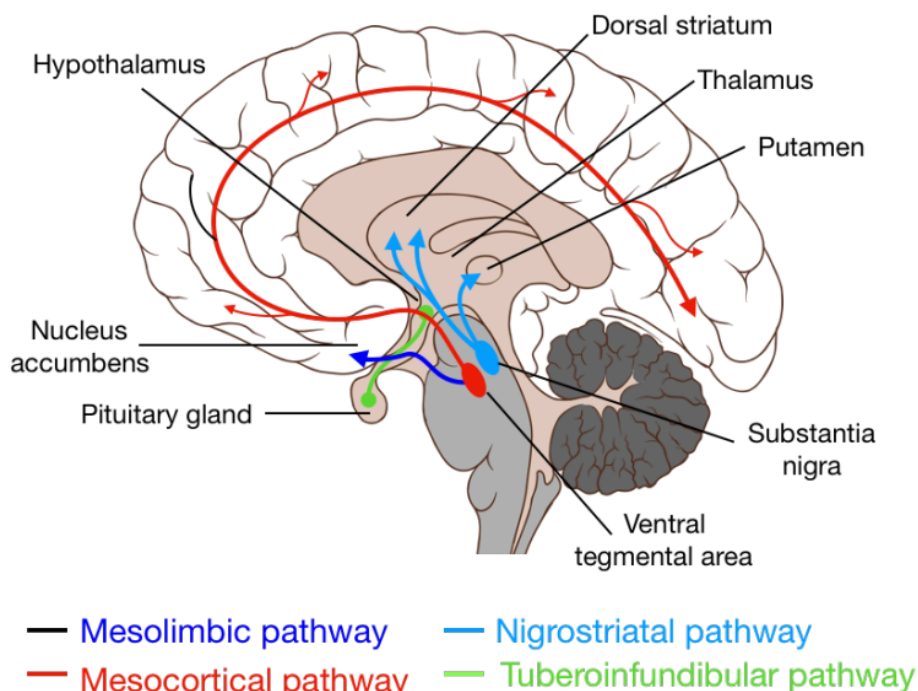
Receptor	Lokalizacija	Mehanizam djelovanja	Funkcija
5-HT1a	<i>Raphe nuclei</i> <i>Hippocampus</i>	Gi, ↓cAMP	Regulacija spavanja i unosa hrane Anksioznost
5-HT1b	<i>Substantia nigra</i> <i>Globus pallidus</i> <i>Bazalni gangliji</i>	Gi, ↓cAMP	Bihevioralne promjene
5-HT1d		Gi, ↓cAMP	Vazokonstrikcija
5-HT1e	<i>Cortex</i> <i>hippocampus</i>	Gi, ↓cAMP	Pamćenje
5-HT1f	<i>Globus pallidus</i> <i>Putamen</i>	Gi, ↓cAMP	Vazokonstrikcija Anksioznost
5-HT2c	<i>Hippocampus</i> <i>Substantia nigra</i>	Gq, ↑IP3	Anksioznost
5-HT3	<i>Area postrema</i> <i>Enterički živčani sustav</i>	Na/K kanali	Povraćanje
5-HT5a,b	SŽS	Gi, ↓cAMP	Motorika Spavanje
5-HT6	SŽS	Gs, ↑cAMP	Kognicija Učenje
5-HT7	SŽS	Gs, ↑cAMP	Raspoloženje Pamćenje Spavanje

Tablica 1. Serotoninski receptori (preuzeto i prilagođeno iz Ozdemir i sur., 2017)

Serotonergička teorija razvijena je nakon otkrića i identifikacije više podtipova serotoninskih (5-HT) receptora u živčanom sustavu te činjenice da stimulacija tih receptora stvara halucinogene učinke slične onima kakvi su detektirani kao posljedica konzumiranja spojeva kao što je LSD (dietilamid lizerginske kiseline) (Mueser i sur., 2011). U skladu s tim, suprotni učinci nastaju inhibicijom serotoninskih receptora, ovisno o vrsti receptora koja je inhibirana. Neki od tih učinaka uključuju promjene raspoloženja u smjeru pojave ili smanjenja anksioznosti i depresije (ovisno o tipu receptora), promjene motiliteta crijeva (rezultira nastankom proljeva ili pak konstipacije), promjene regulacije krvnog tlaka i srčanog ritma, promjene apetita, spavanja te promjena osjeta boli. Atipični antipsihotici na 5-HT2a receptore djeluju kao inverzni agonisti koji inhibiraju konstitutivnu aktivnost ovih receptora, modulirajući na taj način otpuštanje serotonina i drugih neurotransmitora u mozgu (Katzung, 2018).

Druga od razvijenih teorija je dopaminergička teorija koja, unatoč činjenici da ne pruža zadovoljavajuće niti potpuno objašnjenje razvoja shizofrenije, i dalje ima svoju važnost s obzirom

na to da je aktivnost dopaminergičkog sustava pojačana u psihozi. Postoje različiti dokazi koji idu u prilog ovoj teoriji. Prvenstveno je dokazano da antipsihotici, među kojima značajno haloperidol, sulprid i risperidon, svoj terapijski učinak ostvaruju inhibitornim djelovanjem na dopaminske (D2) receptore kojih se najviše nalazi u mezolimbičkom i mezokortikalnom putu u mozgu, prikazanima na slici niže (Yang i sur., 2017). Isto tako dokazano je i suprotno – stimulacijom dopaminskih receptora (npr. primjenom lijekova kao što je levodopa) psihoza se pojačava ili čak može biti inducirana de novo. Također se i postmortalnim analizama mozгова oboljelih od shizofrenije dokazala značajno povećana gustoća dopaminskih receptora u tim dijelovima mozga, a istraživanja koja su provedena in vivo pomoću *neuroimaging* metoda pokazala su da je izlučivanje dopamina u mozgu pojačano kod shizofrenije. S druge strane, problem ove teorije je u tome što je kod oboljelih ustanovljeno da u nekim regijama njihova mozga, suprotno očekivanom, aktivnost dopamina nije bila pojačana, već smanjena (Katzung, 2018).



Slika 2. Glavni dopaminski putevi (Preuzeto iz Nummenmaa i sur. 2023)

Dopaminergički sustav dijeli se u nekoliko puteva. Prva dva su mezolimbični i mezokortikalni put koji su najviše povezani s razvojem psihoze. Oba polaze od aksona neurona čija su tijela smještena u ventralnom tegmentumu, a koji se projiciraju prema limbičkom sustavu i neokorteksu. Dokazi ukazuju da je aktivnost mezolimbičnog sustava u shizofreniji kao i u drugim psihotičnim stanjima povećana te da je u mezokortikalnom putu aktivnost u shizofreniji snižena. Treći je nigrostrijatalni put, kojeg čine neuroni koji se projiciraju iz supstancije nigre prema dorzalnemu strijatumu. Budući da se radi o neuronskom putu koji je glavni i odgovorni za voljnu motoriku i koordinaciju, njegovom blokadom dolazi do pojave i razvoja ekstrapiramidnih simptoma, o kojima će kasnije biti nešto više riječi. Četvrti važan dopaminski put je tuberoinfundibularni put, koji se projicira iz arkuatne jezgre prema hipofiznoj portalnoj cirkulaciji. Dopaminergički neuroni ovog puta svojom aktivnošću inhibiraju lučenje prolaktina iz hipofize. Blokadom njihove aktivnosti, tj. smanjenjem lučenja dopamina, nastupa disinhibicija laktotrofnih stanica adenohipofize čime se razvija stanje hiperprolaktinemije, jedne od značajnih nuspojava antipsihotika. Preostala dva dopaminergička puta su medulo-periventrikularni put, za koji se pretpostavlja da je važan za regulaciju uzimanja hrane, te incertohipotalamički put (Katzung, 2018). Inhibitorno djelovanje koje antipsihotici ostvaruju na dopaminski sustav čini ih antagonistima dopaminskih receptora, kojih je do sada identificirano nekoliko vrsta, koje su navedene niže u tablici, te su podijeljeni u dvije porodice. Tipični antipsihotici uglavnom inhibiraju D2 receptore te je jačina afiniteta ovih lijekova prema toj vrsti receptora u korelaciji s kliničkim učinkom koji ostvaruju. Trenutno je poznato da kliničku relevantnost ima jedino djelovanje lijekova na ove receptore u usporedbi s djelovanjem na ostale podtipove dopaminskih receptora (Howes i sur., 2015).



