

# Nuspojave antipsihotika

---

**Bušelić, Šime**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2015**

*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:105:680125>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-06**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Šime Bušelić**

# **Nuspojave antipsihotika**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2015.**

Ovaj diplomski rad izrađen je pri Katedri za psihijatriju i psihološku medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, u Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Marine Šagud, dr. med., i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

# SADRŽAJ

1. Sažetak	
2. Abstract	
3. UVOD .....	1
4. EKSTRAPIRAMIDNI POREMEĆAJI MOTORIKE.....	6
Akutna distonija	8
Akatizija	9
Parkinsonizam	10
Tardivna diskinezija	11
Neuroleptički maligni sindrom	14
5. OSTALI NEUROLOŠKI UČINCI.....	15
Konvulzije	15
Sedacija	15
Toksično konfuzno stanje	15
6. UČINCI NA KARDIOVASKULARNI SUSTAV.....	16
Ortostatska (posturalna) hipotenzija	16
Hipertenzija	16
Produljenje QT intervala i iznenadna srčana smrt	17
Miokarditis	19
7. METABOLIČKI I ENDOKRINI UČINCI .....	20
Metabolički sindrom	20
Hiperprolaktinemija	23
Ostali učinci na seksualnu funkciju	24
Smetnje regulacije temperature	24
8. UČINCI NA PROBAVNI I MOKRAĆNI SUSTAV .....	25
Kserostomija	25
Sijaloreja	25
Opstipacija	25
Porast jetrenih enzima	25
Kolestatska žutica	26
Urinarna retencija	26

9. UČINCI NA HEMATOPOEZU.....	26
Agranulocitoza	26
10. UČINCI NA KOŽU I OKO.....	27
Kožne reakcije	27
Depoziti u prednjem očnom segmentu	27
Retinalni depoziti	27
Zamagljen vid na blizinu	27
Akutni glaukom zatvorenog kuta	27
11. ZAKLJUČAK .....	28
12. ZAHVALE.....	29
13. LITERATURA.....	30
14. ŽIVOTOPIS.....	35

# SAŽETAK

## NUSPOJAVE ANTIPSIHOTIKA

Šime Bušelić

Otkriće lijekova s antipsihotičnim učinkom ranih 50-ih godina smatrano je velikim napretkom u liječenju pacijenata oboljelih od psihotičnih poremećaja kao što su shizofrenija i drugi psihotični poremećaji. Iako učinkoviti, antipsihotici starije generacija (tipični antipsihotici) poput klorpromazina i haloperidola mogu izazvati neugodne neurološke neželjene učinke u značajnom broju liječenih pacijenata. Ti učinci, znani kao ekstrapiramidni simptomi (EPS), uzrokovani su blokadom dopaminskih receptora u bazalnim ganglijima.

Ovi simptomi uključuju rane reakcije poput akutne distonije (nevoljnog mišićnog spazma), akatizije (nekontrolirane potrebe za kretanjem) i parkinsonizma s mišićnom rigidnošću, tremorom i bradikinezijom. Najznačajniji ekstrapiramidni učinak je tardivna diskinezija, kasni poremećaj pokreta. Rane ekstrapiramidne reakcije mogu se liječiti antikolinergicima, dok se tardivna diskinezija pokušava ublažiti smanjenjem doze antipsihotika ili zamjenom tipičnog antipsihotika nekim od novijih (atipičnih) antipsihotika poput klopazina, risperidona ili olanzapina. Maligni neuroleptički sindrom je stanje opasno po život karakterizirano teškom mišićnom rigidnošću, vrućicom i hipertenzijom, koje zahtijeva hitno liječenje potpornim mjerama, a mogu se primjeniti i mišićni relaksansi i dopaminski agonisti. Atipični antipsihotici nisu posve lišeni od rizika izazivanja ekstrapiramidnih nuspojava. Neki od njih su povezani s pojavom metaboličkog sindroma, tj. s porastom težine, hiperglikemijom i dislipidemijom, što povećava rizik nastanka aterosklerotske kardiovaskularne bolesti. Blokada autonomnih - adrenergičnih i muskarinskih receptora uzrok je brojnim neželjenim učincima ovih lijekova, kao što su ortostatska hipotenzija, opstipacija i retencija urina. Produljenje QT intervala, koje se viđa kod primjene nekih antipsihotika, može izazvati maligne aritmije i iznenadnu smrt. Poremećaji seksualne i reproduktivne funkcije posljedica su brojnih mehanizama, između ostalog i hiperprolaktinemije. Toksične reakcije, kao i reakcije preosjetljivosti nisu česte, a najopasnija među njima je agranulocitoza, potencijalno fatalna posljedica terapije klopazinom.

Ključne riječi: ekstrapiramidni sindrom, metabolički sindrom, autonomni poremećaji,

QT produljenje, agranulocitoza

## ABSTRACT

### ADVERSE EFFECTS OF ANTIPSYCHOTICS

Šime Bušelić

Development of antipsychotic drugs in early 50s was considered as a major breakthrough in the treatment of patients suffering from psychotic disorders like schizophrenia and delusional syndromes. Although effective, first generation antipsychotics (typical antipsychotics) such as chlorpromazine and haloperidol can induce unpleasant neurological adverse effects in significant number of patients. Those effects, called extrapyramidal symptoms ((EPS), are caused by the blockade of dopaminergic receptors in basal ganglia. Extrapyramidal disorders include early reactions like acute dystonia (involuntary muscle spasm), akathisia (compelling need to be in constant motion) and parkinsonism with rigidity, tremor and bradykinesia. Tardive dyskinesia, is a movement disorder with late onset. While early extrapyramidal reactions can be treated by anticholinergics, management of tardive dyskinesia includes dosage reduction or replacement of typical antipsychotic drug with a newer, atypical one, such as clozapine, risperidone or olanzapine. Malignant neuroleptic syndrome is a life-threatening condition characterized by severe muscle rigidity, fever and hypertension, that requires emergency supportive measures and muscle relaxants, dopamine agonists may be given to relieve symptoms. Atypical agents are not completely devoid of risk from inducing extrapyramidal adverse effects. Some of them are associated with the development of metabolic syndrome, i.e. weight gain, hyperglycemia and dyslipidemia, which raises the risk of atherosclerotic cardiovascular disease. The blockage of autonomic  $\alpha$ -adrenergic and muscarinic receptors is the cause to multiple adverse effects of these medications, such as orthostatic hypotension, constipation and urinary retention. QTc interval prolongation, which can be seen with some antipsychotics, may provoke malignant arrhythmias and sudden death. Sexual and reproductive function disturbances can be the result of several mechanisms, including hyperprolactinemia. Toxic or allergic reactions are not very common, but the most dangerous among them is agranulocytosis, potentially fatal event induced by clozapine.

