

# Hitni psihijatrijski sindromi izazvani lijekovima

---

Marić, Matej

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:655597>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Matej Marić**

**HITNI PSIHIJATRIJSKI SINDROMI IZAZVANI LIJEKOVIMA**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za psihijatriju Vrapče, Zagreb, pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Miroslava Hercega i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## POPIS KRATICA

- 5-HT** 5-hidroksitriptamin (serotonin) (engl. *5-hydroxytryptamine*)
- ABC** mnemotehnika kod reanimacije A-dišni put, B-disanje, C-krvotok (engl. *Airway, Breathing, Circulation*)
- ADHD** poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću (engl. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*)
- ATK** Anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijekova
- BZ** benzodiazepin
- CNS** centralni nervni sistem/središnji živčani sustav (engl. *Central nervous system*)
- CT** kompjuterizirana tomografija (engl. *Computed tomography*)
- CYP** citokrom P450 (engl. *Cytochrome P450*)
- D2** dopaminski receptor D<sub>2</sub> (engl. *Dopamine receptor D<sub>2</sub>*)
- DIK** diseminirana intravaskularna koagulacija
- DRBA** blokatori dopaminergičkih receptora (engl. *Dopamine receptor blockers agents*)
- EEG** elektroencefalografija (engl. *Electroencephalography*)
- EKG** elektrokardiografija
- EKT** elektrokonvulzivna terapija
- EPS** ekstrapiramidalni simptomi (engl. *Extrapyramidal symptoms*)
- GABA** gama-aminomaslačna kiselina (engl. *Gamma-aminobutyric Acid*)
- ITM** indeks tjelesne mase
- KKS** kompletna krvna slika
- LSD** dietilamid lizerginske kiseline (engl. *Lysergic acid diethylamide*)
- MAOI** inhibitori monoaminoksidaze (engl. *Monoamine oxidase inhibitors*)
- MDMA** 3,4-metilenedioksi-metamfetamin (engl. *3,4-methylenedioxy-methamphetamine*)
- MR** magnetska rezonancija (engl. *Magnetic resonance*)
- NASSA** noradrenergički i specifični serotoninergički antidepresivi (engl. *Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressants*)
- NbN** nomenklatura temeljena na neuroznanosti (engl. *Neuroscience-based Nomenclature*)
- NDRI** inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (engl. *Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitors*)
- NMS** neuroleptički maligni sindrom (engl. *Neuroleptic malignant syndrome*)
- NRI** selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina (engl. *Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitors*)
- RTG** radiografija

**SARI** serotoninski antagonisti i inhibitori ponovne pohrane

Serotonina (engl. *Serotonin Antagonist and Reuptake Inhibitors*)

**SNRI** inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (engl. *Serotonin and*

*Norepinephrine Reuptake Inhibitor*)

**SS** serotoninski sindrom (engl. *Serotonin syndrome*)

**SSRI** selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina (engl. *Selective Serotonin Reuptake*

*Inhibitor*)

**TCA** triciklički antidpresivi (engl. *tricyclic antidepressants*)

## SADRŽAJ

SAŽETAK.....	1
SUMMARY .....	2
1. UVOD .....	3
2. PRIKAZ TEME.....	4
2.1. HITNA PSIHIJARIJA .....	4
2.1.1. TRIJAŽA HITNIH STANJA .....	4
2.1.2. PSIHIJATRIJSKI PREGLED U HITNIM STANJIMA .....	5
2.1.2.1. PSIHIJATRIJSKI INTERVJU .....	6
2.1.2.2. ISPITIVANJE PSIHIČKOG STATUSA.....	6
2.1.2.3. TJELESNI PREGLED .....	7
2.1.2.4. NEUROLOŠKI PREGLED.....	8
2.1.2.5. LABORATORIJSKE I DRUGE PRETRAGE .....	8
2.2. PSIHOFARMAKOTERAPIJA .....	9
2.2.1. PODJELA.....	9
2.2.1.1. ANTIPSIHOTICI .....	10
2.2.1.2. ANKSIOLITICI .....	10
2.2.1.3. ANTIDEPRESIVI .....	11
2.2.2. PSIHOFARMAKOTERAPIJA U HITNIM STANJIMA .....	13
2.3. EKSTRAPIRAMIDALNI SIMPTOMI.....	14
2.3.1. KLINIČKE MANIFESTACIJE EPS.....	15
2.3.2. POSTUPCI I INTERVENCIJE .....	17
2.3.3. PROGNOZA I KOMPLIKACIJE .....	18
2.4. NEUROLEPTIČKI MALIGNI SINDROM.....	18
2.4.1. KLINIČKA SLIKA I PROCJENA .....	20
2.4.2. POSTUPCI I INTERVENCIJE .....	21
2.4.3. PROGNOZA I KOMPLIKACIJE .....	22
2.5. SEROTONINSKI SINDROM.....	23
2.5.1. KLINIČKA SLIKA I PROCJENA .....	24
2.5.2. POSTUPCI I INTERVENCIJE .....	26
2.5.3. PROGNOZA I KOMPLIKACIJE .....	27
3. ZAKLJUČAK .....	28
4. ZAHVALE .....	29
LITERATURA.....	30
ŽIVOTOPIS.....	32

## **SAŽETAK**

### **HITNI PSIHIJATRIJSKI SINDROMI IZAZVANI LIJEKOVIMA**

**Matej Marić**

Hitna psihijatrija obuhvaća kliničku primjenu psihijatrije u hitnim stanjima. U takvim situacijama, određeni psihofarmaci mogu izazvati psihijatrijske sindrome koji zahtijevaju hitnu evaluaciju i liječenje. Također, postoji rizik od ozbiljnih neuroloških nuspojava povezanih s upotrebom psihofarmaka, kao što su ekstrapiramidalni simptomi, neuroleptički maligni sindrom i serotoninski sindrom.

Hitna psihijatrija je specijalizirano područje kod koje je ključno brzo reagiranje, procjena sigurnosti pacijenta i pružanje odgovarajuće terapije. Ekstrapiramidalni simptomi su neurološki poremećaji koji se mogu javiti kao nuspojava uzimanja određenih psihofarmaka, poput antipsihotika. Oni se manifestiraju poremećajima pokreta i dovode do onesposobljenosti i ometanju svakodnevnih aktivnosti. Neuroleptički maligni sindrom je rijedak, ali potencijalno životno ugrožavajući sindrom povezan s upotrebom psihofarmaka. Očituje se mišićnim rigiditetom, agitacijom, te neurološkim simptomima i simptomima disfunkcije autonomnog živčanog sustava. Serotoninski sindrom je ozbiljan neurološki poremećaj koji se može javiti kao reakcija na prekomjernu stimulaciju serotoninskog sustava. Ovo stanje obuhvaća simptome poput hipertermije, promjene mentalnog statusa, te autonomne i neuromuskularne hiperaktivnosti. Svi navedeni sindromi zahtijevaju prekid uzimanja uzročnih lijekova, hitnu medicinsku procjenu i ovisno o težini individualizirani terapijski pristup.

Rani prekid uporabe, hitna medicinska intervencija i simptomatsko liječenje su ključni za povoljan ishod i smanjenje komplikacija. Pravovremena dijagnoza, agresivno liječenje i poboljšanje terapijskih postupaka kroz medicinski napredak će unaprijediti brigu o pacijentima. Edukacija i svijest zdravstvenih stručnjaka su također važni, doprinoseći boljem razumijevanju i upravljanju ovim hitnim psihijatrijskim stanjima.

Ključne riječi: ekstrapiramidalni simptomi, hitna psihijatrija, neuroleptički maligni sindrom, psihofarmaci, serotoninski sindrom

## **SUMMARY**

### **DRUG-INDUCED EMERGENCY PSYCHIATRIC SYNDROMES**

**Matej Marić**

Emergency psychiatry encompasses the clinical application of psychiatry in emergency situations. In such cases, certain psychotropic medications can induce psychiatric syndromes that require urgent evaluation and treatment. Additionally, there is a risk of serious neurological side effects associated with the use of psychotropic drugs, such as extrapyramidal symptoms, neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome.

Emergency psychiatry is a specialized field that requires prompt response, assessment of patient safety and the provision of appropriate therapy. Extrapyramidal symptoms are neurological disorders that can occur as a side effect of certain psychotropic medications, such as antipsychotics. They manifest as movement disorders and lead to disability and impairment of daily activities. Neuroleptic malignant syndrome is a rare but potentially life-threatening syndrome associated with the use of psychotropic drugs. It presents with muscle rigidity, agitation, neurological symptoms and dysfunction of the autonomic nervous system. Serotonin syndrome is a serious neurological disorder that can occur in response to excessive stimulation of the serotonin system. This condition includes symptoms such as hyperthermia, changes in mental status, autonomic and neuromuscular hyperactivity. All the mentioned syndromes require discontinuation of the causative medications, urgent medical assessment and depending on the severity, an individualized therapeutic approach.

Early discontinuation of medication, prompt medical intervention and symptomatic treatment are crucial for favorable outcomes and reducing complications. Timely diagnosis, aggressive therapy and improvement in therapeutic approaches through medical advancements will enhance patient care. Education and awareness among healthcare professionals are also important, contributing to better understanding and management of these psychiatric emergencies.