Receptor	Lokalizacija	Mehanizam djelovanja	Funkcija
D1	<i>Bulbus olfactorius</i> <i>Nucleus accumbens</i> <i>Striatum</i> <i>Amygdala</i> <i>Hippocampus</i> <i>Cortex frontalis</i> <i>Substantia nigra</i> <i>Hypothalamus</i>	Gs, ↑cAMP	Pažnja Učenje Kretanje Spavanje Kontrola impulsa Regulacija bubrežne funkcije Pamćenje
D2	<i>VTA</i> <i>Bulbus olfactorius</i> <i>Striatum</i> <i>Cortex cerebri</i>	Gi, ↑cAMP	Reprodukcija Kretanje Spavanje Pažnja
D3	<i>Cortex</i> <i>Striatum</i>		Kretanje Regulacija unosa hrane Kontrola impulsa Kognicija
D4	<i>Hypothalamus</i> <i>Amygdala</i> <i>Cortex frontalis</i> <i>Nucleus accumbens</i>		Pažnja Kontrola impulsa Reproduktivno ponašanje
D5	<i>Hypothalamus</i> <i>Substantia nigra</i> <i>Cortex</i>	Gs, ↑cAMP	Motorika Kognicija Odlučivanje Izlučivanje renina

Tablica 2. Dopaminski receptori (preuzeto i prilagođeno iz Raza i sur., 2020)

Treća važna neurotransmitska teorija je glutamatna teorija, prema kojoj inhibicijom glutamatnih receptora u mozgu može doći do razvoja simptoma shizofrenije kod zdravih ljudi, odnosno egzacerbacije bolesti ukoliko je ista već prethodno dijagnosticirana. Djelovanje glutamata sastoji se u stimulaciji lučenja GABA inhibitornog neurotransmitora, te u skladu s tom činjenicom, ako dođe do smanjenja njegovog lučenja, rezultat toga je pojačano izlučivanje dopamina (Howes i sur., 2015).

U skladu s navedenim, nijedna od ovih glavnih teorija ne pruža potpuno niti zadovoljavajuće objašnjenje patogeneze bolesti, ali se zato istraživanje antipsihotika usmjerilo prema drugim ciljevima – njihovom djelovanju na više neurotransmitskih sustava, s obzirom na

isprepletenost njihove aktivnosti, te činjenice da svaki od njih ima svoju ulogu u razvoju simptoma bolesti.

Osim neurotransitorskih teorija postoje još i neurorazvojne teorije koje objašnjavaju nastanak shizofrenije kao posljedicu grešaka u tijeku intrauterinog razvoja mozga te kasnijih promjena koje ometaju normalan razvoj i sazrijevanje sinapsi u mozgu tijekom puberteta. Također postoje još i neuroupalne teorije, prema kojima će rizik za razvoj bolesti biti veći u slučaju prebolijevanja virusnih infekcija majki u trudnoći te pojavi autoimunih bolesti, a koje imaju svoju podlogu u nalazima povećanih koncentracija proupalnih citokina u krvi i likvoru oboljelih. Radi se, naime, o niskoupalnim procesima koji bazalno mijenjaju razine sekrecije neurotransmitora. Međutim, nijedna od navedenih teorija ne pruža zadovoljavajuće niti potpuno objašnjenje nastanka shizofrenije (Rantala i sur., 2022).

Uvođenje psihofarmaka u terapiju ovisi o fazi bolesti, tj. trenutnim simptomima, te profilu nuspojava lijeka i njegovom mogućem putu primjene te je, s obzirom na moguće nuspojave, obavezno napraviti obradu prije njihove primjene. Potrebno je obaviti klinički pregled s posebnim naglaskom na neurološki status i EKG te napraviti potrebne laboratorijske pretrage krvi i urina da bi se utvrdilo stanje glikemije, bubrežne i jetrene funkcije te hormonski status. S obzirom na težinu kliničke slike može biti potrebna hospitalizacija. Antipsihotici se mogu aplicirati intramuskularno u slučaju jake agitacije bolesnika, iako je u većini slučajeva put primjene terapije oralni. Izuzetno su učinkoviti za tretiranje pozitivnih simptoma. Ako se radi o pojavi prve psihotične epizode, potrebno je u terapiju uvesti jedan od atipičnih antipsihotika i promijeniti ga ukoliko izostane terapijski odgovor. U težim slučajevima, kada se radi o farmakorezistentnom obliku bolesti, ili ukoliko su pak prisutni agresija i/ili suicidalne tendencije kod bolesnika, lijek izbora je klopazin. Ako je suradljivost pacijenta u liječenju inkonzistentna, postoji mogućnost primjene antipsihotika u obliku depo-injekcija kako bi se održala adekvatna razina lijeka u organizmu tijekom nekoliko tjedana koliko traje vremenski razmak od primjene pojedine doze.

Ovakvim protokolom liječenja oporavak se postiže u otprilike 60 % oboljelih (Katzung, 2018). Nuspojave antipsihotika mogu se pojaviti vrlo brzo nakon njihove primjene pa je stoga imperativ redovito pratiti i kontrolirati stanje oboljelog kako bi se moglo na vrijeme intervenirati i korigirati ih ukoliko se razviju. Nuspojave koje se razvijaju primjenom antipsihotika obuhvaćaju ekstrapiramidne poremećaje motorike i druge neurološke učinke, kardiovaskularne, endokrinološke, metaboličke, hematološke i druge poremećaje.

## 4. NEUROLOŠKE NUSPOJAVE

Neurološke nuspojave najčešće se pojavljuju u obliku ekstrapiramidnih poremećaja (EPS) motorike i obuhvaćaju stanja kao što su neuroleptički maligni sindrom, tardivna diskinezija, parkinsonizam, akutna distonija i akatizija, te su poznati štetni učinci koji nastaju zbog uporabe tipičnih antipsihotika. Njihovo pojavljivanje poslužilo je kao poticaj za pronalaskom alternative istima, a u svrhu eliminacije tih nuspojava te je time bio uvjetovan razvoj druge generacije lijekova. Iako su se po tom pitanju atipični antipsihotici pokazali kao značajno bolje rješenje, problem pojavljivanja ekstrapiramidnih poremećaja i dalje nije bio u potpunosti izbjegnuto (Divac i sur., 2014.). Tako npr. incidencija pojave akatizije kao jednog od ekstrapiramidnih poremećaja iznosi i do 25 % kod primjene tipičnih antipsihotika. Primjenom atipičnih antipsihotika pojavnost je smanjena na 7 %. Vjerojatnost razvoja EPS-a zbog primjene atipičnih antipsihotika i dalje je prisutna i ovisi o više čimbenika, poput dobi, spola i konkomitantnih stanja bolesnika, anamneze bolesti, prijašnjeg liječenja bolesti te izboru samog antipsihotika, njegovoj dozi i duljini primjene te mogućim interakcijama s drugim lijekovima ako su dio terapije.

### 4.1. Neuroleptički maligni sindrom

Neuroleptički maligni sindrom (NMS) stanje je koje se pojavljuje rijetko ali može biti potencijalno životno ugrožavajuće. Pojavljuje se kao idiosinkratska reakcija na primjenu antipsihotika te se pojavljivanje dovodi u korelaciju s primjenom visokih doza visokopotentnih antipsihotika prve generacije, međutim, pokazalo se da se ne radi o nuspojavi tipičnoj za njih, već se može javiti i prilikom primjene atipičnih antipsihotika. Iako je incidencija pojave neuroleptičkog malignog sindroma u početku bila procijenjena na čak 3 % u pacijenata liječenih antipsihoticima, noviji podaci prikupljeni istraživanjima upućivali su da se ipak radi o rijetkom stanju s incidencijom pojavljivanja od 0,01 % – 0,02 % (Sarkar i sur., 2017). Pokazalo se da neuroleptički

maligni sindrom zahvaća oba spola i sve dobne skupine, predominantno pogađajući mlade muškarce (Ware i sur., 2018). Kao rani znak pojave smatraju se promjene u mentalnom statusu u vidu delirija i promjena stanja svijesti koje variraju u svojoj težini od stupora do kome. Pacijenti se mogu doimati budnima i pri svijesti, ali nisu kontaktibilni te se pojavljuje katatoni stupor. Neuroleptički maligni sindrom najčešće se prezentira simptomima mišićne rigidnosti, hipertermijom, autonomnom nestabilnošću u vidu oscilacija i poremećaja vrijednosti krvnog tlaka, tahikardija, tahipneja i prekomjernog znojenja te delirija. Manje učestala, ali ipak moguća slika još uključuje i pojavu zatajenja bubrega, srčanih aritmija, konvulzija te u konačnici komatoznog stanja. Mogu se također javiti i tremor i disfagija. Patofiziološki se pojava ovih simptoma objašnjava prevelikom osjetljivošću na blokadu D2 receptora u hipotalamusu. S obzirom na to da atipični antipsihotici generalno imaju niži afinitet prema D2 receptorima, a istodobno veliki prema serotoninским 5-HT<sub>2a</sub> receptorima, taj visoki omjer zauzeća serotoninских naspram dopaminskih receptora smatra se glavnim razlogom smanjene učestalosti pojave neuroleptičkog malignog sindroma pri primjeni atipičnih antipsihotika (Ware i sur., 2018). Za postavljanje dijagnoze potrebno je isključiti ostale moguće neuropsihijatrijske, sistemske te farmakološki uzrokovane hipermetaboličke poremećaje koji uključuju stanja poput infekcija središnjeg živčanog sustava (akutni virusni encefalitis, tetanus i druge bakterijske, gljivične i parazitske infekcije) te lezije mozga uzrokovane tumorom, apscesom, infarktom ili traumom u tom području. Od ostalih stanja koja diferencijalno-dijagnostički dolaze u obzir treba spomenuti još i endokrinopatije poput feokromocitoma, tireotoksikoze, sistemskog eritematoznog lupusa te bolesti vezivnog tkiva, otrovanja, malignu hipertermiju, sindrom sustežanja od alkohola. U laboratorijskim nalazima vidljiv je porast vrijednosti kreatin fosfokinaze, leukocitoza te niske razine serumskog željeza, iako te vrijednosti nisu specifične niti patognomonične za neuroleptički maligni sindrom. Naime, moguća je pojava leukocitoze sa ili bez pomaka ulijevo, a također je u otprilike 75 % slučajeva prisutna hipoksija ili metabolička acidoza, a u 67 % slučajeva nađena