Key words: extrapyramidal syndrome, metabolic syndrome, autonomic disorders,  
QT prolongation, agranulocytosis

## UVOD

Moderno doba psihofarmakologije počelo je 50-ih godina prošlog stoljeća otkrićem tvari koje učinkovito suzbijaju ili ublažuju psihotične simptome u stanjima kao što su shizofrenija i slični poremećaji te ostale psihičke bolesti sa pridruženim psihotičnim obilježjima (psihotična depresija, manija), kao i u različitim organskim psihozama. Pojava prvih antipsihotičnih lijekova, rezerpina i klorpromazina, označila je početak dramatične promjene u psihijatrijskoj praksi. Primjena tih lijekova omogućila je deinstitucionalizaciju psihijatrijskih pacijenata, tj. njihovo liječenje u zajednici, u krugu obitelji, a nužne hospitalizacije su, u velikom broju slučajeva, svedene na kratkotrajno, vremenski ograničeno bolničko liječenje, za razliku od prijašnje prakse dugotrajnog, često i doživotnog zadržavanja pacijenata u ustanovama za psihički oboljele osobe. U proteklih 60-ak godina su otkrivene brojne molekule s antipsihotičnim učinkom. Najopćenitija podjela tih lijekova razvrstava ih na one starije, tipične, nekad nazivane neurolepticima zbog visoke učestalosti neželjenih učinaka u središnjem živčanom sustavu koje su uzrokovali u klinički djelotvornim dozama, i novije, atipične antipsihotike koji razdvajaju antipsihotični učinak od neugodnih neuroloških nuspojava – ekstrapiramidnih simptoma (EPS).

Osim revolucije u liječenju psihotičnih poremećaja, ovi lijekovi su se pokazali i vrlo korisnima u istraživanju patofiziologije shizofrenije i drugih psihoza te su značajno pridonijeli razumijevanju fiziologije i farmakologije središnjeg živčanog sustava. Primjerice, otkriće da je antipsihotični učinak klorpromazina povezan s blokadom dopaminskih receptora dovelo je do formiranja dopaminske teorije shizofrenije, što je bio prvi pokušaj objašnjenja bolesti na temelju poremećaja neurotransmitora, ali više se ne smatra dostatnim za objašnjenje svih njenih aspekata. Ipak, ova je teorija još uvijek vrlo važna za razumijevanje glavnih dimenzija shizofrenije, temeljne indikacije za antipsihotičnu terapiju, kao što su pozitivni (halucinacije, deluzije, dezorganizirane misli) i negativni (zaravnjen afekt, nedostatak motivacije, socijalno povlačenje) simptomi. Neki od dokaza koji upućuju na važnu ulogu pojačane aktivnosti dopaminergičnog sustava u nastanku psihoza su:

- (1) mnogi antipsihotici snažno blokiraju postsinaptične D<sub>2</sub>-receptore u središnjem živčanom sustavu
- (2) lijekovi koji pojačavaju dopaminsku aktivnost, poput levodope, bromokriptina i amfetamina, mogu pogoršati psihozu ili čak inducirati *de novo* psihozu



(3) neke postmortalne analize mozгова shizofrenih bolesnika pokazuju povišenu razinu dopamina i povećanu gustoću D<sub>2</sub>-receptora

(4) suvremene slikovne (*neuroimaging*) studije pokazuju pojačano izlučivanje dopamina u nekim dijelovima mozga nakon stimulacije amfetaminom, povećano bazalno zauzeće D<sub>2</sub>-receptora dopaminom i druge znakove pojačane sinteze i otpuštanja dopamina u shizofrenih bolesnika.

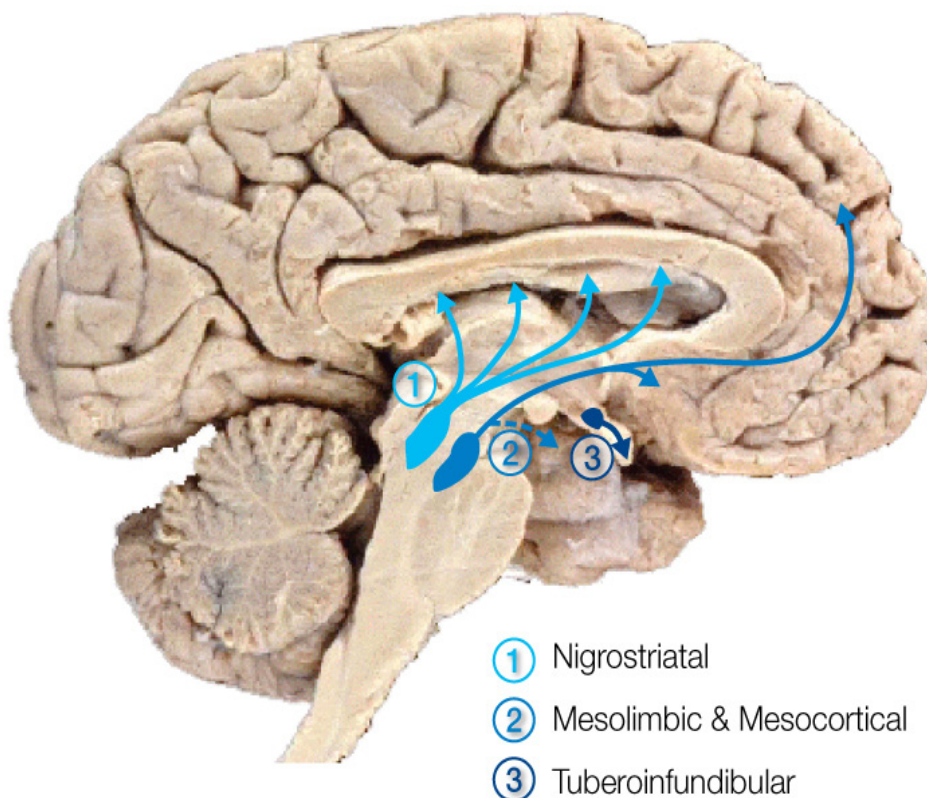
Međutim, činjenica da je nekoliko atipičnih antipsihotika s mnogo slabijim djelovanjem na D<sub>2</sub>-receptore ipak djelotvorno u liječenju shizofrenije preusmjerila je pažnju na druge receptorske sustave. Otkriće da su halucinogeni poput LSD-a (dietilamid lizergične kiseline) i meskalina agonisti serotoninskih 5HT<sub>2</sub> receptora, dovelo je do spoznaje da je stimulacija serotoninskih (5-HT) receptora odgovorna za halucinatorne doživljaje. Danas se zna da je upravo blokada 5-HT<sub>2A</sub> receptora bitan faktor u mehanizmu djelovanja većeg dijela atipičnih antipsihotika.

Tipični antipsihotici se tradicionalno, prema kemijskoj strukturi, uglavnom mogu razvrstati u derivate fenotijazina (alifatski – klorpromazin, piperazinski, piperidinski), tioksantena i butirofenona (haloperidol – najčešće rabljeni tipični antipsihotik). Klozapin, risperidon, olanzapin, kvetiapin, sertindol, ziprasidon i aripiprazol neki su od atipičnih antipsihotika. Zajedničko svojstvo im je veći afinitet, a time i veći stupanj blokade, 5-HT<sub>2A</sub> receptora nego D<sub>2</sub>-receptora i, u skladu s tim, drugačiji profil nuspojava u odnosu na tipične antipsihotike.