Key words: emergency psychiatry, extrapyramidal symptoms, neuroleptic malignant syndrome, psychotropic medications, serotonin syndrome



## 1. UVOD

Hitna psihijatrija podrazumijeva kliničku primjenu psihijatrije u hitnim stanjima. Stanja koja zahtijevaju hitne psihijatrijske intervencije uključuju: samoubojstva, simptome ustezanja od alkohola i različitih psihoaktivnih tvari, intoksikacije alkoholom i psihoaktivnim tvarima, psihoze, depresije, manije, agresivno i nasilno ponašanje, panični napadaji, krizna stanja, značajne promjene u ponašanju (1). Psihofarmaci mogu izazvati psihijatrijske sindrome koji zahtijevaju hitnu evaluaciju i liječenje. Mogu uzrokovati ozbiljne neurološke nuspojave koje uključuju ekstrapiramidalne simptome, neuroleptički maligni sindrom i serotoninski sindrom. Ekstrapiramidalni poremećaji obuhvaćaju akatiziju, akutnu distoniju, tardivnu diskineziju i parkinsonizam (2,3). Potencijalno životno ugrožavajuće stanje, neuroleptički maligni sindrom (NMS) se može javiti u bilo kojoj fazi liječenja antipsihoticima. Riječ je o rijetkoj idiosinkratičnoj reakciji koja se očituje mišićnim rigiditetom, agitacijom, te neurološkim simptomima (distonijom, disfagijom, bradikinezijom ili akinezijom, i sl.), te simptomima disfunkcije autonomnog živčanog sustava. Isto tako kao moguća nuspojava lijekova koji utječu na serotoninski sustav i potencijalno životno ugrožavajuće stanje je serotoninski sindrom (SS). Nastaje kao posljedica pretjerane aktivacije serotoninskih (5-HT) 1A receptora. Klinička slika se razvija nakon povećanja doze lijeka koji utječe na serotoninski sustav, pri uvođenju novog lijeka ili križne reakcije. Predstavlja se kao trijas simptoma koji uključuju autonomnu disfunkciju, neuromuskularnu ekscitaciju i promijenjeni mentalni status (1,4).

## **2. PRIKAZ TEME**

### **2.1. HITNA PSIHIJARIJA**

Hitna psihijatrija podrazumijeva kliničku primjenu psihijatrije u hitnim stanjima. Hitnim stanjem u psihijatriji se smatra ono stanje koje zahtijeva odmah i bez odgađanja pružanje hitne psihijatrijske pomoći bolesniku. Hitne psihijatrijske intervencije su nužne kod stanja kao što su pokušaji samoubojstva, simptomi ustezanja od alkohola i psihoaktivnih tvari, intoksikacije alkoholom i psihoaktivnim tvarima, psihoze, depresije, manije, agresivno i nasilno ponašanje. U cijelom svijetu je, nakon 1960. godine, broj hitnih psihijatrijskih službi porastao, a glavni razlog tomu je psihijatrijska deinstitucionalizacija koja je dovela do integracije većeg broja osoba s teškim mentalnim poremećajem u zajednicu i povećanja broja specijalista, ali i drugih stručnjaka koji se bave mentalnim zdravljem (1,5).

Osim toga, mogućnosti liječenja mentalnih poremećaja primjenom psihofarmakoloških, psihoterapijskih i socioterapijskih postupaka su se povećale. Primjenjuje se individualizirani pristup u liječenju psihijatrijskih stanja različite razine i stupnja hitnosti. Osobe mogu doći u hitnu psihijatrijsku službu na vlastiti zahtjev, mogu biti upućene od strane drugih medicinskih stručnjaka ili mogu biti primljene prisilno (1).

Hitna psihijatrijska pomoć pruža se u hitnim psihijatrijskim ambulantomama i psihijatrijskim odjelima za intenzivno ili akutno psihijatrijsko liječenje. Često se može dogoditi da je prva hitna intervencija učinjena i prije bolesnikova dolaska psihijatru. Način dolaska u psihijatrijsku ustanovu ovisi o stanju bolesnika i vrsti poremećaja. Prijam u bolnicu se provodi nakon psihijatrijskog pregleda i procjene indikacije za prijam (5).

#### **2.1.1. TRIJAŽA HITNIH STANJA**

Trijaža je postupak kojim se određuje prioritet u pružanju skrbi bolesnicima na temelju procijenjene hitnosti njihovog stanja i individualnih potreba. Od čimbenika koji utječu na proces trijaže spadaju organizacija hitne službe, te pravni okvir i dokumentacija. U kontekstu psihijatrijskih hitnih stanja, trijažu može provoditi tim stručnjaka ovisno o organizaciji hitnih službi i njihovim protokolima (1).

U nekim zdravstvenim sustavima, medicinske sestre/tehničari mogu sudjelovati više ili manje u trijažnom postupku i procjeni pacijenata, ovisno o njihovoj edukaciji. To uključuje ne samo

mjerenje vitalnih znakova i procjenu općeg stanja, već i procjenu specifičnih aspekata poput sigurnosti. Međutim, konačnu odluku o intervenciji donosi licencirani specijalist psihijatar. Specijalist psihijatar može biti uključen od početka ili u kasnijim fazama procjene. Smještaj jedinice hitne psihijatrijske službe u odnosu na ostale medicinske odjele također može utjecati na proces trijaže. Sustav izvanbolničke podrške osobama s psihičkim poremećajima i organizacija izvanbolničkih psihijatrijskih službi i usluga u zajednici također su važni dijelovi skrbi i mogu imati utjecaj na inicijalnu procjenu pacijenata (1).

Što se tiče pravnog aspekta, proces psihijatrijske trijaže je pod utjecajem zakonskog okvira koji regulira rad psihijatarata i status osoba s psihičkim poremećajima, kao što je to Zakon o zaštiti osoba s duševnim smetnjama u Hrvatskoj. U ovom postupku se često suočavaju sa situacijama u kojima osobe protiv svoje volje podliježu trijaži. U skladu s važećim zakonima Republike Hrvatske, psihijatar je dužan u roku od 48 sati obaviti procjenu o potrebi prisilnog zadržavanja osobe na psihijatrijskom liječenju (1).

Vođenje dokumentacije je također bitan i sastavan dio trijažnog procesa i ona bi trebala sadržavati sve komponente trijaže i provedene procjene (1).

### **2.1.2. PSIHIJATRIJSKI PREGLED U HITNIM STANJIMA**

Pacijenti koji dolaze u jedinicu hitne psihijatrijske skrbi mogu imati različite psihijatrijske, neurološke ili druge medicinske probleme. Važno je da liječnici brzo procijene stanje pacijenta i postave radnu dijagnozu kako bi pravovremeno poduzeli odgovarajuće medicinske intervencije. Ako je moguće, treba provesti i odgovarajuće kliničko-laboratorijsko ispitivanje kako bi se procijenilo stanje tjelesnih funkcija i utvrdile mogućnosti i potrebe za primjenom lijekova (5).

Pregled pacijenta uključuje anamnezu, heteroanamnezu, opis psihološkog stanja, opći medicinski i neurološki pregled, te laboratorijske pretrage. Važno je pristupiti pacijentu izravno, s razumijevanjem i empatijom (5).

### **2.1.2.1. PSIHIJATRIJSKI INTERVJU**

Klinički intervju sastoji se od prikupljanja sociodemografskih podataka, razloga dolaska, obiteljske, razvojne i osobne anamneze. Prikupljanje sociodemografskih podataka uključuje identifikacijske podatke pacijenta kao što su ime, prezime, datum, godina i mjesto rođenja, adresa, bračni status, obiteljska situacija, zanimanje i mjesto rada. Razlog dolaska u hitnu službu može biti povezan s jasnim simptomima, subjektivnom zabrinutošću, promjenama u dosadašnjem funkcioniranju i slično. Također je važno opisati način dolaska u hitnu službu, kao što je dolazak samostalno ili na preporuku nekoga, u prisutnosti hitne službe, policije itd. Pri opisivanju razloga dolaska važno je biti jasan i sažet. Tijekom prikupljanja obiteljske anamneze potrebno je prikupiti relevantne podatke o članovima obitelji, kao što su povijest teških mentalnih poremećaja u užoj i široj obitelji, prethodno psihijatrijsko liječenje, suicidi, ubojstva, nasilno ili agresivno ponašanje, zloupotreba alkohola i drugih tvari, teške tjelesne i neurološke bolesti (1).

Osim toga osobna i socijalna anamneza, iako možda i nije najvažnija za hitnu intervenciju, može pružiti informacije koje mogu biti značajne za daljnje postupanje s pacijentom. Može se dobiti uvid o eventualnim poremećajima ličnosti, podaci koji će bolje rasvijetliti tipične načine njihova ponašanja u pojedinim situacijama. Korisno je prikupiti informacije o razini obrazovanja, zaposlenju, napredovanju ili gubitku prethodne pozicije ili statusa. Treba zabilježiti podatke o eventualnim sudskim postupcima ili prethodnim kaznama, te o pacijentovoj okolini u kojoj živi i radi (5).

### **2.1.2.2. ISPITIVANJE PSIHIČKOG STATUSA**

Prilikom hitnog pregleda psihijatrijskog bolesnika važno je obratiti pažnju na sljedeće:

1. Vanjski izgled i ponašanje – promatrati držanje, ponašanje, znakove budnosti, način oblačenja, urednost i prikladnost, psihomotoričku aktivnost i sl.
2. Stanje svijesti – provjeriti razinu svijesti, uključujući somnolenciju, sopor, komu te suženu, sumračnu ili delirantnu svijest. Mogu se primijetiti konfuzno-oneroidno stanje, fuga, somnambulizam ili orijentirano sumračno stanje.
3. Pažnja – tenacitet (usredotočenost, ciljnost, napetost) tj. usmjerenost pažnje na jedan objekt, sugovornika, aktivnost; vigilnost (budnost, gipkost, otklonjivost) tj. sposobnost premještanja pažnje na drugu temu, sugovornika, aktivnost.

4. Raspoloženje i afekt – disforično-povišeno, ekspanzivno ili euforično, neodgovarajuće, labilno...
5. Govor – obratiti pozornost na poremećaje brzine govora, glasnoće, nagona za govorom, disartriju, afaziju ili eholaliju.
6. Orijehtacija i sjećanje – provjeriti orijentaciju u vremenu, prostoru, o sebi i drugima. Obratiti pozornost na prisutnost amnezija, konfabulacija itd.
7. Računanje
8. Mišljenje – promatrati brzinu mišljenja, koherentnost, prisutnost ubrzanog ili usporenog mišljenja, inkohertnost ili salatu od riječi. Obratiti pozornost na eventualne zabune, zablude, predrasude, prisilne misli, precijenjene ili sumanute misli.
9. Opažanje – uočiti prisutnost agnozija (gubitak sposobnosti prepoznavanja), iluzija ili halucinacija.