je i mioglobinurija. U slučaju malignog neuroleptičkog sindroma, analiza likvora i *neuroimaging* metode ne pokazuju značajna odstupanja, a u elektroencefalogramu (EEG) vidljivo je generalizirano usporenje tek u 54 % oboljelih. Od drugih nalaza, koji nisu toliko pouzdani, mogu se naći još i hiponatrijemija ili hipernatrijemija, dehidracija, povišeni serumski kateholamini te koagulopatije (Strawn i sur., 2007). Tretman neuroleptičkog malignog sindroma trebao bi biti usmjeren na ukidanje antipsihotika i primjenu agresivnih suportivnih mjera koje obuhvaćaju obilnu volumnu nadoknadu radi korekcije dehidracije, a nužno je i monitorirati te, prema potrebi, korigirati vrijednosti elektrolita i dati alkaloidne kako bi se izbjeglo zatajivanje bubrežne funkcije. Ukoliko je pacijent febrilan, obavezno je hlađenje. Zbog opasnosti od kardiorespiratornih i bubrežnih komplikacija te mogućih koagulopatija, opsežan monitoring se nužno mora provoditi da bi se moglo pravodobno intervenirati u slučaju potrebe (Margetic i Aukst Margetic, 2010). Od lijekova mogu se dati benzodiazepini koji su se pokazali učinkovitim u liječenju blažih slika malignog neuroleptičkog sindroma. Svojim djelovanjem smanjuju mišićnu rigidnost i febrilitet u roku 24-48h te pozitivno djeluju na katatone simptome. Također se mogu dati i agonisti dopamina poput bromokriptina ili amantadina koji svojim djelovanjem na dopaminske receptore mogu doprinijeti smanjenju stope smrtnosti od NMS-a i do 50 %. Preporučena početna doza amantadina je 200-400 mg dnevno u više doza primijenjenih peroralnim putem ili kroz nazogastričnu sondu. S bromokriptinom se tipično kreće dozom od 2,5 mg do 3 puta dnevno koja se postupno titrira do 45 mg maksimalne dnevne doze ukoliko za to postoji potreba. S obzirom na potencijal bromokriptina da uzrokuje pogoršanje psihoze, hipotenziju i povraćanje, nužan je izniman oprez pri njegovoj primjeni. Nadalje, može se dati miorelaksans dantrolen, koji je lijek izbora u stanjima maligne hipertermije i mišićne rigidnosti. Pri njegovoj primjeni potrebno je paziti da se ne daje zajedno s blokatorima Ca-kanala jer njihova kombinacija može dovesti do zatajenja kardiovaskularnog sustava. Dantrolen se uobičajeno daje u dozi 1-2,5 mg/kg tjelesne mase intravenskim putem u razmacima svakih 6h. Sam po sebi može

uzrokovati nuspojave u rasponu od respiratornih komplikacija do zatajenja jetre (Ware i sur., 2018). Nakon smirenja simptoma potrebno je ponovno uvesti antipsihotik u terapiju, a tada treba pažljivo odabrati onaj koji ima najmanju šansu za ponovnu egzacerbaciju NMS-a. Obično se uvode kvetiapin ili klozapin.

#### 4.2. Tardivna diskinezija

Tardivna diskinezija je nuspojava koja se manifestira u obliku nevoljnih atetoidnih pokreta mišića jezika, lica, vrata i ekstremiteta, obično najmanje 3-6 mjeseci od početka terapije kod mlađih odraslih osoba, odnosno 1 mjesec kod starijih odraslih osoba. Obično je u pitanju ireverzibilna pojava koja je dobro poznata nuspojava tipičnih antipsihotika. Stopa pojavnosti tardivne diskinezije na godišnjoj razini iznosi 5 % za populaciju mlađih odraslih, dok je za starije odrasle i do 6 puta veća. Točan mehanizam razvoja tardivne diskinezije kao nuspojave nije u potpunosti jasan. Ono što je prepoznato kao rizični čimbenik koji doprinosi razvoju tardivne diskinezije svakako uključuje upotrebu tipičnih antipsihotika, stariju životnu dob, trajanje liječenja, već od ranije postojeći ekstrapiramidni simptomi, paralelna primjena antikolinergika te ovisnosti. I ovo je slučaj kada se upotreba atipičnih antipsihotika pokazala učinkovitijom u odnosu na tipične, što se i dokazalo provedenim istraživanjima (Aukst Margetic i Margetic, 2008). Međutim, iako jesu uspješniji po pitanju smanjenja incidencije tardivne diskinezije, provedena istraživanja pokazala su također i da je prevalencija tardivne diskinezije pri upotrebi atipičnih antipsihotika i dalje prilično visoka te iznosi 20,7 %, u usporedbi s 30 % kod tipičnih, što i dalje predstavlja rizik (Carbon i sur., 2017). S obzirom na činjenicu da ne postoji učinkoviti način liječenja tardivne diskinezije, ključno je fokusirati se na prevenciju pojave iste. Rizik pojavljivanja može se umanjiti uvođenjem antipsihotika u terapiju samo onda kada postoji apsolutna indikacija za to, uz izbjegavanje primjene tipičnih antipsihotika. Također, prije početka terapije poželjno je napraviti procjenu motoričke funkcije korištenjem Skale nevoljnih pokreta

(*Abnormal Involuntary Movements Scale, AIMS*) (Chakrabarty i sur., 2023). AIMS se koristi za procjenu težine diskinezija, sa specifičnim fokusom na orofacijalne pokrete, a također i pokrete ekstremiteta i trupa, obuhvaća ujedno i procjenu bolesnikova uvida, te se u značajnom opsegu koristi za procjenu učinka antipsihotika u kliničkim istraživanjima. S obzirom na to da je jednostavno dizajnirana i kratkog trajanja izvedbe procjene, predstavlja dobar alat za rutinsku primjenu u kliničkoj evaluaciji bolesnika za potrebe uvođenja antipsihotika u terapiju. Ukoliko dođe do razvoja simptoma tardivne diskinezije, potrebno je razmotriti promjenu terapije na način da se prebaci na neki od atipičnih antipsihotika (ukoliko je posljedica primjene tipičnog), npr. na klozapin. Obično nakon promjene terapije nastupa i poboljšanje simptoma. Ostale mogućnosti koje su na raspolaganju za tretiranje klinički manifestne tardivne diskinezije uključuju primjenu litija, fizostigmina, melatonina i benzodiazepina, iako se nisu pokazale učinkovitima u dovoljnoj mjeri (Mueser i sur., 2011).

#### 4.3. Parkinsonizam

Radi se o nuspojavi koja se tipično pojavljuje s nešto većim vremenskim odmakom od početka terapije antipsihoticima, obično nekoliko tjedana, u rijetkim slučajevima i do nekoliko mjeseci. Parkinsonizam uzrokovan lijekovima je drugi najčešći oblik parkinsonizma nakon onog uzrokovanog Parkinsonovom bolešću. Istraživanjima se utvrdilo da prevalencija iznosi između 1,7 i 2,7 % u odnosu na Parkinsonovu bolest za koju iznosi između 3,3 i 4,5 % (Shin i sur., 2012). Najpoznatiji rizični čimbenici koji doprinose razvoju su životna dob (zbog starenjem uzrokovano smanjenja koncentracije dopamina i degeneracije dopaminskih neurona) te ženski spol (mogući supresivni utjecaj estrogena na ekspresiju dopaminskih receptora), a postoji također i mogućnost da genetski faktori igraju određenu ulogu u predispoziciji za razvoj ovog stanja. Parkinsonizam kao nuspojava obično nastaje kao posljedica primjene tipičnih antipsihotika,



najčešće klorpromazina. Iako atipični antipsihotici imaju znatno manji potencijal uzrokovanja ovog stanja, nije isključena mogućnost razvoja niti pri njihovoj primjeni. Mehanizam razvoja parkinsonizma kao nuspojave antipsihotika leži u njihovom djelovanju na postsinaptičke dopaminske receptore, poglavito D2 receptore, a njihovo zauzeće molekulama lijeka u korelaciji je s dozom lijeka koja je primijenjena. Simptomi parkinsonizma uključuju mišićnu rigidnost, tremor i bradikineziju, a generalno se klinički prezentiraju bilateralno i simetrično (Dilks i sur., 2019). U dijagnostičke kriterije za identificiranje ovog stanja ubrajaju se, osim evidentnih kliničkih manifestacija simptoma, još i anamnestički podaci o izostanku pojave istih prije početka terapije, odnosno njihova pojava nakon početka terapije. Jednako kao i kod akutne distonije, kod pojave parkinsonizma mogu se dati antikolinergici, međutim, poželjno bi bilo izbjeći njihovu primjenu te se ograničiti samo na promjenu vrste antipsihotika, tj. uvesti atipični kako bi se izbjegle nuspojave samih antikolinergika, kao što su kserostomija, konstipacija, suhoća očiju, zamućenje vida, retencija urina, tahikardija, pospanost, dezorijentacija i vrtoglavica (Garg i sur., 2021).