Farmakokinetički parametri apsorpcije, distribucije i eliminacije pokazuju određene sličnosti za sve antipsihotike, unatoč tome što potječu iz raznih kemijskih skupina. U načelu, većina se antipsihotika dobro apsorbira kada su primijenjeni oralno ili parenteralno. Kao što je slučaj s većinom lijekova, oralna primjena je povezana s nižim i manje predvidljivim sistemnim koncentracijama nego parenteralna primjena. Vršna plazmatska koncentracija se obično dostigne jedan do četiri sata nakon ingestije, odnosno 30 minuta do jednog sata nakon intramuskularne primjene, što vodi ranijem nastupu kliničkog učinka. Ravnotežne (*steady-state*) koncentracije se postižu nakon tri do pet dana ponavljane primjene, tj. nakon 3-5 poluvijekova eliminacije. Većina lijekova primijenjenih oralno podliježe metabolizmu prvog prolaska u crijevima i jetri. Taj učinak smanjuje bioraspoloživost lijeka. Primjerice, oralne doze klorpromazina imaju sistemnu raspoloživost 25-35%, dok haloperidol, sa slabijim metabolizmom prvog prolaska, ima prosječnu sistemnu raspoloživost oko 65%. Većina antipsihotika je izrazito topljiva u lipidima i vezana za proteine plazme (92-99%). Nevezana frakcija lijeka je raspoloživa za prolaz kroz krvno - moždanu barijeru. Stanja koja mijenjaju količinu plazmatskih proteina također mijenjaju količinu bioraspoloživog lijeka i utječu na

njegovu farmakokinetiku. Zbog lipofilnih osobina velike količine lijeka se pohranjuju u masnom tkivu, mozgu, jetrima, bubrezima. Antipsihotici se metaboliziraju posredovanjem jetrenih mikrosomskih P450 enzima. Izlučuju se urinom i fecesom. Poluvijek eliminacije iznosi oko 24 sata. Interindividualne i intraindividualne varijacije u metaboliziranju lijekova mogu biti znatne, što objašnjava razlike između pacijenata u oralnim dozama potrebnim za terapijski učinak.

Farmakodinamika antipsihotika je složena. Već je naglašena važnost blokade dopaminskih D<sub>2</sub>-receptora kao ključnog mehanizma djelovanja tipičnih antipsihotika. Više je dopaminergičnih putova locirano u središnjem živčanom sustavu. Za razumijevanje učinaka antipsihotika tri su puta od posebnog značaja: mezolimbični-mezokortikalni, nigrostrijatalni i tuberoinfundibularni put (slika 1).



Slika 1. Važnije dopaminske projekcije CNS-a (preuzeto s <http://learn.genetics.utah.edu/content/addiction/beyond/>)

- 1) Mezolimbično-mezokortikalni put je najpovezaniji s ponašanjem i psihozom, a projicira se iz staničnih tijela blizu supstancije nigre prema limbicnom sustavu i

neokorteksu. Smatra se da je antipsihotično djelovanje klasičnih lijekova poput klorpromazina i haloperidola uzrokovano, barem jednim dijelom, sposobnošću tih lijekova da blokiraju dopaminske receptore u ovom sustavu.

- 2) Nigrostrijatalni put čine neuroni koji polaze iz supstancije nigre prema strijatumu (kaudatus i putamen), taj je put odgovoran za koordinaciju i voljne pokrete. Blokada  $D_2$  receptora u ovom putu odgovorna je za EPS. Međutim, najnovije slikovne studije pokazale su da mezokortikalni i nigrostrijatalni put nisu dva potpuno odvojena anatomski puta. Tome u prilog govori i blizina ventralnog tegmentuma i supstancije nigre, koji su ishodišta ovih putova.
- 3) Tuberoinfundibularni put kreće iz arkuatne jezgre te luči dopamin u hipofiznu portalnu cirkulaciju koji inhibira sekreciju prolaktina iz prednjeg režnja hipofize. Blokada ovog inhibitornog učinka dopamina odgovorna je za hiperprolaktinemiju, čestu endokrinološku nuspojavu starijih tipičnih i nekih novijih antipsihotika.

Za razliku od klasičnih antipsihotika, noviji lijekovi nemaju toliko visok afinitet za  $D_2$ -receptore. Većina tih lijekova, ali i neki tradicionalni, imaju veći afinitet prema serotoninskim receptorima, pogotovo  $5-HT_{2A}$  podtipu. Antagoniziranje nekih serotoninskih receptora je povezano sa smanjenim otpuštanjem dopamina iz nekih dopaminergičnih neurona, smanjenjem učestalosti ekstrapiramidnih simptoma i ublažavanjem negativnih simptoma shizofrenije, u čemu stariji lijekovi često nisu bili uspješni. Potencijal antagoniziranja receptorskih sustava može se izraziti i kao omjer afiniteta za  $D_2$  i afiniteta za  $5-HT_{2A}$  receptore ( $D_2 / 5-HT_{2A}$  omjer) koji je relativno visok za tipične antipsihotike, dok atipični antipsihotici imaju niske omjere ( $< 0.1$ ). Osim aktivnosti na dopaminskim i serotoninskim receptorima, ovi lijekovi također blokiraju širok raspon drugih receptora, uključujući  $\alpha$  - adrenoreceptore, muskarinske,  $H_1$  - histaminske receptore. Takva multireceptorska aktivnost objašnjava mnoštvo raznolikih neželjenih učinaka na središnji živčani sustav, autonomni i endokrini sustav. Inhibicija određenih receptora je povezana s odgovarajućim neželjenim učincima. Primjerice, izražena antiadrenergična, antimuskarinska i antihistaminska aktivnost klorpromazina ima za posljedicu, između ostalog, izražen hipotenzivni i sedativni učinak, dok kombinirana blokada  $H_1$  histaminskih i  $5-HT_{2C}$  podtipa serotoninskih receptora može dovesti do povećanja težine kod terapije atipičnim lijekom olanzapinom. Tablica 1. daje prikaz afiniteta značajnijih atipičnih antipsihotika za neke receptorske sustave.

Tablica 1. Receptorski afiniteti nekih atipičnih antipsihotika (preuzeto s [www.medscape.org/viewarticle/491506](http://www.medscape.org/viewarticle/491506), prema Casey DE, Zorn SH 2001)

Receptor	Ziprasidone	Risperidone	Olanzapine	Quetiapine	Clozapine	Aripiprazole
D <sub>2</sub>	++++	++++	++	+	+	++++
5-HT <sub>2A</sub>	+++++	+++++	++++	+	++++	++++
5-HT <sub>2C</sub>	+++++	++++	++++	-	++	++
5-HT <sub>1A</sub>	++++	+	-	+	+	++++
5-HT <sub>1D</sub>	++++	+	+	-	-	-
α <sub>1</sub> -adrenergic	++	++++	++	++	++++	++
M <sub>1</sub> -muscarinic	-	-	++++	++	++++	-
H <sub>1</sub> -histaminergic	++	++	++++	++++	++++	++

Afinitet: +++++ veoma visok; ++++ visok; ++ umjeren; + nizak; - zanemariv; D - dopamin, 5-HT - serotonin