Navedene su ključne točke na koje treba obratiti pozornost prilikom pregleda hitnog psihijatrijskog bolesnika kako bi se dobila cjelovita slika njihovog stanja (5).

### **2.1.2.3. TJELESNI PREGLED**

Tjelesni pregled ima iznimnu važnost u isključivanju životno opasnih stanja i organskih poremećaja kao mogućih uzroka psihičkih smetnji. Ovaj pregled obuhvaća sljedeće korake:

1. Promatranje vanjskog izgleda bolesnika – važno je primijetiti vanjske znakove koji mogu biti povezani s određenim stanjima, poput mirisa alkohola kod alkoholne intoksikacije ili mirisa ketona kod dijabetičke ketoacidoze.
2. Mjerenje vitalnih parametara – krvni tlak, puls, temperatura i zasićenost krvi kisikom su ključni pokazatelji koji mogu ukazivati na mogući organski uzrok poremećaja.
3. Pregled glave i vrata – treba pažljivo pregledati i palpirati glavu, vlasište i vrat kako bi se otkrile moguće ozljede ili druge abnormalnosti.
4. Pregled očiju – promjene u veličini zjenica, poput proširenih ili suženih zjenica, nistagmusa ili drugih abnormalnosti, mogu ukazivati na neurološka stanja ili unos određenih lijekova.
5. Pregled kardiopulmonalnog sustava – inspekcija prsnog koša, određivanje srčane frekvencije, auskultacija pluća i srca.
6. Pregled abdomena – može pomoći u otkrivanju mogućih organskih stanja ili patologija u probavnom sustavu.

7. Pregled kože – može otkriti znakove specifičnih bolesti ili metaboličkih poremećaja.

Sve ove fizičke procjene zajedno doprinose cjelovitom tjelesnom pregledu koji je bitan za isključivanje organskih uzroka psihičkih smetnji (1).

#### **2.1.2.4. NEUROLOŠKI PREGLED**

Provodi se zajedno s tjelesnim pregledom, a njime se ispituje funkcionalna sposobnost živčanog sustava. Kao i u ostalim kliničkim disciplinama tako se i u kliničkoj neurologiji primjenjuju osnovne metode fizikalnog pregleda kao što su inspekcija, palpacija, perkusija i auskultacija, od čega se inspekcija najviše primjenjuje, a ostale metode ovisno o sumnji na određeno patološko stanje. U neurološkom pregledu se ispituju: kognitivne funkcije, moždani živci, motorički sustav, koordinacija, refleksi, osjetni sustav i drugi znakovi (11).

Otkrivanje abnormalnih neuroloških pokazatelja može ukazivati na različita organska oštećenja, kao što su tumori središnjeg živčanog sustava, krvarenja, moždani udari i slično, a koja mogu biti povezana s promijenjenim psihičkim stanjem (1).

#### **2.1.2.5. LABORATORIJSKE I DRUGE PRETRAGE**

Ne postoji jedinstvena preporuka za izvođenje laboratorijskih i drugih pretraga u hitnim službama kod bolesnika s akutnim promjenama u ponašanju ili psihičkim stanjima. Način provođenja tih pretraga varira između različitih ustanova, ovisno o njihovim resursima i mogućnostima. Međutim, važno je napomenuti da provedba laboratorijskih pretraga u hitnim službama obično ne mijenja značajno način postupanja s bolesnikom unutar same hitne službe (1).

Bolesnicima koji se prvi puta javljaju u hitnu službu treba napraviti kompletnu krvnu sliku, elektrolite (Na, K, Cl, HCO<sub>3</sub>), jetrene enzime, ureju, kreatinin, toksikološku analizu urina, krvi, izdahnutog zraka. Ukoliko postoji indikacija, kod nekih bolesnika se može napraviti CT glave, RTG srca i pluća, EKG; a neki predlažu da se kod žena reproduktivne dobi napravi test na trudnoću (1).

## 2.2. PSIHOFARMAKOTERAPIJA

### 2.2.1. PODJELA

Psihijatrijski lijekovi se dijele na antipsihotike, anksiolitike, hipnotike, antidepresive, stabilizatore raspoloženja, antidementive, lijekove za liječenje alkoholizma i drugih ovisnosti (29). Najčešće primjenjivana je tzv. ATK (anatomsko-terapijsko-kemijska) klasifikacija, gdje su psihofarmaci svrstani u skupinu N, tj. lijekove koji djeluju na živčani sustav (28).

Lijekovi koji se koriste u području psihijatrije podijeljeni su u sedam glavnih skupina. To su: anestetici (N 01), analgetici (N 02), antiepileptici (N 03), antiparkinsonici (N04), psiholeptici (N 05), psihoanaleptici (N 06) te ostali lijekovi koji djeluju na CNS, uključujući parasimpatomimetike (N 07). Psiholeptici se dalje dijele na tri podskupine: antipsihotici (N 05 A), anksiolitici (N 05 B) te hipnotici i sedativi (N 05 C). Psihoanaleptici su podijeljeni na antidepresive (N 06 A), psihostimulanse, lijekove za ADHD i nootropike (N 06 B) te lijekove protiv demencije (N 06 D) (28).

Postoji i novija klasifikacija, NbN (*Neuroscience-based Nomenclature*), koja klasificira psihofarmakološke agense na temelju suvremenih znanstvenih saznanja o njihovoj farmakologiji i mehanizmima djelovanja kako bi se liječnicima pružile jasnije alternative od ATK sustava prilikom odabira ili promjene terapijskih režima. Također je bilo važno da nomenklatura bude dovoljno fleksibilna da uključi otkriće novih agenasa s različitim farmakološkim profilima i mehanizmima djelovanja. NbN sustav uključuje četiri dodatne dimenzije uz osnovnu farmakologiju:

1. Odobrene indikacije: Temelje se na preporukama glavnih regulatornih agencija (npr. *Food and Drug Administration* FDA,, Europska agencija za lijekove, itd.).
2. Djelotvornost i nuspojave: Ovo ističe druge potencijalne, ali još uvijek neslužbeno odobrene indikacije za koje postoji autoritativni dokaz o djelotvornosti. Također se navode najčešće ili životno ugrožavajuće nuspojave.
3. Praktična napomena: Sažetak najrelevantnijih kliničkih informacija prema određenju radne skupine.
4. Neurobiologija: Ova dimenzija, koja uključuje pretkliničke i kliničke podatke, ističe pretklinička otkrića od posebne važnosti za liječnike (6).

### 2.2.1.1. ANTIPSIHOTICI

Antipsihotici prve generacije su antagonisti dopaminskih receptora i poznati su još po nazivu klasični (tipični) antipsihotici, dok atipični, odnosno druge generacije antipsihotici djeluju s većim afinitetom na mezolimbicke dopaminergičke ili više na 5-HT<sub>2</sub> receptore (7,29).

Predstavnici tipičnih antipsihotika su: fenotiazini (trifluoperazin, perfenazin, proklorperazin, acetofenazin, triflupromazin, mezoridazin), butirofenoni (haloperidol), tioksanteni (tiotiksen, klorprotiksen), dibenzoksazepini (loksapin), dihidroindoli (molindon) i difenilbutilpiperidini (pimozid). Budući da imaju veliki afinitet za dopaminergičke receptore u nigrostrijatalnom sustavu često uzrokuju ekstrapiramidne simptome. Neuroleptički maligni sindrom (NMS) je rijetka, ali fatalna nuspojava koja može nastati u bilo kojem trenutku liječenja tipičnim antipsihoticima (7,29).

U atipične antipsihotike spadaju: risperidon, olanzapin, kvetiapin, ziprasidon, aripiprazol, paliperidon, asenapin, lurasidon, iloperidon, kariprazin, breksiprazol, klozapin. Antipsihotici druge generacije imaju smanjeni rizik od ekstrapiramidnih nuspojava u usporedbi s antipsihoticima prve generacije. Povezani su s značajnim povećanjem tjelesne težine i razvojem metaboličkog sindroma (7).

Osim NMS, ekstrapiramidalnih simptoma, antipsihotici mogu izazvati kardiovaskularne (ortostatska hipotenzija, produljenje QT i PR intervala, zaravnjen T val, depresiju ST segmenta), endokrinološke i metaboličke (galaktoreja, ginekomastija, amenoreja, impotencija kod muškaraca i anorgazmija u žena), gastrointestinalne (oštećenje jetre, kolestatički ikterus, opstipacija), urogenitalne (teškoće s mokrenjem i retencija urina), hematološke (leukopenija, agranulocitoza, trombocitopenija, hemolitička anemija, pancitopenija), oftalmološke (pigmentna retinopatija, taloženje granula u prednju leću i rožnicu) i dermatološke nuspojave (alergijski dermatitis i fotosenzitivnost) (7,29).

### 2.2.1.2. ANKSIOLITICI

Anksiolitici ili mali trankvilizatori su lijekovi koji primarno uklanjaju napetost, tjeskobu, strepnju i strah. Dije se na benzodiazepinske i nebenzodiazepinske. Anksiolitici prve generacije (alkohol, bromidi, barbiturati) su u cijelosti zamijenjeni anksioliticima druge generacije, zbog neselektivnosti, male terapijske širine, nuspojava i razvoja ovisnosti (29).



Benzodiazepini (BZ) su skupina lijekova koji imaju anksiolitičko, hipnotičko, miorelaksantno i antikonvulzivno djelovanje. Među njima postoje znatne farmakokinetičke razlike, odnosno način na koji se metaboliziraju i eliminiraju iz tijela. Neki benzodiazepini imaju ultrakratki ili kratki poluvijek, poput triazolama, oksazepam i lorazepam, dok drugi imaju aktivne metabolite sa srednje dugim ili dugim poluvijekom, kao što je slučaj s diazepamom. Također, benzodiazepini se mogu podijeliti prema svojoj potentnosti, pri čemu se neki smatraju visokopotentnima (alprazolam, klonazepam, lorazepam), dok su drugi niskopotentni (diazepam, oksazepam) (29).