#### 4.4. Akutna distonija

Akutna distonija naziv je za stanje koje se povezuje s mišićnom ukočenošću i grčevima te obično zahvaća mišiće jezika, lica i vrata. Pojavljuje se najčešće u roku prvog tjedna od početka terapije (Arana, 2000). Određeni postotak bolesnika može u početku pokazivati prodromalne simptome koji obuhvaćaju osjećaj natečenosti jezika i poteškoće s gutanjem, a koji se mogu javiti i do 6 sati prije razvoja akutne distonije u punom opsegu. Za procjenu težine kliničke slike akutne distonije koristi se Globalna ljestvica distonije (*Global Dystonia Scale*, GDS). Ova ljestvica doprinosi objektivizaciji stupnja distonije u različitim dijelovima tijela i omogućuje praćenje pacijentova stanja tijekom vremena, a koristi se za procjenu nekoliko regija tijela,

uključujući cervikalno područje, lice, ekstremitete i trup. Svaka regija dobiva ocjenu na temelju težine simptoma, a ukupni rezultat daje uvid u ozbiljnost stanja (Albanese i sur., 2013). U slučaju pojave i razvoja akutne distonije, terapijski pristup ovom stanju podrazumijeva primjenu antikolinergika kao što je npr. benztropin, u dozi od 1-2 mg, ili difenhidramin, u dozi od 25-50 mg, primijenjeni intramuskularnim ili intravenskim putem (Mueser i sur., 2011). Ukoliko simptomi perzistiraju u roku 30 min od primjene prve doze, potrebno je primijeniti još jednu. Tijek oporavka od akutne distonije trebao bi obuhvaćati 1-2 tjedna kontinuirane terapije antikolinergicima uz ograničenije primjene antipsihotika na isključivo one druge generacije. Ukoliko u potpunosti izostane terapijski odgovor na antikolinergik, postoji mogućnost primjene benzodiazepina u niskim dozama.

#### 4.5. Akatizija

Akatizija predstavlja subjektivni osjećaj nemira, a objektivno se manifestira nemirom, anksioznošću i agitacijom. S obzirom na subjektivni aspekt ovih tegoba koje ovo stanje stvara oboljelom, akatizija je prepoznata kao rizični čimbenik koji predstavlja indicaciju za prestanak uzimanja terapije. Pojava akatizije najčešće je povezana s primjenom visokopotentnih tipičnih antipsihotika. Značajno je manja vjerojatnost pojave prilikom primjene niskih doza risperidona, a neuobičajena je za primjenu olanzapina i kvetiapina. Iznimno je mala vjerojatnost pojave za primjenu klopazina (Gardner, 2005). Što se tiče pojave akatizije kao nuspojave ziprasidona i aripiprazola, iako je malo vjerojatna, ovi lijekovi i dalje mogu dovesti do pojave anksioznosti i agitacije koje mogu imitirati sliku akatizije. Tretiranje akatizije može se provoditi promjenom terapije, tj. uvođenjem atipičnog antipsihotika za koji se ne veže visoki rizik pojave ove nuspojave, ili pak dodavanjem u terapiju jednog od sljedećih lijekova:

a)  $\beta$ -blokator u niskoj dozi – npr. propranolol, metoprolol, nadolol

b) antikolinergik – npr. benztropin, biperiden

c) benzodiazepin – npr. lorazepam, klonazepam

(Thippaiah i sur., 2021)

U svrhu optimizacije liječenja akatizije, razvijene su kliničke ljestvice za procjenu stanja od kojih je najpoznatija i najčešće korištena Barnesova skala za akatiziju (*Barnes Akathisia Rating Scale*, BARS) kojom se evaluiraju i subjektivni i objektivni simptomi, tj. znakovi, te uz to obuhvaća i procjenu cjelokupnog stanja (Pringsheim i sur., 2018).

## 5. ENDOKRINOLOŠKE NUSPOJAVE

### 5.1. Hiperprolaktinemija

Hiperprolaktinemija je stanje u kojem se u serumu nalaze povišene razine hormona prolaktina. Normalne razine serumskog prolaktina iznose 5-20 ng/mL za muškarce, odnosno 10-25 ng/mL za žene, a 200-300 ng/mL za trudnice (Bhuvaneswar i sur., 2009). Prvi slučaj hiperprolaktinemije zabilježen je još 50-ih godina 20.st., na početku primjene klorpromazina. Tipično nastaje kao posljedica blokade D2 receptora koji se nalaze u tuberoinfundibularnom putu, koji u normalnim uvjetima izlučuju dopamin u portalnu cirkulaciju hipofize. Taj dopamin koji se izlučuje iz tog puta ima inhibitorno djelovanje na sekreciju prolaktina iz laktotrofnih stanica adenohipofize. Kada djelovanjem visokopotentnih antipsihotika nastane blokada sekrecije dopamina zbog blokade receptora, izostaje taj inhibitorni učinak na lučenje prolaktina, koji se tada počinje nekontrolirano lučiti u cirkulaciju. Ovo stanje obično nastaje kao nuspojava u onih bolesnika koji su na terapiji visokopotentnim tipičnim antipsihoticima poput haloperidola, flufenazina ili trifluperazina, te na visokim dozama risperidona. Noviji lijekovi poput aripiprazola, klopazina,

kvetiapina i ziprasidona imaju značajno manji učinak na porast prolaktina. Tipično hiperprolaktinemija nastaje u svega nekoliko dana od početka terapije i održava se kontinuirano dokle god se ne prekine terapija antipsihotikom, nakon čega se postepeno povlači (Molitch, 2005). Uobičajeno je porast koncentracije prolaktina u korelaciji s potentnošću antipsihotika, dozom u kojoj se primjenjuje i afinitetu koji ima prema dopaminskim receptorima. Tipične kliničke manifestacije hiperprolaktinemije kod oba spola obuhvaćaju ginekomastiju, galaktoreju te poremećaj seksualne funkcije. To se kod žena manifestira pojavom amenoreje i/ili virilizacijom, a kod muškaraca se razvija erektilna ili ejakulatorna disfunkcija ili se pak narušava spermatogeneza, a u oba spola značajno se smanjuje libido. Zbog inhibitornog djelovanja koje prolaktin ostvaruje na os hipotalamus-hipofiza-gonade, dolazi do smanjenja izlučivanja spolnih hormona što dugoročno smanjuje gustoću kostiju i precipitira razvoj osteoporoze. Ukoliko je hiperprolaktinemija izrazito visoka ( $> 250$  ng/mL), uputno bi bilo obaviti dodatnu dijagnostičku obradu da se potvrdi ili otkloni sumnja na tumor hipofize. Najbolja opcija liječenja ovog stanja bila bi promjena terapije u smjeru davanja antipsihotika manje potentnosti u odnosu na onog koji je hiperprolaktinemiju izazvao. Druga opcija uključuje primjenu nekog od agonista dopamina (npr. apomorfina, bromokriptina ili pramipeksola) kako bi se suprimiralo lučenje prolaktina. Međutim, ovdje je nužan izniman oprez da se ne bi poništili terapijski učinci antipsihotika i iznova izazvala psihoza, agitacija ili manija (Bhuvanewar i sur., 2009).

## 5.2. Metabolički sindrom i pretilost

Metabolički sindrom predstavlja skupinu metaboličkih poremećaja koji obuhvaćaju pojavu abdominalne pretilosti, a posljedično tomu i pojavu inzulinske rezistencije, hiperkolesterolemiju te hipertenziju. Kao nuspojava pojavljuje se znatno češće primjenom antipsihotika druge generacije među kojima prednjače klopazin, olanzapin i kvetiapin, iako se pojava simptoma ne veže isključivo za njihovu primjenu već je moguća i kod primjene antipsihotika prve generacije.