Indikacije za primjenu antipsihotika su psihotični simptomi u sklopu svih psihotičnih epizoda koje mogu biti povezane s tzv. funkcionalnim psihozama (shizofrenija i slični poremećaji, psihotične epizode u sklopu poremećaja raspoloženja i demencije) i organskim psihozama (psihoza udružena s epilepsijom, endokrinopatije, metabolički poremećaji, intoksikacije). Antipsihotici su učinkoviti u ublažavanju manične faze bipolarnog afektivnog poremećaja. U usporedbi s litijem ili karbamazepinom, antipsihotici imaju brži nastup djelovanja. Gotovo svi antipsihotici nove generacije su odobreni i kao monoterapija u akutnoj fazi manije (do 4 tjedna). Ostale psihijatrijske indikacije uključuju poremećaje ponašanja u Alzheimerovoj demenciji (u ovoj indikaciji je za sada odobren samo risperidon), *borderline* poremećaj ličnosti (iako u ovom poremećaju nije odobrena primjena niti jednog psihofarmaka, pa tako niti antipsihotika), pervazivne razvojne poremećaje (iako je ta praksa kontroverzna, za autističnu djecu s određenim oblicima ponašanja kao što su hiperaktivnost, agresivnost i stereotipija, antipsihotici mogu biti korisni). Uporaba niskih doza antipsihotika nekad se koristi i za olakšanje anksioznosti povezane s blažim poremećajima, poput općeg anksioznog poremećaja te u liječenju poremećaja spavanja, što je također kontroveržno budući da antipsihotici ne bi trebali biti terapija prvog izbora u nepsihotičnih bolesnika. Nepsihijatrijske indikacije uključuju neke neurološke poremećaje (tikove – Touretteov sindrom, Huntingtonovu bolest, gdje antipsihotici mogu biti korisni u ranoj fazi i reducirati koreju, balizam, tj. eksplozivno zabacivanje ekstremiteta zbog aktiviranja proksimalne muskulature); zatim mučninu i

povraćanje (većina starijih antipsihotika ima jak antiemetični učinak zbog blokade dopaminskih receptora u kemoreceptorskoj okidačkoj zoni moždanog debla i u želucu); a nekad se ovi lijekovi rabe i za olakšanje pruritusa (fenotijazini znatno blokiraju H<sub>1</sub> receptore) i za suzbijanje uporne štucavice. Moguća je njihova primjena i u anesteziji, analgeziji i postoperativnoj sedaciji.

Izbor lijeka za pojedinog pacijenta temelji se uglavnom na razlikama u štetnim učincima i mogućim razlikama djelotvornosti. Terapijska širina je znatna. Niska cijena starijih lijekova pridonosi njihovoj i dalje širokoj uporabi, često u oblicima za intramuskularnu primjenu za akutno i kronično liječenje (depo preparat haloperidola). Noviji su se antipsihotici pokazali djelotvornijima od starijih u liječenju negativnih simptoma. Klozapin je učinkovit u većine bolesnika sa shizofrenijom rezistentnom na druge lijekove. To je također i jedini antipsihotični lijek za koji postoje znanstveni dokazi da smanjuje rizik od suicida. Poboljšani profil podnošljivosti novijih lijekova, nizak ili nikakav rizik nastanka ekstrapiramidnih poremećaja, manje povišenje razine prolaktina te bolji učinak na negativne simptome i kogniciju pokazuje da ih valja smatrati lijekovima prvog izbora. (Van Kammen & Marder 1995; Meltzer 2009)

## **EKSTRAPIRAMIDNI POREMEĆAJI MOTORIKE**

U četvrtom izdanju Dijagnostičkog i statističkog priručnika mentalnih poremećaja (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV*) predstavljena je nova dijagnostička kategorija „poremećaja pokreta uzrokovanih lijekovima“ (*medication-induced movement disorders*). Iako mnogi psihoaktivni lijekovi mogu uzrokovati neželjene motoričke simptome (primjerice, antidepresivi, valproat i litij mogu inducirati tremor), poremećaji pokreta uzrokovani lijekovima najčešće se povezuju s antipsihoticima, pogotovo sa starijim, tipičnim lijekovima koji svoj učinak ostvaruju blokadom dopaminskih receptora.

Ekstrapiramidni sustav je dio središnjeg živčanog sustava uključen u kontrolu motorike, a nalazi se izvan piramidnog, kortikospinalnog puta zaduženog za izvođenje voljnih pokreta. Glavnu komponentu ekstrapiramidnog sustava čini skupina jezgara nazvana bazalni gangliji, a upravo poremećaj dinamike dopamina na razini bazalnih ganglija, uzrokovan antipsihoticima, se smatra odgovornim za pojavu ekstrapiramidnih poremećaja motorike – akutne distonije, akatizije, parkinsonizma (koji se javljaju tijekom prvih nekoliko dana do tri

mjeseca od početka terapije) i tardivne diskinezije (kasna posljedica terapije antipsihoticima). Neuroleptični maligni sindrom smatra se ekstremnim oblikom ekstrapiramidnog poremećaja koji može nastupiti bilo kad tokom liječenja, a uključuje i nemotoričke simptome (npr. autonomnu nestabilnost).

Za tipične antipsihotike (neuroleptike), vjerojatnost izazivanja ekstrapiramidnih simptoma (EPS) ovisi o njihovoj potentnosti. Visokopotentni lijekovi (haloperidol), koji određeni klinički učinak ostvaruju već pri nižim dozama, imaju veću mogućnost izazivanja EPS, ali imaju manje sedativnih, hipotenzivnih i antikolinergičnih učinaka. Nasuprot tome, primjena niskopotentnih neuroleptika (klorpromazin) je povezana s manjom učestalošću EPS, ali s više sedativnih, hipotenzivnih i antikolinergičnih učinaka (Hansen et al. 1997). Razvoj novih antipsihotika (risperidon, olanzapin, kvetiapin itd.) tijekom 90-ih godina prošlog stoljeća je bio popraćen velikim očekivanjima po pitanju EPS. Ti su lijekovi, danas znani kao atipični antipsihotici, modelirani prema prototipu – klopazinu, prvom, i za sada još uvijek jedinom antipsihotiku koji je pokazao učinak i u liječenju refraktorne shizofrenije, i prvom lijeku koji uopće ne uzrokuje EPS, koji su do tad smatrani neizbježnom posljedicom antipsihotične terapije. Međutim, mogućnost pojave agranulocitoze, potencijalno opasne nuspojave prilikom terapije klopazinom, ograničila je njegovu širu primjenu, tako da su lijekovi poput risperidona, olanzapina, kvetiapina i, u novije vrijeme, ziprasidona i aripiprazola postali okosnica u liječenju shizofrenije, unatoč višoj cijeni i proturječnosti podataka o njihovoj superiornoj učinkovitosti u odnosu na tipične lijekove (Lieberman et al. 2005). Farmakodinamske osobitosti novijih antipsihotika (blokada 5-HT<sub>2A</sub> receptora, labavo vezanje i brza disocijacija s D<sub>2</sub>-receptora) bile su razlog očekivanjima da će ti lijekovi, poput klopazina, razdvojiti antipsihotični učinak od EPS-a. Ipak, takva se očekivanja nisu u potpunosti ispunila. Danas se zna da svi antipsihotici novije generacije (osim klopazina i kvetiapina) mogu izazvati neki stupanj poremećaja pokreta, tako da te nuspojave i dalje ostaju značajan problem u liječenju psihoza.

Mogućnost nastanka EPS ovisi o mnogim faktorima – karakteristikama pacijenta (dob, spol, popratna medicinska stanja), povijesti bolesti, prethodnom liječenju, izboru lijeka, dozi, trajanju terapije.

U tablici 2. dan je pregled afiniteta tipičnih i atipičnih antipsihotika za D<sub>2</sub>-receptore, što korelira s vjerojatnošću izazivanja ekstrapiramidnih nuspojava.