BZ anksiolitici uzrokuju blokadu benzodiazepinskih receptora, koji su dio GABA<sub>A</sub> receptor-kloridni ionski kanal makromolekularnog sustava. Prisutni su u brojnim regijama CNS-a, poput talamusa, limbičkom sustavu, moždanoj kori, strijatumu (8).

Od nebenzodiazepinskih anksiolitika se mogu koristiti meprobamat, buspiron, pregabalin i Z hipnotici (zolpidem, zaleplon, zopiklon). Z-grupa lijekova ne posjeduje benzodiazepinsku strukturu jer im nedostaje diazepinski prsten. Iako je tehnički točno opisati ove lijekove kao nebenzodiazepine, oni su agonisti benzodiazepinskog receptora, a njihov klinički učinak može biti blokiran benzodiazepinskim antagonistom flumazenilom (8,29).

Najčešće nuspojave benzodiazepina uključuju sedaciju, usporeno vrijeme reakcije i oslabljenu memoriju, te poremećenu psihomotornu funkciju. Posebno kod starijih osoba, benzodiazepini i z-lijekovi (uključujući zopiklon) mogu uzrokovati padove, sinkope i frakture zbog usporenog vremena reakcije, narušene ravnoteže i hoda te oslabljenog vida. Padovi su češći kod kronične uporabe benzodiazepina, dugodjelujućih benzodiazepina i većih doza benzodiazepina (8).

### 2.2.1.3. ANTIDEPRESIVI

Antidepresivi su raznolika skupina lijekova s različitim kemijskim strukturama, mehanizmima djelovanja i kliničkim učincima (**tablica 1.**). Njihova zajednička svrha je ublažavanje simptoma depresije (29).

Postoje brojne skupine antidepresiva koji se primjenjuju u kliničkoj praksi, ali nacionalne i međunarodne smjernice trenutno preporučuju selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI/SIPPS) kao prvu liniju liječenja većine pacijenata s velikom depresijom. Odlikuju se manjom unutarnjom toksičnošću i boljom podnošljivošću zbog njihove

selektivnosti prema 5-HT djelovanju. Oslobođeni su mnogih nuspojava koje su karakteristične za neselektivne tricikličke antidepresive (TCA) (9,29).

Antidepresivi se mogu podijeliti u nekoliko glavnih skupina, uključujući tricikličke antidepresive (TCA) koji su neselektivni inhibitori ponovne pohrane monoamina poput serotonina i noradrenalina. Druga skupina su inhibitori monoaminoksidaze (MAOI) koji djeluju inhibiranjem enzima monoaminoksidaze. Treća skupina su SSRI, koji ciljaju selektivno pohranu serotonina. Postoje i inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) koji djeluju na oba neurotransmitera (29).

Osim toga, postoje i druge manje poznate skupine antidepresiva, uključujući selektivne inhibitore ponovne pohrane noradrenalina (NRI), inhibitore ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (NDRI), noradrenergičke i specifične serotoninergičke antidepresive (NASSA). Tu su i multimodalni antidepresivi (djeluju preko metabotropnih/G proteinskih receptora i inhibicije ponovnog unosa monoamina), melatoninsko-serotoninski antidepresivi (agonisti melatoninskih i antagonisti serotoninskih receptora), dualni serotoninski antidepresivi (SARI), modulatori unosa serotonina, agonisti 5-HT<sub>1A</sub> receptora, inhibitori fosfodiesteraze, blokatori NMDA, te ostali (prirodni/biljni pripravci) (29).

**Tablica 1.** Skupine antidepresiva i predstavnici. Izrađeno prema podacima (28,29).

Skupina antidepresiva	Predstavnici
SSRI	Fluvoksamin, Fluoksetin, Sertralin, Citalopram/Escitalopram, Paroksetin
TCA	Dezipramin, Dibenzepin, Lofepramin, Klomipramin, Amitriptilin, Doksepin, Imipramin, Amoksapin
MAOI	Moklobemid, Klogilin
NRI	Maprotilin, Reboksetin
SNRI	Duloksetin, Venlafaksin
NDRI	Bupropion
NASSA	Mirtazapin
Agonisti 5-HT <sub>1A</sub> receptora	Buspiron
Melatoninsko-serotoninski antidepresivi	Agomelatin

Serotoninski antagonisti i inhibitori ponovne pohrane serotonina (SARI)	Trazodon, Nefazodon
Multimodalni antidepresivi	Vortioksetin
Inhibitori fosfodiesteraze	Rolipram
Blokatori NMDA receptora	Ketamin
Modulatori unosa serotonina	Tianeptin
Ostali (prirodni/biljni antidepresivi)	Hipericum perforatum L. (gospina trava)

Imaju brojne kliničke učinke, gdje osim antidepresivnog učinka, neke skupine antidepresiva imaju i antipanični, antiopsesivni, sedativni, anksiolitički, hipnotički, antibulimični, analgetički učinak, te stimulaciju teka (29).

Primjenom antidepresiva se mogu javiti različite nuspojave kao što su: seksualna disfunkcija (SSRI), gastrointestinalne, koje su najčešće kod SSRI; nuspojave CNS-a, kao anksioznost, nesanica, sedacija, noćne more i ekstrapiramidni simptomi (SSRI); kardiovaskularne, poput ortostatske hipotenzije, tahikardije, ventrikularne aritmije, srčani zastoj (TCA); hematološke (leukocitoza, leukopenija, eozinofilija, trombocitopenija, purpura), endokrinološke (galaktoreja i amenoreja – klomipramin i amoksapin), oftalmološke (zamućen vid, povišenje intraokularnog tlaka – TCA) i dermatološke nuspojave (10,29).

### **2.2.2. PSIHOFARMAKOTERAPIJA U HITNIM STANJIMA**

U hitnim stanjima u psihijatriji, prednost se daje primjeni parenteralne formulacije psihofarmaka i oralnih brzoraspadajućih oblika. Indikacije za hitnu primjenu psihofarmaka obuhvaćaju stanja poput agitacije, agresivnog ponašanja, teške anksioznosti, akutne psihotičnosti i ekstremnih otklona raspoloženja (29).

Psihofarmaci koji se primjenjuju parenteralno u hitnim stanjima su antipsihotici i anksiolitici. Od antipsihotika se primjenjuju klasični antipsihotici: haloperidol, promazin, ziklopentiksol; a od atipičnih: olanzapin i ziprasidon. U parenteralnoj formulaciji od anksiolitika se primjenjuje samo diazepam (29).

Kod procjene o potrebi hitne psihofarmakološke intervencije u hitnoj psihijatrijskoj ambulanti, važno je lijek primijeni brzo i bez oklijevanja. Međutim, prije primjene lijeka, treba se pružiti kratka informacija o mogućim alergijskim reakcijama, ozbiljnijim nuspojavama i kontraindikacijama vezanim za planirani lijek. Atipični antipsihotici poput olanzapina i ziprasidona, koji su dostupni i u obliku intramuskularnih injekcija, imaju prednost u odnosu na klasične konvencionalne intramuskularne formulacije zbog smanjenog rizika od neželjenih nuspojava kao što su akutna distonična reakcija i jaka hipotenzija (1).

### **2.3. EKSTRAPIRAMIDALNI SIMPTOMI**

Ekstrapiramidalni simptomi (EPS), odnosno poremećaji pokreta izazvani lijekovima, među najčešćim su neželjenim učincima koje pacijenti doživljavaju uslijed blokiranja dopaminergičkih receptora lijekovima. Prvi put su opisani 1952. godine nakon pojave simptoma sličnih Parkinsonovoj bolesti izazvanih klorpromazinom. Od tada su opisani različiti poremećaji pokreta unutar spektra EPS-a, uključujući distonija, akatizija i parkinsonizam koji se javljaju akutno, kao i kronične manifestacije tardivne akatizije i tardivne diskinezije (2).

Simptomi EPS-a su onesposobljujući i ometaju socijalno funkcioniranje i komunikaciju, motoričke zadatke te svakodnevne aktivnosti. To često dovodi do loše kvalitete života i prekida terapije, što može rezultirati povratkom bolesti i ponovnim hospitalizacijama, posebno kod shizofrenih pacijenata koji prekidaju farmakološku terapiju (2).

Lijekovi koji djeluju centralno i blokiraju dopaminske receptore, posebno antipsihotici prve generacije kao što su haloperidol i fenotiazinski neuroleptici, najčešće su povezani s EPS-om. Iako se EPS rjeđe javlja s atipičnim antipsihoticima, rizik od EPS-a raste s povećanjem doze. Identificirani su i drugi lijekovi koji blokiraju centralne dopaminske receptore kao uzročnici EPS-a, uključujući antiemetike (metoklopramid, droperidol i proklorperazin), litij, SSRI, stimulanse i TCA. U rijetkim situacijama, antivirusni lijekovi, antiaritmici i valproinska kiselina također su povezani s EPS-om (2).

Istraživanja su pokazala kako je prosječni pacijent za EPS-om ženskog spola, srednje dobi i prekomjerne tjelesne težine, a najčešći uzročnici sindroma unutar istraživane populacije su bili haloperidol i kvetiapin. Uočeno je kako je dob značajno povezana sa podtipom EPS-a, pri čemu su pacijenti sa akatizijom i distonijom uglavnom bili mlađi, dok su pacijenti s tardivnom

diskinezijom češće bili stariji. Kategorija indeksa tjelesne mase (ITM) također je bila negativno povezana s incidencijom distonije. Također je primijećeno da izloženost određenim klasama blokatora dopaminergičkih receptora (DRBA) i načinima primjene značajno utječu na rizik od razvoja različitih podtipova EPS-a u istraživanoj populaciji (12).

Prva generacija neuroleptika bila je povezana s EPS-om kod 61,6 % pacijenata u istraživanju institucionaliziranih pacijenata sa shizofrenijom (2). Stope EPS-a su manje sa atipičnim antipsihoticima, pri čemu klopazin ima najniži rizik, a risperidon najviši (13). Što se tiče antiemetika s učinkom antagonizma na dopaminske D2 receptore, incidencija EPS-a navodi se između 4 % i 25 % s metoklopramidom i između 25 % i 67 % s proklorperazinom. Rizični faktori uključuju prethodnu povijest EPS-a i visoku dozu lijeka. Starije žene su osjetljivije na lijekovima izazvan parkinsonizam i tardivnu diskineziju, dok mlađi muškarci manifestiraju više distoničkih reakcija (2).