Uvođenjem antipsihotika u terapiju dolazi do porasta tjelesne mase, narušavanja metabolizma glukoze, razvoja dijabetesa, pogoršanjem dijabetesa ukoliko već postoji te pojave dijabetičke ketoacidoze. Zbog djelovanja antipsihotika na niz receptora, prvenstveno dopaminskih i serotonininskih, mijenja se aktivnost neuromodulatora i hormona koji reguliraju metabolizam tijela i time se narušava njegova cjelokupna homeostaza. Štetni učinci lijekova opisani su na razini stanice kao posljedica ometanja metabolizma kolesterola i lipida, funkcije lizosoma te autofagije. Kada se sagledava sve zajedno, to ukazuje da se vrlo vjerojatno radi o multifaktorijalnoj etiologiji nastanka ovog stanja. Niz je rizičnih čimbenika koji doprinose razvoju metaboličkog sindroma, a koji uključuju smanjenje razine tjelesne aktivnosti i loše prehrambene navike, što je vjerojatno djelomično posljedica i sedativnog učinka lijekova, zatim genetika, spol, dob, obiteljska anamneza, rasa te komorbiditeti. Postoje i dodatni rizični čimbenici koji mogu pridonijeti pogoršanju stanja, a na koje je moguće utjecati. Među njih spadaju pretilost i štetne navike poput pušenja i pijenja alkohola. Noviji rezultati istraživanja ukazuju na to da prevalencija metaboličkog sindroma u Europi iznosi 10-30 %, a u SAD-u čak 34-50 % (Doménech-Matamoros, 2020). S obzirom na tu činjenicu, uz to da metabolički sindrom zauzima mjesto jedne od učestalijih nuspojava antipsihotika te da nosi sa sobom ozbiljne zdravstvene reperkusije, rezultat svega toga je da 20-50 % oboljelih dugoročno prekine s uzimanjem antipsihotika, a to ima nepovoljan prognostički ishod na njihovu psihijatrijsku dijagnozu. Kao glavni uzrok smrti na prvom mjestu su kardiovaskularni problemi radi kojih je očekivani životni vijek ovih pacijenata reduciran za 10 do čak 20 godina. Jedan od najvećih problema primjene antipsihotika leži u činjenici da atipični, unatoč znatno povoljnijem farmakološkom profilu i s manje neuroloških nuspojava u odnosu na tipične, u konačnici ipak imaju nepovoljno djelovanje na cjelokupno zdravlje zbog učestalije pojave metaboličkog sindroma. Zbog toga što značajno podižu razinu glukoze u krvi, uzrokuju pohranjivanje viška koji se ne stigne iskoristiti pa nastupa debljanje, a time automatski dolazi i do povećanja inzulinske rezistencije tkiva, čime nastaje začarani

krug. S obzirom na to da je skupina atipičnih antipsihotika heterogena, oni se mogu klasificirati prema riziku od pojave metaboličkog sindroma na one s najvećim rizikom (klozapin i olanzapin) te s umjerenim rizikom (kvetiapin, risperidon i amisulprid). Postoji i treća skupina koju čine antipsihotici koji su znatno podnošljiviji po tom pitanju (ziprasidon i aripiprazol). Prevalencija pojave pri uzimanju klozapina i olanzapina iznosi između 25 i 50 % (Carli i sur., 2021). Novija istraživanja pokazala su da noviji lijekovi kao što su kariprazin, brekspiprazol i lumateperon imaju znatno manje štetnih metaboličkih nuspojava u odnosu na klozapin i olanzapin. S obzirom na činjenicu da metaboličke promjene ne nastaju naglo već postepeno, tijekom dužeg vremenskog perioda, važno je pri propisivanju antipsihotika usmjeriti pozornost na redovite kontrole i prevenciju. Iznimno je važno poticati pacijenta na promjenu načina života te ga aktivno usmjeravati na promjenu životnog stila u vidu pojačane tjelesne aktivnosti i promjene prehrambenih navika kako bi se što je moguće više mogli reducirati štetni metabolički učinci i posljedice lijekova (Vuksan-Ćusa i sur., 2014). Postoje kriteriji na temelju kojih je moguće postaviti dijagnozu metaboličkog sindroma, a koji su navedeni u sljedećoj tablici.

<p>CENTRALNA PRETILOST - definirana opsegom struka:</p> <p>&gt; 94 cm za muškarce/ &gt; 80 cm za žene</p> <p>+ 2 od idućih:</p>	
Serumski trigliceridi	$\geq 1,7$ mmol/L
Serumski HDL-kolesterol	<p>&lt; 1,03 mmol/L za muškarce</p> <p>&lt; 1,29 mmol/L za žene</p>
Povišeni krvni tlak	<p>Sistolički tlak <math>\geq 130</math> mmHg ili</p> <p>Dijastolički tlak <math>\geq 85</math> mmHg</p>
Povišene vrijednosti GUK natašte	$\geq 5,6$ mmol/L ili prethodno dijagnosticiran DM tip II

Tablica 3. IDF (*International Diabetes Federation*) kriteriji za dijagnosticiranje metaboličkog sindroma (preuzeto i prilagođeno sa <https://idf.org/media/uploads/2023/05/attachments-30.pdf>)

U prvom redu nužno je potrebna psihoterapija uz pažljivi monitoring bitnih parametara koji uključuje kontrolu glukoze u krvi, praćenje lipidograma, redovito vaganje te mjerenje opsega struka. Važnost psihoterapije je u tome da pacijent stekne adekvatan uvid u svoje stanje i da osvijesti moguće posljedice koje može imati kako bi se osiguralo pridržavanje režima prehrane i tjelovježbe s njegove strane. Ukoliko monitoring ne daje dovoljno dobre rezultate, tj. nije dovoljan, nameće se potreba uvođenja dodatne farmakoterapije za potrebe kontrole simptoma. Jedan od najučinkovitijih lijekova po tom pitanju svakako je antidijabetik metformin kojim se može liječiti dijabetes tipa II induciran antipsihotikom. Ostali lijekovi koji se mogu uvesti u terapiju, osim metformina, uključuju još i amantadin za tretiranje pretilosti uzrokovane olanzapinom, i topiramatom, koji se u 10-20 % pacijenata pokazao uspješnim u tretiranju pretilosti

(Bhuvaneswar i sur., 2009). Dislipidemija se može liječiti primjenom statina, kao što su simvastatin, lovastatin, atorvastatin te rosuvastatin, koji drže razinu kolesterola u serumu pod kontrolom, kako bi se spriječila pojava kardiovaskularnih incidenata zbog njegove previsoke razine i opasnosti od razvoja ateroskleroze.

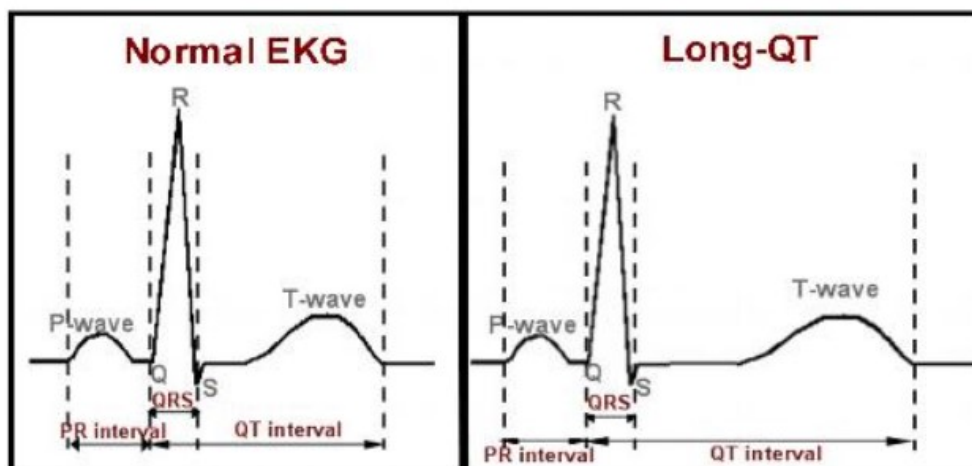


## 6. KARDIOLOŠKE NUSPOJAVE

Kardiološke nuspojave uobičajeno ne predstavljaju značajan klinički problem ukoliko ne postoje od ranije poznate promjene u EKG zapisu pacijenta. Ako se radi o osobi starijoj od 45 godina te prethodno dijagnosticiranim poremećajem srčanog provođenja, uputno je napraviti EKG prije uvođenja antipsihotika u terapiju te periodički kontrolirati stanje nakon toga (Vuk-san-Ćusa i sur., 2009). Među antipsihoticima, aripiprazol i lurasidon se često navode kao oni s najmanjim kardiotoksičnim potencijalom, imaju minimalan utjecaj na QT-interval i manje su povezani s kardiovaskularnim nuspojavama u usporedbi s drugim antipsihoticima. S druge strane, klozapin se izdvaja kao jedini sa značajnijim kardiotoksičnim potencijalom za izazivanje stanja poput miokarditisa, perikarditisa i kardiomiopatije (Leucht i sur., 2013).