Tablica 2. D<sub>2</sub> antagonizam tipičnih i atipičnih antipsihotika (prema Divac et al. 2014)

Antagonizam D <sub>2</sub> -receptora	Tipični AP	Atipični AP
Nizak	Klorpromazin Levomepromazin Tioridazin	Klozapin Kvetiapin
Umjeren	Trifluorperazin Perfenazin	Olanzapin
Visok	Haloperidol Flufenazin Flupentiksol	Risperidon Ziprasidon Aripiprazol (moguć D <sub>2</sub> parcijalni agonizam)

U nastavku teksta slijedi pregled ekstrapiramidnih poremećaja motorike: akutne distonije, akatizije, parkinsonizma, tardivne diskinezije te neuroleptičkog malignog sindroma.

**AKUTNA DISTONIJA** se javlja dosta rano nakon započinjanja antipsihotične terapije ili nakon povećanja doze, obično tijekom prvog tjedna (90% slučajeva se javlja unutar prvih 4 do 5 dana). Učestalost je relativno visoka kod tipičnih lijekova, oko 10%, dok kod primjene atipičnih lijekova distonije nisu tako učestale, iako je prijavljeno da otprilike 7% pacijenata liječenih dugodjelujućim parenteralnim pripravkom risperidona razvije akutne distonične reakcije (Kamishima et al. 2009). Također, objavljeni su i prikazi slučajeva vezani uz pojavu distonije nakon započinjanja liječenja ziprasidonom i aripiprazolom (Mason et al. 2005; Henderson et al. 2007). Distonija je jedna od najneugodnijih nuspojava antipsihotika te je za pacijente često zastrašujuća, što može biti uzrokom njihove buduće nesuradljivosti. Riječ je o kraćim ili duljim kontrakcijama mišića (spazmima), što obično rezultira abnormalnim pokretima ili položajima dijelova tijela, u što spadaju: (1) opistotonus, tj. lučno savijanje trupa zbog rigidne i nevoljne kontrakcije leđne muskulature, (2) retrokolis / tortikolis zbog spazma vratne muskulature, (3) okulogirička kriza, tj. devijacija očiju prema gore, dolje ili u stranu, (4) protruzija ili disfunkcija jezika, što dovodi do nerazgovijetnog govora (disartrije), a može dovesti i do gušenja, (5) spazmi mišića lica i čeljusti, što dovodi do grimasiranja, a rijetko i do otežanog otvaranja usta (trizmus) sa mogućim iščašenjem temporomandibularnog

zgloba, (6) spazam mišićja grkljana i ždrijela (laringealno-faringealna distonija), osim što uzrokuje otežano gutanje (disfagiju) i promuklost (disfoniju), može biti i životno ugrožavajući zbog opstrukcije dišnog puta, (7) abnormalni položaji udova. Pacijenti mogu predosjetiti nastup distonije i žaliti se da im netko ili nešto isteže mišiće. Rizični čimbenici uključuju muški spol, mlađu životnu dob, visoke doze visokopotentnih lijekova, podatak o zlouporabi psihoaktivnih tvari, podatak o distoniji u obiteljskoj anamnezi. Srećom, distonične reakcije dobro reagiraju na liječenje. Lijekovi izbora su antikolinergici koji primijenjeni intramuskularno ili intravenski (biperiden 2-5 mg, benztropin 2 mg) dovode do brzog olakšanja simptoma. Alternativno, može se dati i difenhidramin (50 mg), H<sub>1</sub>-antagonist s izraženom antikolinergičnom aktivnošću. Uporaba agonista dopamina (levodopa, bromokriptin) se ne preporučuje u psihotičnih bolesnika, budući da može poništiti učinak antipsihotika i pogoršati psihotične simptome. Kod pacijenata sa prisutnim rizičnim čimbenicima može se razmotriti potreba za profilaktičnom terapijom antikolinergicima (Arana 2000).

**AKATIZIJA** je karakterizirana subjektivnim osjećajem nemira koji može biti popraćen i objektivnim motoričkim znakovima. Vrlo je česta kod primjene tipičnih antipsihotika, javi se u do oko 25% pacijenata liječenih tim lijekovima, uglavnom unutar prva tri mjeseca. Neka recentna istraživanja, kao što je CATIE studija (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*) u kojoj su ispitivani učinkovitost i nuspojave raznih novijih antipsihotika u usporedbi s perfenazinom, su pokazala da akatizija predstavlja problem i kod primjene atipičnih lijekova, iako je učestalost niža. Prema CATIE studiji, čini se da i perfenazin i risperidon uzrokuju akatiziju u podjednakom postotku pacijenata (7%). Međutim, treba napomenuti da je potreban oprez pri interpretaciji tih rezultata, s obzirom na ograničenja navedene studije (izbor umjereno potentnog perfenazina kao komparatora, nepotpuna randomizacija ispitanika) (Divac et al. 2014). Akatizija se klinički prezentira znakovima motoričke hiperaktivnosti – uzvrpoljenim pokretima nogu prilikom sjedenja, njihanjem s noge na nogu prilikom stajanja, ubrzanim koračanjem naprijed-nazad, nemogućnošću mirnog sjedenja ili stajanja na mjestu više od nekoliko minuta. U blažim slučajevima pacijenti mogu iskusiti samo subjektivan osjećaj uznemirenosti, bez pojačane motoričke aktivnosti. Osobe ženskog spola srednje životne dobi su pod povećanim rizikom za pojavu akatizije. Ovu nuspojavu je ponekad teško razlučiti od simptoma vezanih uz primarnu bolest, međutim razlikovanje je nužno budući da povećanje doze antipsihotika može dovesti do pogoršanja akatizije. Terapija akatizije uključuje smanjenje doze antipsihotika, primjenu blokatora



adrenergičnih receptora, antikolinergika i benzodiazepiĝa. -blokatori su najučinkovitija medikamentna terapija akatizije, npr. propranolol 10-30 mg tri puta dnevno. Kod akatizije koja se javlja istovremeno s drugim akutnim ekstrapiramidnim simptomima može se upotrijebiti kombinacija  $\beta$ -blokatora i antikolinergika. Ne pokažu li se prethodni koraci dostatnima za ublažavanje simptoma, liječnik treba razmotriti zamjenu antipsihotika.

**PARKINSONIZAM** induciran antipsihoticima se pojavljuje u rasponu od nekoliko dana do nekoliko mjeseci od početka terapije (90% slučajeva unutar prva tri mjeseca, slično kao akatizija). Rizični faktori uključuju ženski spol, stariju životnu dob, podatak o akutnom EPS-u osobnoj anamnezi, supostojeći kognitivni deficit ili kakvu drugu bolest CNS-a. Javlja se u vrlo visokom postotku pacijenata liječenih tipičnim antipsihoticima (55% kod primjene haloperidola), dok je učestalost parkinsonizma kod primjene novijih lijekova niža, ali ne i zanemariva (26% s olanzapinom, [Lieberman et al. 2003]). Štoviše, pokazano je da visoke doze novijih antipsihotika poput risperidona i olanzapina uzrokuju parkinsonizam u sličnom postotku pacijenata kao i niskopotentni stariji lijekovi poput klorpromazina, ali je rizik 50% viši u slučaju visokopotentnih tipičnih antipsihotika (Rochon et al. 2005). Već spomenuta CATIE studija je pokazala, pak, da nema znatne razlike između skupina ispitanika što se tiče učestalosti parkinsonizma: 37% - 44% u skupini koja je primala antipsihotike novije generacije i 37% u skupini koja je primala perfenazin (Miller et al. 2008). Međutim, izbor umjereno potentnog tipičnog lijeka perfenazina kao komparatora, i to u skromnim dozama, može biti odgovoran za izostanak značajnije razlike između tipičnih i atipičnih antipsihotika u pogledu učestalosti parkinsonizma.