Mehanizam nastanka EPS-a smatra se rezultatom antagonističkog djelovanja na dopaminske D2 receptore u mezolimbickim i mezokortikalnim putevima mozga. Međutim, antidopaminergijsko djelovanje u bazalnim ganglijima, uključujući nukleus kaudatus, također može značajno doprinijeti pojavi EPS-a (2).

EPS se javlja u dvije faze. Prva faza je rani, akutni EPS koji obuhvaća simptome poput akatizije, akutne distonije i parkinsonizma. Ovi simptomi se obično razvijaju na početku terapije antipsihoticima ili nakon povećanja doze, obično unutar nekoliko sati ili tjedana. Druga faza je kasni EPS, koji uključuje simptome poput tardivne diskinezije. Kasni EPS se obično javlja nakon dugotrajne upotrebe antipsihotika, često nekoliko mjeseci ili godina nakon početka terapije. Rani EPS su reverzibilni sindromi, dok kasni EPS predstavlja potencijalno nepovratni sindrom (13,14).

### **2.3.1. KLINIČKE MANIFESTACIJE EPS**

Unutar širokog spektra manifestacija EPS-a, distonija se najčešće javlja 48 sati od izlaganja lijeku u 50 % slučajeva, a u 90 % slučajeva unutar pet dana. Distonije su nevoljne kontrakcije muskulature koje dovode do promjene položaja dijelova tijela ili posture i mogu biti izrazito bolne i neugodne (1,2).

Može zahvatiti mišiće različitih dijelova tijela, uključujući leđa i udove (opistotonus), vrat (tortikolis), čeljust (trismus), oči (okulogirna kriza), trbušni zid i mišiće zdjelice, te mišiće lica

i jezika. Kod djece se češće javlja opistotonus i uvijanje tijela. Ako su zahvaćeni mišići jezika, grkljana i ždrijela, mogu se razviti glosofaringealne distonije koje mogu uzrokovati poteškoće u artikulaciji i disanju. Akutne distonije su dramatična stanja koja uzrokuju veliku nelagodu i strah kod pacijenta, ali i kod medicinskog osoblja (1,2).

Akatizija je karakterizirana subjektivnim osjećajem unutarnjeg nemira i snažnom potrebom za kretanjem, što dovodi do ponavljajućih pokreta poput cupkanja u mjestu, ljuljanja ili potrebe za ustajanjem, uznemirenim koraćanjem. Obično se javlja unutar četiri tjedna od početka primjene lijeka ili povećanja doze. Zbog uglavnom nejasne i nespecifične prezentacije, akatizija se nerijetko krivo dijagnosticira kao anksioznost, sindrom nemirnih nogu ili uznemirenost. Ako se akatizija pogrešno okarakterizira kao pogoršanje psihičkog stanja u okviru osnovnoga psihičkog poremećaja, intervencija koja uslijedi, tj. podizanje doze antipsihotika, može dovesti do pogoršanja kliničke slike (1,15).

Treba posumnjati na akatiziju ako se koriste visokopotentni lijekovi starije generacije, poput haloperidola i flufenazina, ili određeni lijekovi nove generacije za koje je poznato da češće izazivaju akatiziju, kao što je aripiprazol. Također, treba posumnjati i na temelju karakteristične kliničke slike koja se javlja iznenada nakon početka uzimanja lijeka ili tijekom terapije, a posebice ako nije praćena specifičnim psihopatološkim sadržajima koji bi upućivali na pogoršanje psihičkog stanja kao uzrok nemira (1).

Parkinsonizam induciran lijekovima manifestira se tremorom, rigidnošću i usporenim motoričkim funkcijama u trupu i udovima. Često su prisutne poteškoće pri ustajanju iz sjedećeg položaja, poteškoće u započinjanju hoda, fleksijsko držanje tijela, hipomimija (smanjena/potpuno neizražajna mimika) i hod sitnim koracima (11,16,17).

Tardivna diskinezija manifestira se nevoljnim koreoatetoidnim pokretima koji zahvaćaju mišiće orofacijalne regije i jezika, a rjeđe trup i udove. Iako simptomi obično nisu bolni, mogu ometati društvenu interakciju i uzrokovati poteškoće pri žvakanju, gutanju i govoru. Često nastaje nakon dugotrajnog, višemjesečnog ili višegodišnjeg uzimanja fenotiazinskih pripravaka i drugih lijekova (npr. antiemetika koji su antagonisti dopaminskih receptora) (11,18).

### 2.3.2. POSTUPCI I INTERVENCIJE

Ako pacijent ima akutni oblik EPS-a, posebno distoniju, pružatelji zdravstvene skrbi moraju procijeniti je li potrebna hitna intervencija za održavanje dišnog puta, jer laringealne i faringealne distonične reakcije mogu povećati rizik od razvoja respiratornog zastoja. Rijetko distonične reakcije mogu biti i životno ugrožavajuće, te pružatelji zdravstvene skrbi moraju prekinuti primjenu uzročnog agensa, pobrinuti se za ublažavanje boli ako je prisutna. Ako je uzročni lijek tipični antipsihotik prve generacije, može se isprobati prelazak na atipični antipsihotik (2).

U liječenju akutne distonije primjenjuju se antikolinergici (biperiden, benztropin, triheksifenidil) parenteralno, putem intramuskularnih ili intravenskih injekcija. U Republici Hrvatskoj je, od antikolinergika, u uporabi biperiden, 2 mg do 3 puta dnevno (1).

Benzodiazepini, posebno diazepam, često se koriste za liječenje akutne distonije. Važno je imati na umu da intramuskularna primjena diazepamama može rezultirati nesigurnom farmakokinetikom, pa se daje prednost intravenskoj primjeni. Klonazepam i lorazepam su također uobičajeni benzodiazepini koji se koriste. Ako je intenzitet i karakter simptoma povoljan, lijekovi se mogu primjenjivati i peroralno. Osim navedenih lijekova, difenhidramin, koji je antihistaminik, može se primijeniti peroralno ili parenteralno, ovisno o dostupnosti pripravaka, u dozi od 25 mg do 4 puta dnevno (1).

Za liječenje akatizije primjenjuju se slične strategije kao i kod distonije, uključujući prekid ili smanjenje doze uzročnog lijeka, prelazak na atipični antipsihotik ako je uzrokovan tipičnim antipsihotikom prve generacije, te primjena antimuskarinskih lijekova. Dodatne terapijske strategije specifične za akatiziju uključuju primjenu beta blokatora (najčešće propranolola), amantadina, klonidina, benzodiazepina, mirtazapina, mianserina (tetraciklički antidepresiv), ciproheptadina i propoksifena (2).

Tardivna diskinezija se liječi povlačenjem ili smanjenjem doze uzročnog lijeka, prelaskom na atipični antipsihotik, izbjegavanje antimuskarinskih lijekova (iako se navodi kako je triheksifenidil terapijski), injekcijom botulinum toksina za facijalnu diskineziju, benzodiazepinima, amantadinom i primjenom lijekova koji iscrpljuju dopamin (npr. tetrabenazin). Također su prijavljeni kao terapijski učinkoviti levetiracetam, zonisamid, pregabalin, vitamina B6 i vitamina E (2,18,20).

Parkinsonizam izazvan lijekovima se liječi prekidom ili smanjenjem doze lijeka koji ga je uzrokovao, prelaskom na atipični antipsihotik i primjenom lijekova koji se koriste za Parkinsonovu bolest, uključujući amantadin, antikolinergici, agonisti dopamina i levodopa (17).

### 2.3.3. PROGNOZA I KOMPLIKACIJE

EPS se obično spontano povuče ili poboljša uz farmakološku intervenciju. Akutne distonične reakcije često su prolazne, ali su u literaturi opisane i kasne i dugotrajne tardivne distonije kod kojih simptomi traju godinama. Studija koja obuhvaćala 107 slučajeva tardivne distonije izvijestila je da je samo 14 % pacijenata postiglo remisiju tijekom prosječnog razdoblja praćenja od 8,5 godina. Slično tome, iako se akutna akatizija može spontano povući ili poboljšati uz odgovarajuću terapiju, studije su izvijestile o slučajevima tardivne akatizije koja traje godinama. Tardivna diskinezija također trajno perzistira, s kumulativnom stopom perzistencije koja može doseći čak 82 % u studiji pacijenata sa shizofrenijom (2).

Od komplikacija se može javiti rhabdomioliza, rijetka komplikacija lijekom izazvane distonije, posebno ako je prisutna produžena distonija (2). Kao posljedica infekcije i prilagodbe lijekova u značajnom broju pacijenata se može javiti životno ugrožavajuće stanje koje se očituje vrućicom, tahikardijom, tahipnejom, hipertenzivnom krizom, dijaforezom (pojačano znojenje), disfagijom i respiratornim zatajivanjem (u engleskoj literaturi se stanje naziva *dystonic storm*) (19). Nepravilna dijagnoza i nedovoljno adekvatno liječenje EPS-a povezani su s suicidalnim mislima, agresijom i nasiljem (2).

### 2.4. NEUROLEPTIČKI MALIGNI SINDROM

Neuroleptički maligni sindrom (NMS) je potencijalno životno ugrožavajuće stanje povezano s upotrebom lijekova koji antagoniziraju dopaminske receptore ili s naglim povlačenjem dopaminergičkih lijekova (**tablica 2.**). NMS je povezan s gotovo svakim neuroleptičkim agensom, ali se češće javlja kod primjene tipičnih antipsihotika poput haloperidola i flufenazina. Može biti izazvan i pri uporabi TCA, metoklopramida, prokloperazina, karbamazepina, fenitoina, litija i drugih lijekova (1,21).