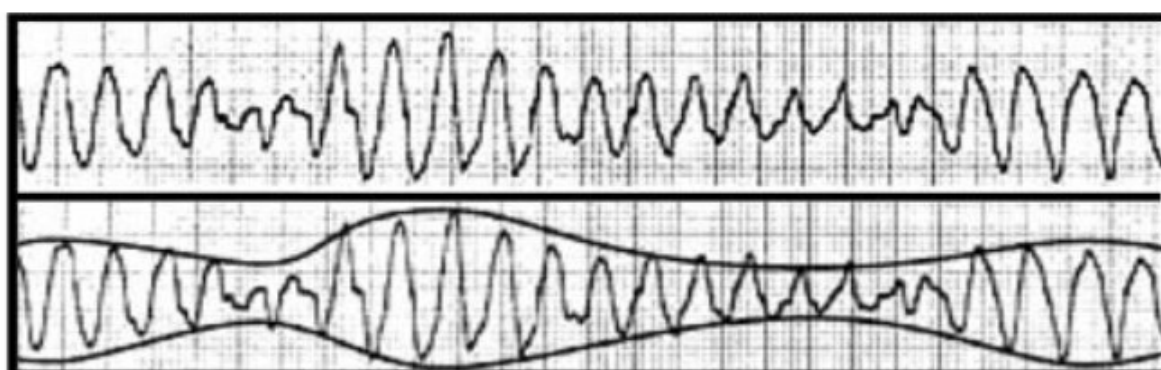
### 6.1. Produljenje QT-intervalu

QT-interval u EKG zapisu predstavlja vrijeme od početka ventrikularne depolarizacije do kraja ventrikularne repolarizacije, pri čemu je proces repolarizacije znatno dulji te obuhvaća većinu ovog intervala. Produljenje QT-intervalu događa se kada se dodatno produlji vrijeme potrebno za repolarizaciju. Jedan od glavnih uzroka prolongiranih QT-intervalu je djelovanje lijekova u kombinaciji s rizičnim faktorima. Uobičajeno je to produljenje popraćeno pojavom sinkopa, pa čak i iznenadne srčane smrti, a opasnost od nastanka takvih incidenata raste s produljivanjem intervalu. Naime, što je QT-interval dulji, to znači da je više vremena potrebno za repolarizaciju miokarda, a paralelno s tim novi depolarizacijski val već pristize. Problem je što s produljenjem vremena potrebnog za repolarizaciju ona ne stigne završiti na vrijeme prije dolaska depolarizacijskog vala, što u konačnici rezultira nastankom aritmija.



Slika 3. Usporedba duljine QT-intervalu na normalnom i promijenjenom EKG zapisu (preuzeto sa <https://www.washingtonhra.com/arrhythmias/long-qt-syndrome.php> )

U EKG zapisu QRS kompleks reflektira proces ventrikularne kontrakcije, a QT-interval predstavlja repolarizaciju, odnosno relaksaciju, koja služi kao kratki period koji je potreban za „odmor“ ventrikula. Dolaskom novog depolarizacijskog vala, ventrikuli se ne stignu relaksirati kako treba pa nastaju poremećaji ritma. Aritmije koje se razviju mogu potencijalno biti životno ugrožavajuće, kao što je npr. ventrikularna tahikardija. Poseban oblik ove aritmije koji vrijedi spomenuti je polimorfna ventrikularna tahikardija, poznata još i kao Torsades de Pointes (TdP).



Slika 4. Prikaz TdP-a s označenim širokim kompleksom ventrikularne tahikardije s alternirajućim undulacijama (preuzeto sa <https://www.washingtonhra.com/arrhythmias/long-qt-syndrome.php>)

Ova aritmija u EKG zapisu ima svoj karakterističan izgled s vidljivim brzim ritmovima i alternirajućim undulacijama. Klinički se prezentira vrtoglavicom, palpitacijama srca, sinkopom, konvulzijama te može dovesti do iznenadne srčane smrti ukoliko prijeđe u ventrikularnu fibrilaciju praćenu hemodinamskim kolapsom. Točan mehanizam kojim lijekovi utječu na promjene QT-intervalu nije u potpunosti razjašnjen. Pretpostavlja se da imaju inhibicijski učinak na specifične kalijске kanale koji su ključni za repolarizaciju miokarda. Njihovom inhibicijom dodatno se usporava protjecanje  $K^+$  iona koji su ključni za vraćanje membranskog potencijala na razinu potrebnu za ponovno odvijanje depolarizacijskog procesa. S obzirom na činjenicu da je duljina QT-intervalu određena vrijednošću pulsa, pri čemu je odnos duljine QT-intervalu i frekvencije obrnuto proporcionalan, potrebno je koristiti korigiranu vrijednost, QTc, kako bi se moglo točnije procijeniti koliko je vremena potrebno za odvijanje repolarizacije (Khatib i sur., 2021). Time je definirano da normalni QT-interval iznosi <450 ms za muškarce, odnosno <460 ms za žene, tj kod njih je normalno malo dulji. Kao patološke vrijednosti uzimaju se QTc > 480 ms (Baracaldo-Santamaría i sur., 2021). Vrijednosti veće od 500 ms se načelno smatraju kao značajan rizik za razvoj polimorfne ventrikularne tahikardije. Rizik od razvoja aritmija također raste i ukoliko postoje komorbiditeti poput metaboličkih ili elektrolitnih poremećaja, genetska predispozicija, ženski spol, strukturalne promjene na miokardu, upotreba više lijekova u terapiji, način njihove primjene i doziranje, starija životna dob, bradikardija i zatajenje bubrega. Kada se propisuju lijekovi koji utječu na produljenje QT-intervalu, tri su stvari koje treba uzeti u obzir:

1. Procjena individualnih rizičnih faktora za pacijenta
2. Potencijal samog lijeka da uzrokuje produljenje QT-intervalu
3. Interakcije lijekova

Od gore navedenih rizičnih faktora, oni koje obavezno treba uzeti u obzir su dob i spol te se svakako mora uzeti u obzir i postoji li već kongenitalni sindrom produljenog QT-intervalu. U

većini slučajeva lijekom izazvano produljenje nastaje ukoliko je prisutan barem jedan od navedena tri faktora te incidencija raste što ih je više uključeno. Hipokalijemija predstavlja značajan rizični faktor za razvoj produljenja QT. Ona paradoksalno dovodi do produljenja QT-interval, s obzirom na to da zaobilazi Nernstov zakon prema kojem bi snižena izvanstanična koncentracija  $K^+$  trebala povećati gradijent kojim bi kalij trebao znatno brže izlaziti iz stanice i time zapravo skratiti QT-interval. Ono što se događa je upravo suprotno, a događa se zbog utjecaja izvanstanične koncentracije  $K^+$  na frekvenciju inaktivacije K kanala. Hipokalcijemija je također značajan rizični faktor s obzirom na važnost struje kalcijevih iona za proces depolarizacije ventrikula, nužnog da bi se oni mogli kontrahirati. Ta struja determinira trajanje akcijskog potencijala i time brzinu depolarizacije. Kada kalcija u izvanstaničnom odjeljku nema dovoljno, potrebno je dulje vrijeme za depolarizaciju što se manifestira u EKG zapisu kao produljenje intervala, a klinički smanjenjem kontraktilne snage miokarda. Što se tiče lijekova, s obzirom na ulogu koju njihov farmakološki profil ima u određivanju rizika razvoja produljenja QT-interval, dijele se, na temelju novijih istraživanja, prema riziku za uzrokovanje produljenja QT-interval na one značajnog rizika, poput sertindola, ziprasidona, amisulprida, kvetiapina i haloperidola, te na one manje izraženog rizika poput lurasidona, brexpiprazola i aripiprazola (Bordet i sur., 2023). Prilikom propisivanja antipsihotika potrebno je maksimalno korigirati sve moguće rizične faktore na koje je moguće utjecati. Tako je bitno ispraviti bilo kakve disbalanse elektrolita i dovesti ih na zadovoljavajuće razine te ukinuti primjenu lijekova koji nisu nužno potrebni u datom trenutku, a za koje se zna da povisuju rizik nastanka produljenja QT-interval. EKG prije uvođenja antipsihotika u terapiju nije potrebno raditi ukoliko se uvodi lijek povoljnog profila, tj. niskog rizika, ukoliko nema drugih lijekova s kojima može interferirati, ukoliko drugi lijekovi u terapiji ne spadaju u rizične te ukoliko nema pridruženih rizičnih faktora. S druge strane, ako se propisuje lijek niskog rizika ali kod pacijenta su prisutni rizični faktori i/ili u terapiji već ima drugi rizični lijek, preporučeno je napraviti kontrolni EKG prije uvođenja

terapije te ga ponavljati u razmacima u svrhu kontrole. Ukoliko se propisuje antipsihotik visokog rizika, opet je potreban oprez i razmišljanje o postojećim faktorima. Monitoring se preporuča ali nije potrebno redovito kontroliranje ukoliko se ne razviju simptomi (Khatib i sur., 2021).