Klinički, sindrom parkinsonizma je karakteriziran trijasom kojeg čine mišićna rigidnost, tremor i bradikinezija/akinezija. Rigidnost je vrsta pojačanog tonusa (hipertonusa) skeletne muskulature koja se može ispitati pasivnim savijanjem udova pacijenta, pri čemu ispitivač osjeća kontinuirani otpor tijekom izvođenja pokreta („savijanje olovne cijevi“). Tremor je obično ritmičan, frekvencije 3-6 Hz, prisutan u mirovanju. Može biti intermitentan, ponekad potisnut snagom volje pacijenta, a može zahvatiti udove, glavu, usta i usne (perioralni tremor – „zečji sindrom“). Rigidnost kombinirana sa tremorom može ispitivaču dati osjećaj naizmjeničnog popuštanja i jačanja otpora prilikom pasivnog savijanja pacijentovog ekstremiteta („efekt zupčanika“). Bradikinezija se očituje promjenama u ponašanju (nezainteresiranost za okolinu), zaravnjenim afektom („lice poput maske“), usporenim mišljenjem, usporenom voljnom motorikom sa teškoćama u započinjanju pokreta, sporim,

povlačećim hodom sa sitnim koracima uz smanjene popratne kretnje rukama. Uočljivo je općenito smanjenje spontanih pokreta. Pacijente često muči prekomjerno curenje slina zbog smanjene aktivnosti mišićja ždrijela. Još jedan način kojim možemo ispitati prisutnost parkinsoničnog sindroma je tapkanjem po glabeli, tj. po čelu između obrva pacijenta, pri čemu izostaje habituacija glabelarnog refleksa, odnosno pacijent ne prestaje treptati za vrijeme cijelog trajanja pokusa.

Diferencijalna dijagnoza uključuje ostale uzroke parkinsonizma (idiopatska Parkinsonova bolest, Wilsonova bolest), a posebno je važno razlikovati lijekovima induciran parkinsonizam od psihijatrijskih poremećaja sa bradikinetskim obilježjima, kao što su negativni simptomi shizofrenije ili psihomotorna retardacija u sklopu velike depresivne epizode. Pogrešna procjena kliničara može voditi neprikladnom povećanju doze antipsihotika, što može pogoršati simptome parkinsonizma.

U terapiji lijekovima induciranog parkinsonizma prvi korak je snižavanje doze antipsihotika, ukoliko je to moguće s obzirom na kontrolu psihotičnih simptoma. Ako to nije dovoljno, mogu se ordinirati antiparkinsonični lijekovi, u prvom redu antikolinergici, npr. biperiden (tipična dnevna doza 2-6 mg *per os*), a u rijetkim slučajevima i amantadin. Antikolinergike valja izbjegavati u starijih pacijenata zbog njihovih nuspojava poput narušavanja kognitivne funkcije, problema s pamćenjem, urinarne retencije, suhoće usta i rizika egzacerbacije glaukoma. Može se razmotriti i zamjena lijeka drugim s manje ekstrapiramidnih nuspojava. Parkinsonizam induciran antipsihoticima može biti samolimitirajući, tj. pacijenti često razviju toleranciju na taj neželjeni učinak, stoga se antikolinergična terapija može pokušati ukinuti svaka 3-4 mjeseca.

**TARDIVNA DISKINEZIJA** je ekstrapiramidni poremećaj motorike koji se javlja nakon više mjeseci i godina liječenja antipsihoticima. Podaci o učestalosti tardivne diskinezije variraju. Za konvencionalne antipsihotike navodi se učestalost od 32% nakon 5 godina liječenja do čak 68% nakon 25 godina liječenja (Glazer et al. 1993), s prosječnom učestalošću između 24% i 30% (Llorca et al. 2002). Što se tiče modernih antipsihotika, podaci također variraju. U randomiziranoj, dvostruko slijepoj studiji koja je uspoređivala učestalost tardivne diskinezije u shizofrenih pacijenata dugotrajno liječenih olanzapinom ili haloperidolom, pokazana je oko 15 puta niža jednogodišnja incidencija u skupini koja je primala olanzapin (0.5% nasuprot 7.4% s haloperidolom), pri jednakim dnevnim dozama (Beasley et al. 1999). Za risperidon je taj rizik nešto veći (0.6%, Correll et al. 2004). Danas se općenito smatra da je upotreba atipičnih lijekova smanjila kumulativni rizik tardivne diskinezije barem za trećinu u odnosu na tipične

lijekove (Woods et al. 2010). Taj kasni poremećaj motorike svakako ostaje značajan problem u dugotrajnom liječenju antipsihoticima, pogotovo za osobe s pridruženim rizičnim čimbenicima, u koje spadaju mlađa (djeca) i starija životna dob, ženski spol, afroameričko podrijetlo, dijabetes, organsko oštećenje mozga, prisutnost poremećaja raspoloženja, kognitivnog deficita ili negativnih simptoma shizofrenije.

Patofiziološka podloga tardivne diskinezije je još uvijek nejasna. Postoji više teorija koje su pokušale objasniti nastanak ovog poremećaja. Superosjetljivost dopaminskih receptora je jedna od najpoznatijih. Naime, većina antagonista dopaminskih receptora uzrokuje povećanje njihove gustoće u svim dopaminskim projekcijama ("*up* regulacija"), što dovodi do pojačanog vezanja dopamina, smanjene učinkovitosti niskih doza antipsihotika i pojave diskinezije. Ovu teoriju podupiru opažanja da se, nakon prekida uzimanja lijeka, abnormalni pokreti mogu privremeno pogoršati (ili se javiti po prvi put) zbog prekomjernog vezanja dopamina na umnožena receptorska mjesta, kao i činjenica da lijekovi koji smanjuju presinaptičku količinu dopamina (tetrabenazin) reduciraju diskineziju, dok je agonisti dopamina pogoršavaju. Diskinezija se može potisnuti i povećanjem doze antipsihotika, međutim, to se u praksi rijetko radi budući da su ti lijekovi i uzrokovali ovo stanje. Pretpostavlja se da je jedan od razloga zašto noviji lijekovi rjeđe izazivaju tardivnu diskineziju njihovo manje (i kraće) zauzeće D<sub>2</sub>-receptora, što omogućava pristup endogenom dopaminu i sprječava njihovo umnožavanje. Ostali predloženi mehanizmi nastanka tardivne diskinezije su: disfunkcija strijatalnih GABAergičkih interneurona, kolinergična deficijencija, neurotoksičnost uzrokovana slobodnim radikalima, promjene u sinaptičkoj plastičnosti, defektna neuroadaptivna signalizacija (Rana et al. 2013).