**Tablica 2.** Lijekovi povezani s razvojem NMS-a. Prevedeno i izrađeno prema podacima (21).

Tipični antipsihotici	Haloperidol, Klorpromazin, Flufenazin, Tioridazin, Trifluoperazin, Tiotiksen, Loksapin, Bromperidol, Promazin, Klopentiksol
Atipični antipsihotici	Olanzapin, Klozapin, Risperidon, Kvetiapin, Ziprasidon, Aripiprazol, Zotepin, Amisulprid
Antiemetici	Droperidol, Domperidon, Metoklopramid, Prometazin, Proklorperazin
Drugi lijekovi	Tetrabenazin, Rezerpin, Amoksapin, Diatrizoat, Litij, Fenelzin, Dotiepin, Trimipramin, Dezipramin, Levodopa, Amantadin, Tolkapon, agonisti dopamina

Prvi put je opisan kasnih 1950-ih godina nakon uvođenja neuroleptičkih lijekova za liječenje psihoza. Klasično, dijagnoza NMS-a se postavlja na temelju prisutnosti četiri glavna simptoma koji uključuju mišićnu rigidnost, hipertermiju, promijenjenu svijest i disfunkciju autonomnog sustava nakon izloženosti neuroleptičkim lijekovima. Međutim, postoji različitost u pojavi, progresiji i ishodu NMS-a (22).

Učestalost pojave NMS-a varira od 0,01 % do 3,2 % kod pacijenata koji uzimaju neuroleptičke lijekove. Učestalost se smanjuje zbog novijih lijekova s manjom vjerojatnosti uzrokovanja NMS-a i zbog povećane svijesti o tom stanju. Češće se javlja kod mladih odraslih osoba i muškaraca (omjer 2:1 u odnosu na žene), a u gerijatrijskoj populaciji je učestalija nakon povlačenja dopaminergičkih lijekova (21).

Patofiziologija NMS-a je složena i nepotpuno razjašnjena. Većini simptoma se pripisuje naglo smanjenje centralne dopaminergičke aktivnosti zbog blokade D2 receptora ili naglog povlačenja stimulacije D2 receptora. Uključeni su i drugi neurotransmiteri, a NMS ima značajke koje sugeriraju poremećaj simpatičkog živčanog sustava. Druge teorije predlažu poremećaj muskuloskeletnog sustava posredovanog kalcijem, patofiziološki sličan malignoj hipertermiji. Genetska ispitivanja ukazuju na predispoziciju za razvoj NMS-a kod određenih osoba (21).

### 2.4.1. KLINIČKA SLIKA I PROCJENA

NMS karakteriziraju simptomi poput mišićne rigidnosti, agitacije, neuroloških simptoma poput distonije, poteškoća pri gutanju, bradikinezije ili akinezije, nemogućnosti govora, nistagmusa, tremora, patoloških refleksa te simptoma autonomne disfunkcije kao što su povišena tjelesna temperatura, pojačano znojenje, povišen krvni tlak i puls. Simptomi se mogu pojaviti unutar 72 sata i često započinju mišićnom rigidnošću koja ne reagira na antikolinergičnu terapiju, a zatim progrediraju do povišene tjelesne temperature i promjene svijesti uz nestabilne vitalne znakove. NMS se može javiti s kliničkim znakovima koji odstupaju od klasične progresije, može pokazivati atenuirane simptome ili se samo dio simptoma može pojaviti (1).

Iako postoji varijabilnost u tijeku poremećaja, promjene mentalnog stanja su zabilježene kao rani znak, karakterizirane delirijem ili promijenjenom svijesti koja se kreće od stupora do kome. Generalizirana mišićna rigidnost, obično opisana kao "olovna cijev" u svojoj najtežoj formi, smatra se osnovnom karakteristikom NMS-a (22).

Budući da pojava simptoma NMS-a nije nužno vezana uz uvođenje ili promjenu doze lijeka, dijagnostička procjena može biti otežana. Stanja koja mogu prouzrokovati kliničku sliku poput NMS-a i koja treba isključiti jesu: infekcije CNS-a, toksična encefalopatija, autoimuni poremećaji, endokrinološki poremećaji, antikolinergički delirij, sistemne infekcije, CVI ili novotvorine mozga, epileptički status, toplotni udar i dehidracija, maligna hipertermija (1).

Korištenjem Delphi metode, međunarodni panel stručnjaka iz različitih područja predložio je dijagnostičke kriterije za NMS koji uključuju sljedeće parametre:

1. Izloženost antagonistu dopamina ili povlačenje agonista dopamina unutar 72 sata prije pojave simptoma.
2. Hipertermija na najmanje 2 mjerenja, veća od 100.4 °F ili 38 °C, mjereno oralno.
3. Rigidnost.
4. Promjene u mentalnom statusu, smanjenje ili fluktuirajuća razina svijesti.
5. Povišena razina kreatin-kinaze od najmanje 4 puta gornje granice normalnih vrijednosti.
6. Labilnost simpatičkog sustava s najmanje 2 od sljedećih parametara:

- a. Povišenje krvnog tlaka, sistoličkog ili dijastoličkog, za  $\geq 25$  % u odnosu na početnu vrijednost.
  - b. Fluktuacije krvnog tlaka  $\geq 20$  mmHg dijastolički ili 25 mmHg sistolički u roku od 24 sata.
  - c. Pojačano znojenje.
  - d. Urinarna inkontinencija.
- 7. Hipermetabolizam, definiran kao povećanje srčane frekvencije za  $\geq 25$  % u odnosu na početnu vrijednost i povećanje respiratorne frekvencije za  $\geq 50$  % u odnosu na početnu vrijednost.
  - 8. Isključenost drugih etiologija, uključujući infekciju, izloženost toksinima ili metaboličke ili neurološke uzroke (22).

S obzirom na veliki broj kliničkih entiteta koji mogu prouzročiti simptome nalik NMS, preporučuje se temeljita dijagnostička obrada radi potvrde dijagnoze NMS te isključivanja drugih mogućih stanja. Sama dijagnostika će ovisiti o ograničenjima odjela/ustanove u kojoj se započinje obrada i liječenje pacijenata sa sumnjom na NMS (1).

Preporučuje se provođenje: detaljnog tjelesnog pregleda s neurološkim statusom, redovito praćenje tjelesne temperature i vitalnih funkcija te izvođenje određenih laboratorijskih pretraga. To uključuje KKS, određivanje razine kreatin-kinaze, jetrenih enzima, elektrolita, ureje i kreatinina, analizu urina, kao i određivanje hormona štitnjače. Osim toga, kada je moguće, preporučuje se proširiti osnovne pretrage sa analizom mioglobina u urinu, serumskim aldolazama, lumbalnom punkcijom, koagulogramom, toksikološkim ispitivanjem, određivanjem serumske razine litija te izvođenjem EEG-a, CT/MR mozga. U slučaju sumnje na sistemsku infekciju, može se učiniti urino- i hemokulturu (1).

#### **2.4.2. POSTUPCI I INTERVENCIJE**

NMS je neurološka hitnost, a kašnjenje u postavljanju dijagnoze i liječenju može rezultirati značajnim morbiditetom ili smrću. Najvažnije je prekinuti uporabu uzročnog lijeka, a zatim provesti suportivnu terapiju. To uključuje agresivno sniženje temperature, ispravljanje volumnih deficita i eventualnih neravnoteža elektrolita. Pacijenti su skloni poremećajima srčanog ritma i respiratornom zatajenju zbog rigidnosti prsnog koša. Liječenje se provodi primjenom antiaritmika i mehaničke ventilacije po potrebi (21).

Najčešće korišteni lijekovi u liječenju NMS su sljedeći: bromokriptin (dopaminski agonist) u dozi od 2,5 mg, 2 ili 3 puta dnevno, do maksimalno 45 mg dnevno; dantrolen (mišićni relaksans) u dozi od 1 mg/kg dnevno intravenozno; levodopa/karbidopa u dozi od 50 do 100 mg dnevno intravenskom infuzijom; amantadin u dozi od 200 do 400 mg dnevno, podijeljeno na više doza; benzodiazepini, kao što je lorazepam, u dozi od 1 do 2 mg parenteralno; a mogu se koristiti i drugi benzodiazepini (1).

Ako je sindrom uzrokovan naglim povlačenjem dopaminergičkih lijekova, ponovna primjena lijeka može ublažiti simptome. Osim potpornih mjera i farmakoterapije, u liječenju NMS-a moguća je i uporaba elektrokonvulzivne terapije (EKT). Primjenjuje se kada druge mjere nisu uspješne, a opisan je pozitivan odgovor i nakon samo tri tretmana. EKT također omogućuje liječenje osnovnog psihijatrijskog poremećaja. Kako bi se spriječio razvoj NMS-a, preporučuje se korištenje najnižih doza antipsihotika koje su još uvijek učinkovite (1,21).

### **2.4.3. PROGNOZA I KOMPLIKACIJE**

Raniji izvještaji o smrtnosti slučajeva s NMS-om su bili veći od 30 %. Međutim, povećana svijest, ranije otkrivanje i poboljšano potporno liječenje su smanjili smrtnost na manje od 10 %. Uz rano dijagnosticiranje i agresivno liječenje, većina bolesnika se potpuno oporavi u roku od 2 do 14 dana. Odgođeno liječenje može rezultirati značajnim morbiditetom poput rezidualne katatonije, parkinsonizma, bubrežnih ili kardiopulmonalnih komplikacija (21).

Smrt je obično rezultat srčanih aritmija, diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK), respiratornog zatajenja ili zatajenja bubrega. Mnogi pacijenti mogu uspješno nastaviti s primjenom neuroleptičkih lijekova, ali kod nekih se mogu javiti ponavljajući simptomi.

Smjernice za ponovno započinjanje terapije neurolepticima preporučuju:

1. Čekanje najmanje dva tjedna nakon nestanka simptoma.
2. Uporabu lijekova niže potentnosti.
3. Početak s niskim dozama i postupno titriranje do postizanja učinka
4. Izbjegavanje istovremene primjene litija s neurolepticima.

Bolesnicima treba savjetovati da izbjegavaju dehidraciju te treba pažljivo pratiti simptome ponovne pojave NMS-a (21).