## 6.2. Ortostatska hipotenzija

Ortostatska hipotenzija, poznata i kao posturalna, predstavlja nagli pad vrijednosti arterijskog tlaka koji se događa prilikom promjene položaja. Najčešće se događa kada se osoba naglo uspravi. Definirana je padom vrijednosti sistoličkog tlaka preko 20 mmHg, ili dijastoličkog preko 10 mmHg, ili oboje (Wieling i sur., 2022). Ortostatska hipotenzija je često stanje čija se incidencija povećava s dobi. Četvrtina pacijenata pati od nagle i neobjašnjive sinkope te im može značajno ugrožavati kvalitetu života uzrokovanjem padova, koji nerijetko mogu rezultirati nastankom trauma, skraćivanjem životnog vijeka te povećanjem rizika od razvoja predominantno drugih kardiovaskularnih tegoba. Ortostatska hipotenzija pojavljuje se zbog zatajenja funkcije baroreceptora što dovodi do nemogućnosti autoregulacije krvnog tlaka. Izostaje baroreceptor-ska kompenzacija koja u normalnim uvjetima nastaje pri svakoj promjeni arterijskog tlaka, zbog čega se on više ne može održati na vrijednostima koje osiguravaju adekvatnu tkivnu perfuziju i oksigenaciju. Različite su manifestacije ovog stanja; od asimptomatskih promjena izmjerenih vrijednosti tlaka do omaglica, vrtoglavica, sinkopa, padova. Pad tlaka može do te mjere poremetiti perfuziju da mozak ostane bez potrebne opskrbe u cijelom svom opsegu, ili pak u blažim slučajevima lokalizirano, a oba scenarija predstavljaju opasnost od pojave tranzitorne ishemijske atake (Wieling i sur., 2022).

## 7. HEMATOLOŠKE NUSPOJAVE

### 7.1. Agranulocitoza

Agranulocitoza je oblik leukopenije kod kojeg je izražen deficit stvaranja i broja neutrofilnih leukocita, čiji je broj  $<0.5 \times 10^9/L$ . Može biti razlog nastanka imunodeficijencije te je osoba pod povećanim rizikom za obolijevanje od raznih infekcija. Klinički može biti asimptomatsko stanje ili se pak može prezentirati simptomima vrućice, grlobolje, čireva u ustima te teško lječivim infekcijama. U krvnoj slici su u tipičnim slučajevima hemoglobin i broj trombocita očuvani. Ovaj hematološki poremećaj između ostalog može biti izazvan primjenom antipsihotika. Od svih antipsihotika, klopazin uzrokuje pojavu agranulocitoze u 1-2 % pacijenata koji ga uzimaju te, unatoč smanjenju stope mortaliteta od agranulocitoze, i dalje predstavlja značajan zdravstveni problem. Prema smjernicama Nacionalnog instituta kliničke izvrsnosti (*The National Institute for Clinical Excellence*, NICE) iz 2014. godine, klopazin je lijek izbora za liječenje farmakorezistentne psihoze, koja je definirana kao farmakorezistentna ako nije odreagirala na prethodna dva antipsihotika koji su bili primijenjeni (Mijovic i sur., 2020). Unatoč tome što je klopazin jedan od najboljih izbora među antipsihoticima zbog dovoljno dobrog profila nuspojava, i dalje postoji zadržka oko njegovog uvođenja u terapiju zbog agranulocitoze koju potencijalno može izazvati, odnosno zbog tereta redovitih kontroliranja krvne slike prije, a pogotovo nakon njegovog uvođenja. Također, rizik izazivanja agranulocitoze pretpostavljeno je veći za ženski spol, iako to nije potvrđeno. S obzirom na to da patogenetski mehanizam nastanka agranulocitoze i dalje ostaje nedovoljno razjašnjen, velika je vjerojatnost uloge genetike, što je još uvijek predmet istraživanja. Pronađene su korelacije između određenih genotipova i pojave ove nuspojave koje idu u prilog ovoj hipotezi. Istraživanja sugeriraju da učinak nije ni u kakvom odnosu prema dozi. Također se ustanovilo i da ne postoji imuna podloga u patogenetskom mehanizmu s obzirom na činjenicu da nisu detektirana protutijela na leukocite i/ili njihove prekursore. Kako

bi se što više radilo na prevenciji pojave agranulocitoze kao nuspojave klopazina, uvedeno je obavezno hematološko monitoriranje pacijenata na terapiji ovim lijekom. Propisano je kontroliranje krvne slike u prvih 18 tjedana terapije, nakon toga prvih 6 mjeseci svakoga tjedna, idućih 6 mjeseci svaki drugi tjedan i u konačnici na mjesečnoj bazi. Ako broj neutrofila padne ispod  $0,5 \times 10^9/L$ , tada je potrebno ukinuti klopazin iz terapije te primijeniti faktor rasta granulocita kao što je npr. filgrastim u dozi od 300  $\mu g$  dnevno ili lenograstim u dozi od 263  $\mu g$  dnevno. Ukoliko pacijent postane febrilan ili razvije znakove septikemije, obavezno treba čim ranije uvesti antibiotike u terapiju prema smjernicama za liječenje febrilne neutropenije (Šagud i sur., 2023). Ukoliko je pacijent dobrog općeg stanja i bez znakova infekcije, dovoljno je otpuštanje na kućnu njegu uz obaveznu primjenu faktora rasta stanica. Jednom kada se ukine klopazin iz terapije i dođe do oporavka pacijenta, ne smije mu ga se više propisivati jer je stopa relapsa agranulocitoze previsoka. Umjesto toga, potrebno je razmišljati o uvođenju alternativnog lijeka u terapiju (Mijovic i sur., 2020).

## 8. GASTROINTESTINALNE NUSPOJAVE

Od gastrointestinalnih nuspojava antipsihotika vrijedi spomenuti one koje se razvijaju kao posljedica antikolinergičnog djelovanja lijeka te jetrene nuspojave, poznate još od početka uporabe antipsihotika. Uglavnom se radi o stanjima poput kserostomije, tj. suhoće sluznice usne šupljine, koja se razvija zbog inhibitornog učinka na muskarinske receptore slinovnica čime se smanjuje bazalna razina salivacije, te konstipacija koja nastaje zbog smanjenja motiliteta crijeva kao posljedice antimuskarinskog djelovanja lijeka na stanice glatkih mišića. Među antipsihoticima izraziti antikolinergični učinak ima klopazin, uzrokujući tako najčešće upravo konstipaciju u nekih pacijenata koji ga uzimaju. S druge strane, risperidon ima znatno povoljniji učinak te se pri njegovoj primjeni uopće ne manifestiraju antikolinergične nuspojave (Casey,

1997). Moguće jetrene nuspojave obuhvaćaju pojavu blagog do umjerenog porasta razina jetrenih transaminaza u serumu. Iako ne moraju sugerirati da je u pitanju ozbiljno oštećenje jetrene funkcije, postoji mogućnost razvoja kolestatske žutice praćene povišenom tjelesnom temperaturom i bolovima u abdomenu. Uočeno je da se razvija u 1 do 2 % pacijenata liječenih klorpromazinom i haloperidolom neovisno o dozi, obično u prva 4 tjedna primjene (Arana, 2000). Ukoliko su prisutne isključivo promjene u laboratorijskim nalazima, bez kliničkih manifestacija, rijetko kada je potrebno ukidati antipsihotik iz terapije.

## 9. KOŽNE NUSPOJAVE

Kožne nuspojave antipsihotika mogu se prezentirati u obliku hiperpigmentacijskih mrlja ili pretjeranoj osjetljivosti na Sunčevu svjetlost. Hiperpigmentacije se najčešće razvijaju kao reakcija na primjenu visokih doza klorpromazina (Arana, 2000). Ako je riječ o alergijskoj reakciji na antipsihotik, kožne manifestacije mogu biti raznolike – može doći do razvoja makulopapuloznog osipa, multiformnog eritema ili pak generalizirane urtikarije.



## 10. ZAKLJUČAK

Iako su antipsihotici danas ključna karika u liječenju shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja, te je tijekom proteklih desetljeća postignut značajan napredak u razvoju lijekova relativno povoljnog profila nuspojava u usporedbi s prvim otkrivenim antipsihoticima, u kliničkoj praksi njihovoj primjeni treba pristupiti s dozom opreza i uzimajući u obzir rizik pojave nuspojava koji svaki od antipsihotika nosi, a od kojih su najznačajnije opisane u ovom radu. Unatoč činjenici da je otkrićem antipsihotika druge generacije nastupio napredak u učinkovitosti i sigurnosti farmakološke terapije shizofrenije i ostalih stanja koja spadaju u indikacije za primjenu ovih lijekova, njihova primjena praćena je drugačijim rizicima koji obuhvaćaju metaboličke i endokrinološke poremećaje, unatoč činjenici da su znatno sigurniji od prve generacije po pitanju pojavljivanja ekstrapiramidnih poremećaja, Nužno je kod primjene antipsihotika pažljivo razmotriti omjer terapijskih učinaka lijeka i potencijalnih nuspojava koje on može izazvati kako bi se maksimalno mogao iskoristiti potencijal lijeka i osigurati adekvatan terapijski učinak za pacijenta u svrhu osiguravanja zadovoljavajuće kvaliteta života. Naravno, uz sve navedeno, potrebna su i daljnja istraživanja kako bi se što više unaprijedila sigurnost primjene ovih lijekova u kliničkoj praksi te ostvarila maksimalna terapijska učinkovitost.

## 11. ZAHVALE

Prije svega želim se zahvaliti svojoj mentorici, doc. Branki Aukst Margetić, na dostupnosti, savjetima i velikoj pomoći koju mi je pružila tijekom pisanja ovog rada.