Klinička slika može uključivati raznolike abnormalne pokrete, a gotovo svi dijelovi tijela mogu biti zahvaćeni poremećajem. Nevoljni pokreti, međutim, najčešće zahvaćaju regiju lica i usta te udove. Očituju se grimasiranjem, plaženjem jezika, pucketanjem usnama, žvakaćim pokretima čeljusti. Na udovima se diskinezija očituje koreiformnim (nesvrhovitim, brzim, odsječnim) ili atetoidnim (sporim, kontinuiranim, sinusoidalnim) pokretima, najčešće prstiju („sviranje glasovira“). Poremećaj također može zahvatiti vrat, trup i zdjelicu, rezultirajući sporim, uvijajućim ili naglim, nabacujućim pokretima. U težim slučajevima pacijent može imati nepravilnosti u disanju i gutanju te proizvoditi razne vokalizacije. Abnormalni pokreti mogu biti potisnuti voljnom motoričkom aktivnošću pogođenih dijelova tijela i pojačani voljnim pokretima nepogođenih dijelova. Također, nevoljni pokreti su pojačani emocionalnim uzbuđenjem i smanjeni u stanju opuštenosti. Za vrijeme spavanja uglavnom nestaju.

Dijagnoza tardivne diskinezije postavlja se na temelju kliničke slike i podatka o izloženosti antipsihotiku u trajanju od barem tri mjeseca. Svi pacijenti koji se dugotrajno liječe

antipsihoticima trebali bi proći redovnu evaluaciju za prisutnost diskinezije, pri čemu se mogu koristiti instrumenti za procjenu i bilježenje nenormalnih pokreta (npr. *Abnormal Involuntary Movement Scale, AIMS*). Diferencijalnodijagnostički, treba razmišljati o bolestima bazalnih ganglija (Huntingtonova bolest, Wilsonova bolest, Sydenhamova koreja), hipertireozi, hipoparatiroidizmu, diskinezijama uzrokovanim drugim lijekovima (levodopa, amfetamini). Stariji ljudi sa loše namještenom zubnom protezom koji nikad nisu primali antipsihotike mogu razviti blage oralne diskinezije. Abnormalni pokreti su također opisani u shizofrenih pacijenata i prije ere antipsihotika, tj. diskinezija može nastati spontano u ljudi s tom dijagnozom.

Predloženi su mnogi načini liječenja tardivne diskinezije, ali je njihova procjena otežana činjenicom da je tijek poremećaja varijabilan i katkad samolimitirajući. Važno je rano prepoznavanje jer uznapredovali slučajevi mogu biti ireverzibilni, pogotovo u starijih osoba. Empirijski algoritam liječenja (Margolese et al. 2005) sadržava nekoliko razina intervencije: smanjenje doze ili prestanak uzimanja kauzalnog lijeka, propisivanje atipičnog antipsihotika s manjom vjerojatnošću uzrokovanja tardivne diskinezije (klozapin se smatra najsigurnijim, čak i blagotvornim, budući da može smanjiti nevoljne pokrete), prestanak uzimanja lijekova sa središnjim antikolinergičnim djelovanjem (antiparkinsonici, triciklički antidepresivi), budući da ti lijekovi pogoršavaju stanje. Ako je potrebno, u terapiju se može dodati tetrabenazin, lijek odobren u mnogim zemljama za liječenje nekoliko hiperkinetskih poremećaja pokreta, uključujući i Huntingtonovu koreju. Tetrabenazin inhibira pohranjivanje dopamina u presinaptičke vezikule uzrokujući njegovu pojačanu razgradnju i smanjenje zaliha u mozgu. Konačno, u slučaju da nijedan od navedenih postupaka ne dovede do poboljšanja, može se iskušati jedna od eksperimentalnih terapija. Brojne tvari i postupci su ispitivani u svrhu liječenja tardivne diskinezije: GABA agonist klonazepam, antiepileptici zonisamid i levetiracetam, inhibitor kolinesteraze donepezil, vitamini E i B<sub>6</sub>, antioksidansi resveratrol i *Ginkgo biloba*, melatonin, aminokiseline razgranatog lanca (leucin, izoleucin, valin), esencijalne ( $\omega$ -3) masne kiseline, invazivno liječenje poput kirurgije strijatuma i duboke stimulacije mozga. Potrebno je provesti opsežne kliničke studije da bi se dokazala stvarna učinkovitost ovih postupaka.

**NEUROLEPTIČKI MALIGNI SINDROM (NMS)** je rijetka, ali potencijalno smrtonosna komplikacija liječenja antipsihoticima. Smatra se ekstremnim oblikom ekstrapiramidnog sindroma u osoba posebno osjetljivih na blokadu D<sub>2</sub>-receptora. Može nastati bilo kada tijekom liječenja, iako najčešće u prvim tjednima terapije, ili nakon povišenja doze antipsihotika. Učestalost NMS-a je u rasponu od 0.01% do 1% (Casey 1997). Svi antipsihotici imaju sposobnost induciranja ovog sindroma, čak i klopazin koji se inače smatra najsigurnijim po pitanju EPS-a. Sindrom je učestaliji u muških osoba mlađe životne dobi, u pacijenata koji primaju visoke doze visokopotentnih antipsihotika, kod brzog povećanja doze te kod prisutnosti drugih medicinskih stanja. Smrtnost je nekad bila vrlo visoka, 75% prije 1970. godine, da bi se smanjila na 15% početkom 90-ih godina (Arana 2000), a niža je u djece i adolescenata (Neuhut et al. 2009).

Kliničku sliku neuroleptičkog malignog sindroma karakteriziraju: (1) teška mišićna rigidnost, (2) hipertermija, (3) autonomna nestabilnost koja se očituje povišenim ili nestabilnim krvnim tlakom, tahikardijom, tahipnejom i dijforezom (prekomjernim znojenjem), (4) promjene stanja svijesti koje variraju od konfuzije do kome. Dodatni znakovi uključuju tremor, disfagiju, inkontinenciju, mutizam (prestanak govora). Najčešći laboratorijski nalaz je porast kreatin fosfokinaze (CPK), biljega mišićnog oštećenja, nešto rjeđe se uočava leukocitoza i porast jetrenih enzima. U slučaju težeg oštećenja mišića dolazi do porasta serumskog mioglobina i mioglobinurije, što može uzrokovati akutno zatajenje bubrega. Mogući su i blaži, nepotpuni oblici NMS-a, npr. manje izražena rigidnost kod pacijenata koji se liječe klopazinom (Ananth et al. 2004), što može biti razlog neprepoznavanja ovog stanja i njegove zamjene za infektivni proces.

Kada se postavi dijagnoza neuroleptičkog malignog sindroma ili se samo posumnja na tu mogućnost, najvažnije je prekinuti s uzimanjem antipsihotika te započeti potpurnu i simptomatsku terapiju. Ekstrapiramidni simptomi se mogu liječiti antiparkinsonicima (iako, potreban je oprez kod primjene antikolinergika zbog njihovog mogućeg nepovoljnog učinka na regulaciju temperature). Važno je kontrolirati krvni tlak, temperaturu, ravnotežu tekućine i elektrolita. Mišićni relaksansi poput diazepamata su često korisni, a u novije vrijeme i dantrolen, inhibitor otpuštanja kalcija iz sarkoplazmatske mrežice poprečnoprugastog mišićja. Također, može biti koristan i bromokriptin, dopaminergični agonist. Međutim, njegova primjena može dovesti do pogoršanja psihotičnih simptoma. U teškim slučajevima mogu biti potrebne i potporne mjere za održavanje respiratorne i bubrežne funkcije. Iako pacijenti ne moraju ponovno doživjeti epizodu NMS-a ako se nastave liječiti dotadašnjim lijekom, nakon oporavka je najbolje zamijeniti ga drugim antipsihotikom – u principu onim koji je slabiji blokator

dopaminskih D2 receptora. Kao metoda preostaje i primjena elektrokonvulzivne terapije (EKT).