## 2.5. SEROTONINSKI SINDROM

Serotoninski sindrom (SS) je stanje izazvano lijekovima (obično antidepresivima) koje rezultira serotoninergičkom hiperaktivnošću. Kako se povećava broj pacijenata koji se liječe zbog teškog depresivnog poremećaja, tako se povećava i populacija koja je podložna razvoju SS-a. Prekomjerna sinaptička stimulacija 5-HT<sub>2A</sub> receptora rezultira autonomnim i neuromuskularnim poremećajima s potencijalno životno ugrožavajućim posljedicama (23).

SS se obično manifestira kao trijas disfunkcije autonomnog živčanog sustava, neuromuskularne ekscitacije i promijenjenog mentalnog stanja. Simptomi su rezultat povećanih razina serotonina koji utječu na središnji i periferni živčani sustav. SS može biti izazvan lijekovima koji sprječavaju ponovni unos serotonina u neurone, inhibiraju njegov mehanizam, povećavaju serotoninsku aktivnost ili izravno djeluju na serotoninske receptore (1,4).

Uz antidepresive koji utječu na serotoninski sustav (SSRI, MAOi, TCA, SNRI, antagonisti serotonina i noradrenalina, te dualni serotoninski antidepresivi), razvoju SS-a doprinosi i istodobna uporaba različitih drugih lijekova i tvari. To uključuje litij, sumatriptan, meperidin, metadon, tramadol, buspiron, LSD, kokain, MDMA, amfetamin, metoklopramid, triptofan i linezolid. Obično ga izazove kombinacija lijekova (**tablica 3.**), ali može se javiti i kod monoterapije (SSRI) (1).

**Tablica 3.** Kombinacije lijekova koje izazivaju razvoj SS-a. Prevedeno i izrađeno prema podacima (24).

Skupina lijekova	Kombinacije lijekova
MAOi	MAOi + SSRI/SNRI/TCA/Opijati Imipramin + Tranilcipromin Fenelzin + Meperidin
SSRI	SSRI + MAOi/TCA/SNRI/Opijati/Triptani Fluoksetin + Karbamazepin/Fentermin/Fentanil
SNRI	SNRI + TCA/MAOi/Opijati/Triptani Venlafaksin + Litij/Inhibitori kalcineurina/Mirtazapin/Tranilcipromin
Ostali antidepresivi	Mirtazapin + SSRI

	Trazodon + Amitriptilin + Litij
Opijati	Opijati + MAOi/SSRI/SNRI/Triptani
Lijekovi za prehladu	Dekstrometorfan + SSRI/TCA/Atipični antipsihotici
Atipični antipsihotici	Olanzapin + Citalopram i Litij Risperidon + Paroksetin/Fluoksetin
Antibiotici/antifungici	Linezolid + SSRI/Tapentadol Flukonazol + Citalopram Ciprofloksacin + Metadon + Venlafaksin

SS se može javiti u svim dobnim skupinama, od novorođenčadi do starijih osoba, a povećana incidencija vjerojatno odražava sve veću upotrebu serotoninergičkih lijekova u kliničkoj praksi. Incidencija SS-a nije poznata, jer se radi se o relativno rijetkom stanju koje se teško može detektirati u randomiziranim kontroliranim kliničkim pokusima, a stanje je nedovoljno prepoznato i nedovoljno prijavljivano od strane liječnika (24).

### 2.5.1. KLINIČKA SLIKA I PROCJENA

Prethodno je spomenuto kako se SS obično manifestira kao trijas disfunkcije autonomnog živčanog sustava, neuromuskularne ekscitacije i promijenjenog mentalnog stanja, međutim ovi simptomi se ne moraju javiti istovremeno: disfunkcija autonomnog živčanog sustava prisutna je kod 40 % pacijenata, neuromuskularna ekscitacija kod 50 %, a promijenjeni mentalni status kod 40 % pacijenata. Simptomi mogu varirati od blagih do potencijalno životno ugrožavajućih (4).

Od poremećaja autonomne funkcije se javljaju: dijaforeza, tahikardija, mučnina i povraćanje, midrijaza (proširene zjenice). Ostali znakovi mogu uključivati povećan motilitet crijeva, proljev i crvenilo kože. Što se tiče neuromuskularne ekscitacije, javljaju se: mioklonus, povećan tonus miškulature i rigidnost, hiperrefleksija, hipertermija. Također se mogu javiti spontani ili inducirani klonus, očni klonus (kontinuirane ritmičke oscilacije pogleda) i tremor. Promijenjeno mentalno stanje uključuje konfuznost, agitaciju, halucinacije, također se može razviti anksioznost, pospanost i komu (4).

Simptomi serotoninske toksičnosti javljaju se unutar sat vremena od ingestije lijeka kod otprilike 28 % pacijenata, a u roku od 6 sati kod 61 % pacijenata. U blagom obliku se SS

može manifestirati tremorom ili trzanjem mišića te anksioznošću, kao i s hiperrefleksijom, tahikardijom, pojačanim znojenjem i midrijazom. Anamnestički se može otkriti nedavno započeta terapija antidepresivima ili lijek za prehladu i kašalj koji sadrži dekstrometorfan (25,26).

U umjerenoj toksičnosti, pacijenti se javljaju sa značajnom uznemirenošću, uz agitaciju i nemir. Simptomi mogu uključivati hiperrefleksiju i klonus donjih ekstremiteta, opsoklonus (višesmjerni, nasumični pokreti očima), pojačanu peristaltiku, proljev, mučninu, povraćanje, tahikardiju, hipertenziju, pojačano znojenje, midrijazu i hipertemiju (ispod 40 °C). Anamneza može otkriti upotrebu ecstasyja ili kombiniranu terapiju kao što su antidepresiv s proserotoninergičkim opioidom, antiepileptikom ili inhibitorom CYP2D6 ili CYP3A4 (25).

Teški oblik SS-a je životno ugrožavajuće stanje koje može dovesti do višestrukog zatajenja organa s DIK-om u roku od nekoliko sati. Poremećaj autonomnog živčanog sustava može uzrokovati fluktuacije u vitalnim znakovima, dok u kasnijim fazama sindroma postoji mogućnost pojave epileptičkih napadaja (1).

Velika varijabilnost simptoma i njihovog intenziteta, od blagih do ozbiljnih i potencijalno opasnih, otežava dijagnosticiranje SS-a. Razina serotonina u serumu nije pouzdan pokazatelj toksičnosti i slabo korelira s kliničkom slikom. Postoje dva klinička alata za dijagnosticiranje SS-a: Hunterovi kriteriji i Sternbachovi kriteriji za dijagnozu SS-a (1,4).

Hunterovi kriteriji se temelje više na fizičkim nalazima. Pacijent mora uzimati serotoninergični lijek i imati jedan od sljedećih simptoma:

1. Spontani klonus
2. Inducirani klonus uz agitaciju ili dijaforezu
3. Očni klonus uz agitaciju ili dijaforezu
4. Inducirani klonus ili očni klonus, uz hipertoniju i hipertermiju
5. Tremor uz hiperrefleksiju (4).

Po Sternbachovim kriterijima, pacijent mora koristiti serotoninergični lijek, ne smije imati druge uzroke simptoma, nedavno nije smio koristiti neuroleptički lijek, te mora imati tri simptoma od navedenih:

1. Promjene mentalnog statusa
2. Agitacija
3. Hiperrefleksija

4. Mioklonus
5. Pojačano znojenje
6. Drhtanje
7. Tremor
8. Proljev
9. Nekoordiniranost
10. Vrućica (4).

Hunterovi kriteriji imaju prednost u primjeni zbog veće specifičnosti (97 % nasuprot 96 %) i osjetljivosti (84 % nasuprot 75 %) od Sternbachovih kriterija kada se usporede sa zlatnim standardom dijagnoze po kliničkim toksikolozima (27).

U diferencijalnu dijagnozu spadaju stanja koja mogu izazvati sličnu kliničku sliku: infekcije CNS-a, neoplazme, CVI, maligna hipertermija, sistemske infekcije, toplotni udar, autoimuni poremećaji (npr. sistemski eritemski lupus), tireotoksična oluja, intoksikacija amfetaminima, kokainom, MDMA-om i antikolinergicima (1).

### **2.5.2. POSTUPCI I INTERVENCIJE**

Dva glavna pristupa u liječenju sindroma serotonina su prekid primjene serotoninergičnih lijekova i potporna terapija. Većina pacijenata pokazuje poboljšanje unutar 24 sata nakon ukidanja uzročnog lijeka i početka terapije. Za blagi SS, liječenje uključuje već spomenuti prekid primjene lijeka i suportivnu terapiju putem intravenskih tekućina, korekcije vitalnih znakova i simptomatsko liječenje benzodiazepinom. Pacijenti bi trebali biti hospitalizirani i promatrani tijekom 12 do 24 sata kako bi se spriječilo pogoršanje stanja (4).

Za umjereni oblik, liječenje također uključuje prekid primjene serotoninergičnog lijeka i potpurnu terapiju. Preporučuje se simptomatsko liječenje benzodiazepinom i neseserotoninergičnim antiemeticima, te primjena standardnih mjera hlađenja kod hipertermije. Pacijenti bi trebali biti hospitalizirani i promatrani tijekom 12 do 24 sata kako bi se spriječilo pogoršanje stanja (4).

Kod ozbiljnog oblika, liječenje treba biti fokusirano na respiratorni sustav, disanjem i cirkulacijom – odnosno "ABC" postupak. Dva glavna rizika za život su hipertermija (temperatura iznad 40 °C) i mišićna rigidnost koja može dovesti do hipoventilacije. Kontroliranje hipertermije i mišićne rigidnosti može spriječiti druge teške komplikacije.



Pacijenti s teškom SS trebaju biti sedirani, paralizirani i intubirani. To će reducirati mišićnu hipertoniju i omogućiti mehaničku ventilaciju. Paraliza također sprječava pogoršanje hipertermije koja je uzrokovana mišićnom rigidnošću (4,27).