Također želim zahvaliti cijeloj svojoj obitelji, a posebno mami, na strpljenju i podršci koje su mi pružili tijekom proteklih godina. Tati veliko hvala na svojoj ljubavi i podršci koju mi je pružio za svog života i koja će mi uvijek biti utjeha i izvor snage u teškim trenucima kao i do sada.

I na kraju veliko hvala svim mojim prijateljima koji su bili uz mene u svakom trenutku, koji su me bodrili, vjerovali u mene i koji su mi bili veliki oslonac, podrška i pomoć na ovom putu.

## 12. LITERATURA

- Albanese A, Sorbo FD, Comella C, Jinnah HA, Mink JW, Post B. i sur. Dystonia rating scales: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2013 Jun 15;28(7):874-83.
- Arana GW. An overview of side effects caused by typical antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* 2000;61 Suppl 8:5–11; discussion 12-3.
- Aukst-Margetić B, Margetić B. Treatment of generalized tardive dystonia with clozapine. *Psychiatr Danub.* 2008 Sep;20(3):329-31.
- Baracaldo-Santamaría D, Llinás-Caballero K, Corso-Ramirez JM, Restrepo CM, Dominguez-Dominguez CA, Fonseca-Mendoza DJ. i sur. Genetic and Molecular Aspects of Drug-Induced QT Interval Prolongation. *IJMS.* 2021 Jul 28;22(15):8090.
- Bhuvanewar CG, Baldessarini RJ, Harsh VL, Alpert JE. Adverse Endocrine and Metabolic Effects of Psychotropic Drugs: Selective Clinical Review. *CNS Drugs.* 2009 Dec;23(12):1003-21.
- Bordet C, Garcia P, Salvo F, Touafchia A, Galinier M, Sommet A, Montastruc F. Antipsychotics and risk of QT prolongation: a pharmacovigilance study. *Psychopharmacology (Berl).* 2023 Jan;240(1):199-202.
- Carbon M, Hsieh CH, Kane JM, Correll CU. Tardive Dyskinesia Prevalence in the Period of Second-Generation Antipsychotic Use: A Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry.* 2017 Mar 29;78(3):e264-78.
- Carli M, Kolachalam S, Longoni B, Pintaudi A, Baldini M, Aringhieri S, et al. Atypical Antipsychotics and Metabolic Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Differences. *Pharmaceuticals.* 2021 Mar 8;14(3):238.

Casey DE. The relationship of pharmacology to side effects. *J Clin Psychiatry*. 1997;58 Suppl 10:55-62.

Chakrabarty AC, Bennett JI, Baloch TJ, Shah RP, Hawk C, Natof T. Increasing Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) Screening for Tardive Dyskinesia in an Outpatient Psychiatry Clinic: A Resident-Led Outpatient Lean Six Sigma Initiative. *Cureus* [Internet]. 2023 May 25; Available from: <https://www.cureus.com/articles/157053-increasing-abnormal-involuntary-movement-scale-aims-screening-for-tardive-dyskinesia-in-an-outpatient-psychiatry-clinic-a-resident-led-outpatient-lean-six-sigma-initiative>

Cunningham Owens D, Johnstone EC. The development of antipsychotic drugs. *Brain Neurosci Adv*. 2018 Jan;2:239821281881749.

Dilks S, Xavier RM, Kelly C, Johnson J. Implications of Antipsychotic Use. *Nurs Clin North Am*. 2019 Dec;54(4):595-608.

Divac N, Prostran M, Jakovcevski I, Cerovac N. Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. *Biomed Res Int*. 2014;2014:656370.

Doménech-Matamoros P. Influence of the use of atypical antipsychotics in metabolic syndrome. *Rev Esp Sanid Penit*. 2020 Jun 11;22(2):80-6.

Gardner DM. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *CMAJ*. 2005 Jun 21;172(13):1703-11.

Garg K, Rajan R, Singh M. Drug-Induced Parkinsonism. *Neurol India*. 2021;69(2):437.

Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: An update for the 21 st century. *J Psychopharmacol*. 2015 Feb;29(2):97-115.

- Katzung BG, Ur. Basic & clinical pharmacology. 14. izd. New York: McGraw-Hill Education; 2018. 1250 p. (A Lange medical book).
- Khatib R, Sabir FRN, Omari C, Pepper C, Tayebjee MH. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice. *Postgrad Med J.* 2021 Jul 1;97(1149):452-8.
- Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F. i sur. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2013 Sep 14;382(9896):951-62.
- Margetić B, Aukst-Margetić B. Neuroleptic malignant syndrome and its controversies..*Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 May;19(5):429-35.
- Mijovic A, MacCabe JH. Clozapine-induced agranulocytosis. *Ann Hematol.* 2020 Nov;99(11):2477-82.
- Molitch ME. Medication-Induced Hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc.* 2005 Aug;80(8):1050-7.
- Mueser KT, Jeste DV. Clinical handbook of schizophrenia. Pbk. izd. New York: Guilford Press; 2011.
- Nummenmaa L, Seppälä K, Putkinen V. Molecular Imaging of the Human Emotion Circuit. U: Boggio PS, Wingenbach TSH, Da Silveira Coêlho ML, Comfort WE, Murrins Marques L, Alves MVC, Ur. Social and Affective Neuroscience of Everyday Human Interaction [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2023. p.3-21.
- Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet.* 2016 Jul;388(10039):86-97.

Ozdemir E. The pathophysiological role of serotonin receptor systems in opioid analgesia and tolerance. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2017 Jan 28;6(2):217.

Pringsheim T, Gardner D, Addington D, Martino D, Morgante F, Ricciardi L. i sur. The Assessment and Treatment of Antipsychotic-Induced Akathisia. *Can J Psychiatry*. 2018 Nov;63(11):719-29.

Rantala MJ, Luoto S, Borráz-León JI, Krams I. Schizophrenia: The new etiological synthesis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022 Nov;142:104894.

Raza MF, Su S. Differential roles for dopamine D1-like and D2-like receptors in learning and behavior of honeybee and other insects. *Appl Ecol Env Res*. 2020;18(1):1317-27.

Sagud M, Breznoscakova D, Celofiga A, Chihai J, Chkonja E, Ristic Ignjatovic D. i sur. An expert review of clozapine in Eastern European countries: Use, regulations and pharmacovigilance. *Schizophr Res*. 2024 Jun;268:53-9.

Sarkar S, Gupta N. Drug information update. Atypical antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: Nuances and pragmatics of the association. *B J Psych Bull*. 2017 Aug;41(4):211-6.

Shin HW, Chung SJ. Drug-Induced Parkinsonism. *J Clin Neurol*. 2012;8(1):15.

Strawn JR, Keck PE, Caroff SN. Neuroleptic Malignant Syndrome. *AJP*. 2007 Jun;164(6):870-6.

Thippaiah SM, Fargason RE, Birur B. Struggling to find Effective Pharmacologic Options for Akathisia? B-CALM! *Psychopharmacol Bull*. 2021 Jun 1;51(3):72-8.

Velligan DI, Rao S. The Epidemiology and Global Burden of Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2023 Jan 18;84(1).

- Vuksan-Cusa B, Marcinko D, Sagud M, Jakovljević M. The comorbidity of bipolar disorder and cardiovascular diseases from pharmacotherapy perspective. *Psychiatr Danub.* 2009 Sep;21(3):382-5.
- Vuksan-Cusa B, Sagud M, Mihaljević-Peš A, Jakšić N, Jakovljević M. Metabolic syndrome and cortisol/DHEAS ratio in patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatr Danub.* 2014 Jun;26(2):187-9.
- Ware MR, Feller DB, Hall KL. Neuroleptic Malignant Syndrome: Diagnosis and Management. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2018 Jan 4;20(1).
- Wieling W, Kaufmann H, Claydon VE, Van Wijnen VK, Harms MPM, Juraschek SP., i sur. Diagnosis and treatment of orthostatic hypotension. *Lancet Neurol.* 2022 Aug;21(8):735-46.
- Yang A, Tsai SJ. New Targets for Schizophrenia Treatment beyond the Dopamine Hypothesis. *IJMS.* 2017 Aug 3;18(8):1689.

Mrežne stranice:

International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. [Internet]. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Available from: <https://idf.org/media/uploads/2023/05/attachments-30.pdf>

Washington Heart Rhythm Associates. Long QT Syndrome [Internet]. Available from: <https://www.washingtonhra.com/arrhythmias/long-qt-syndrome.php>



### 13. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 25.05.1997.g. u Zagrebu. Završila sam opću osnovnu školu zajedno s osnovnom školom suvremenog plesa, nakon kojih sam upisala i završila Klasičnu gimnaziju. Po završetku gimnazije upisala sam Prirodoslovno-matematički fakultet u Zagrebu, smjer fizika i kemija, a Medicinski fakultet upisujem 2017. godine. Za vrijeme studiranja na Medicinskom fakultetu bila sam članica nekoliko studentskih sekcija te sam sudjelovala u radu CroMSIC-a za studentske razmjene. Također sam kao administratorica sudjelovala u radu ambulante obiteljske medicine tijekom zadnje dvije godine studiranja. Od stranih jezika aktivno se služim engleskim jezikom u govoru i pismu.