Kardiovaskularne komplikacije je potrebno liječiti prema standardima struke. Dobro je izbjegavati fizičko sputavanje jer ono može pridonositi pogoršanju stanja s obzirom na razvoj laktične acidoze i njezin utjecaj na pogoršanje simptoma. Ako se fizičko sputavanje ne može izbjeći, ono treba biti što je kraće moguće (1).

Od farmakoterapije se mogu upotrebljavati antikonvulzivi i benzodiazepini (uglavnom lorazepam), te antagonisti serotonina koji su pokazali određeni uspjeh u prijavljenim slučajevima, poput ciproheptadina (0,25 mg/kg dnevno podijeljeno u 3 podjednake doze) i klorpromazina. Ciproheptadin je dostupan samo u obliku tableta za oralnu primjenu, ali može se zdrobiti i dati putem nazogastrične sonde. Klorpromazin je antagonist 5-HT<sub>1A</sub> i 5-HT<sub>2A</sub> receptora i može se primijeniti intramuskularno. Unatoč izvješćima o njegovoj učinkovitosti, rizik od hipotenzije, distoničnih reakcija i NMS-a ga čini manje poželjnom opcijom (1,4).

### **2.5.3. PROGNOZA I KOMPLIKACIJE**

SS ima širok spektar kliničkih manifestacija ovisnih o dozi, kreću se od vrlo blagih do ozbiljnih i potencijalno životno opasnih toksičnih stanja. Prognoza je obično povoljna ako se sindrom prepozna na vrijeme, prekine uzimanje uzročnog sredstva i komplikacije se tretiraju. Kliničar mora kad posumnja na SS, čak i ako dijagnoza nije jasna, prekinuti uzimanje svih serotoninergičnih sredstava i započeti potpuno liječenje (24).

U većini slučajeva SS se obično povlači u roku od 24 sata nakon prestanka uzimanja lijeka, iako u manjem broju slučajeva, ako lijek ima aktivne metabolite ili duže vrijeme poluraspada, simptomi mogu trajati duže od toga. U blažim slučajevima, liječnik u suradnji s pacijentom, procijeni rizike i koristi, te odluči treba li pacijent ponovno započeti uzimanje serotoninergičkog lijeka (po mogućnosti u nižoj dozi) (24).

Komplikacije koje se mogu javiti u teškim slučajevima SS-a mogu uključivati: epileptičke napadaje, zatajenje bubrega, metaboličku acidozu, rabdomiolizu, diseminiranu intravaskularnu koagulaciju, akutni respiratorni distresni sindrom, respiratorno zatajenje i smrt (24).

### 3. ZAKLJUČAK

Ekstrapiramidalni simptomi, neuroleptički maligni sindrom i serotoninski sindrom su ozbiljni psihijatrijski i neurološki poremećaji koji mogu biti uzrokovani određenim psihofarmakološkim lijekovima. Rani prekid uporabe lijekova, hitna medicinska intervencija i simptomatsko liječenje ključni su faktori u postizanju povoljnog ishoda i smanjenju rizika od ozbiljnih komplikacija. Pravovremena dijagnoza i učinkovito liječenje su od izuzetne važnosti radi osiguranja dobrobiti pacijenta. Napretkom medicine će se zasigurno poboljšati kako dijagnostički (lakše otkrivanje i razlučivanje od drugih stanja koja izazivaju sličnu kliničku sliku), tako i terapijski postupci koji će biti specifičniji i koji će smanjiti rizik od komplikacija te poboljšati ishod za pacijente. Također, edukacija i spoznaja među zdravstvenim stručnjacima o ovim sindromima je nužna, radi brže reakcije i adekvatnije primjene terapijskih mjera. Sve navedeno doprinosi boljem razumijevanju i upravljanju ovim hitnim psihijatrijskim stanjima, pružajući pacijentima sigurnu, optimalnu skrb.

#### 4. ZAHVALE

Zahvaljujem izv. prof. dr. sc. Miroslavu Hercegu na mentorstvu, stručnoj pomoći i jasnim uputama tijekom izrade diplomskog rada. Vaš angažman i smjernice su mi pomogle u svladavanju izazova s kojima sam se susreo tijekom pisanja.

Također, želim iskazati duboku zahvalnost svojim roditeljima i bratu na nepokolebljivoj podršci tijekom mog studijskog putovanja. Njihova ljubav, ohrabrenje i uvijek prisutna podrška bili su mi neprocjenjivi izvor motivacije i snage da ustrajem u ostvarenju svojih ciljeva.

Naposljetku, zahvaljujem se i svim prijateljima i kolegama koji su mi pružali podršku, dijelili znanje i iskustva te uljepšali moje studentske dane.

S poštovanjem,

Matej Marić

## LITERATURA

1. Herceg M, Jukić V, Kovačić Petrović Z, Savić A. Hitna stanja u psihijatriji. Zagreb: Medicinska naklada; 2021.
2. D'Souza RS, Hooten WM. Extrapiramidal Symptoms [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [pristupljeno 7. 6. 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534115/>
3. Tueth MJ. Emergencies caused by side effects of psychiatric medications. The American Journal of Emergency Medicine. 1994;12(2):212–6.
4. Wang RZ, Vashistha V, Kaur S, Houchens NW. Serotonin syndrome: Preventing, recognizing, and treating it. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2016;83(11):810–7.
5. Jukić V. Hitna stanja u psihijatriji. U: Begić D, Jukić V, Medved V, ur. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. Str.322-338.
6. Caraci F, Enna SJ, Zohar J, Racagni G, Zalsman G, van den Brink W, i sur. A new nomenclature for classifying psychotropic drugs. British Journal of Clinical Pharmacology. 2017;83(8):1614–6.
7. Chokhawala K, Stevens L. Antipsychotic Medications [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [pristupljeno 8. 6. 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519503/>
8. Dubovsky SL, Marshall D. Benzodiazepines Remain Important Therapeutic Options in Psychiatric Practice. Psychotherapy and Psychosomatics. 2022;91(5):307–34.
9. Harmer CJ, Duman RS, Cowen PJ. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. The Lancet Psychiatry. 2017;4(5):409–18.
10. Khawam EA, Laurencic G, Malone DA. Side effects of antidepressants: an overview. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2006;73(4):351–3.
11. Brinar V, i sur. Neurologija za medicinare. 2., obnovljeno i dopunjeno izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
12. Musco S, Ruekert L, Myers J, Anderson D, Welling M, Cunningham EA. Characteristics of Patients Experiencing Extrapiramidal Symptoms or Other Movement Disorders Related to Dopamine Receptor Blocking Agent Therapy. Journal of Clinical Psychopharmacology [internet]. 2019 [pristupljeno 16. 6. 2023.];39(4):336–43. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6594730/>
13. Divac N, Prostran M, Jakovcevski I, Cerovac N. Second-Generation Antipsychotics and Extrapiramidal Adverse Effects. Biomed Res Int 2014.

14. Poznić Ješić M, Ješić A, Babović Filipović J, Živanović O. Extrapiramidal syndromes caused by antipsychotics. *Med Pregl* 2012;65:(11-12):521-526.
15. Salem H, Nagpal C, Pigott T, Teixeira AL. Revisiting Antipsychotic-induced Akathisia: Current Issues and Prospective Challenges. *Current Neuropharmacology*. 2017;15(5).
16. Bohlega SA, Al-Foghom NB. Drug-induced Parkinson`s disease. A clinical review. *Neurosciences (Riyadh)*. 2013;18(3):215-21. PMID: 23887211.
17. Shin HW, Chung SJ. Drug-Induced Parkinsonism. *Journal of Clinical Neurology*. 2012;8(1):15.
18. Cornett EM, Novitch M, Kaye AD, Kata V, Kaye AM. Medication-Induced Tardive Dyskinesia: A Review and Update. *Ochsner J*. 2017;17(2):162-174.
19. Termsarasab P, Frucht SJ. Dystonic storm: a practical clinical and video review. *Journal of Clinical Movement Disorders*. 2017;4(1).
20. Cloud LJ, Zutshi D, Factor SA. Tardive Dyskinesia: Therapeutic Options for an Increasingly Common Disorder. *Neurotherapeutics*. 2013;11(1):166–76.
21. Simon LV, Hashmi MF, Callahan AL. Neuroleptic Malignant Syndrome [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [pristupljeno 21. 6. 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482282/>
22. Ware MR, Feller DB, Hall KL. Neuroleptic Malignant Syndrome. *The Primary Care Companion For CNS Disorders*. 2018;20(1).
23. Francescangeli J, Karamchandani K, Powell M, Bonavia A. The Serotonin Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Practice. *International Journal of Molecular Sciences* [internet]. 2019 [pristupljeno 24. 6. 2023.];20(9):2288. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6539562/>
24. Scotton WJ, Hill LJ, Williams AC, Barnes NM. Serotonin Syndrome: Pathophysiology, Clinical Features, Management, and Potential Future Directions. *International Journal of Tryptophan Research*. 2019;12(12):117864691987392.
25. Iqbal MM, Basil MJ, Kaplan J, Iqbal MT. Overview of serotonin syndrome. *Ann Clin Psychiatry* 2012; 24:310–318.
26. Prakash S, Patel V, Kakked S, Patel I, Yadav R. Mild serotonin syndrome: A report of 12 cases. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2015;18(2):226.
27. Mojtabai R, Olfson M. National Trends in Long-Term Use of Antidepressant Medications. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2013;75(02):169–77.

28. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj. Jurković D, ur. Zagreb: Udruga poslodavaca u zdravstvu Hrvatske; 2023; 446-452
29. Jakovljević M. Biološka terapija u psihijatriji. U: Begić D, Jukić V, Medved V, ur. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. Str. 339-368.

## **ŽIVOTOPIS**

Rođen sam 14. veljače 1995. godine u Novoj Gradišci, Republika Hrvatska. Osnovnu školu i Opću gimnaziju sam završio u Novoj Gradišci. 2016. godine sam upisao željeni fakultet, Medicinski fakultet u Zagrebu. Studentski dani i stažiranje u bolnicama su mi bili zadovoljstvo i rado ću ih se sjećati.