## **OSTALI NEUROLOŠKI UČINCI**

### **KONVULZIJE**

Antipsihotici mogu sniziti konvulzivni prag i uzrokovati elektroencefalografske (EEG) promjene tipične za konvulzivne poremećaje. Rizik nastanka konvulzija je nizak kod liječenja tipičnim antipsihoticima, javljaju se u 0.5% do 0.9% pacijenata (Hansen et al. 1997). U skupini atipičnih lijekova, povećan rizik je uočen kod klopapina, a rizik raste sa porastom doze, te doseže 5% pri dnevnim dozama većim od 600 mg. Čimbenici rizika su visoke doze, brzo povećanje doze, strukturna bolest mozga, epileptički napadaji u anamnezi. Pojava konvulzija nije kontraindikacija za nastavak liječenja budući da se rizik za njihov nastanak može minimalizirati pažljivim odabirom lijeka, smanjenjem doze ili uporabom antikonvulziva. U potonjem slučaju, potrebno je voditi računa o farmakokinetičkim interakcijama uslijed indukcije jetrenih mikrosomskih enzima nekim antikonvulzivima. Klopapin ne bi trebalo kombinirati s karbamazepinom zbog mogućeg aditivnog mijelotoksičnog učinka.

### **SEDACIJA**

Sedativni učinak antipsihotika vezan je uz blokadu  $\alpha_1$ -adrenergičnih i  $H_1$ -histaminskih receptora te ovisi o afinitetu pojedinog lijeka za te receptore. Iako taj učinak može biti koristan na početku liječenja agitiranih psihotičnih pacijenata, dugoročno može ometati uspješnu rehabilitaciju. Sedacija se može umanjiti davanjem najvećeg dijela ukupne dnevne doze prije spavanja, te smanjenjem doze.

### **TOKSIČNO KONFUZNO STANJE**

Ovo stanje može biti posljedica visokih doza lijekova s izraženim središnjim antimuskarinskim učincima, a posebice u starijih bolesnika.

## UČINCI NA KARDIOVASKULARNI SUSTAV

### ORTOSTATSKA (POSTURALNA) HIPOTENZIJA

Ovo je uobičajena nuspojava lijekova s blokadom  $\alpha_1$ -adrenergičnih receptora. Definira se kao pad vrijednosti sistoličkog tlaka od barem 20 mmHg ili pad vrijednosti dijastoličkog tlaka od barem 10 mmHg pri ustajanju iz ležećeg ili sjedećeg položaja, a javlja se unutar tri minute od promjene položaja. Hipotenzija je najizraženija prvih nekoliko dana liječenja budući da većina pacijenata razvije toleranciju na taj neželjeni učinak. Adrenergična blokada može rezultirati različitim posljedicama kao što su epizode nesvjestice (sinkope), padovi, frakture, anginalni bolovi, stoga predstavlja značajnu opasnost za stariju populaciju koja se liječi antipsihoticima. Dijagnoza ortostatske hipotenzije postavlja se mjerenjem krvnog tlaka i frekvencije srca u ležećem položaju, neposredno nakon ustajanja te nakon tri minute uspravnog stajanja. Odgovarajući pad krvnog tlaka, uz neprimjeren porast srčane frekvencije pri ustajanju od 15-30 otkucaja/min (normalan porast 10-15 otkucaja/min) te prisutnost omaglice, govore u prilog ortostatskoj hipotenziji. Tahikardija ne mora uvijek biti refleksne prirode, može biti posljedica izravnog vagolitičkog učinka lijeka i očitovati se i u ležećem položaju, npr. kod klopazina. Pacijente treba upozoriti na moguću pojavu ortostatske hipotenzije te im dati uobičajene upute: polagano ustajati, sjesti ili leći ako osjete omaglicu, izbjegavati alkoholna pića. Rizik pojave hipotenzije može se smanjiti započinjanjem liječenja niskom dozom antipsihotika te postupnim povećanjem doze. Ponekad, mjere poput nošenja kompresivnih čarapa ili povećanog unosa soli mogu biti potrebne. U rijetkim prilikama hipotenzivne epizode zahtijevaju nadoknadu volumena ili primjenu vazopresora (noradrenalin).

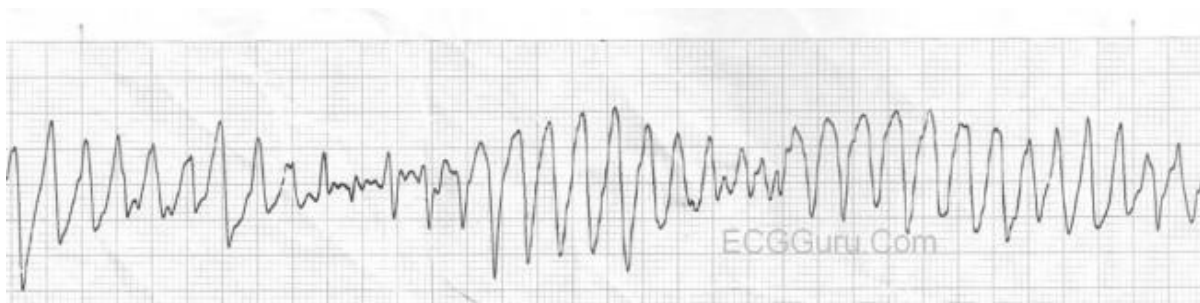
(Van Kammen & Marder 1995)

### HIPERTENZIJA

Paradoksalno, unatoč antiadrenergičnom djelovanju, u 4% pacijenata liječenih klopazinom razvija se hipertenzija, koja se opaža i kod ostalih antipsihotika novije generacije. Moguće je da je taj porast krvnog tlaka vezan uz porast tjelesne mase i ostale promjene metaboličkog statusa koje danas obuhvaćamo zajedničkim nazivom „metabolički sindrom“, o čemu će više biti riječi kasnije u tekstu.

## PRODULJENJE QT INTERVALA I IZNENADNA SRČANA SMRT

Mnogi lijekovi mogu biti uzrok promjena na elektrokardiogramu (EKG-u) koje često nisu od većeg kliničkog značaja, poput nespecifičnih promjena ST-spojnice i T vala. Promjena koja može biti klinički relevantna zbog povezanosti s opasnim ventrikularnim aritmijama je produljenje QT intervala koje se opaža kod primjene mnogih antipsihotika. Duljina QT segmenta na EKG-u predstavlja vrijeme koje je potrebno za ventrikularnu depolarizaciju i repolarizaciju. Ako je QRS kompleks normalne širine (oko 0.10 s), QT interval je primarno indikator vremena koje je potrebno za repolarizaciju ventrikula. Duljina QT intervala nije konstantna u pojedinca, ona se mijenja obratno srčanoj frekvenciji, tj. veća je pri nižoj, a manja pri višoj frekvenciji srca. Iz tog razloga se, za točniju procjenu repolarizacije ventrikula, obično koristi tzv. korigirani QT interval (QTc). Vrijednosti  $QTc \leq 0.44$  s za muškarce i  $QTc \leq 0.46$  s za žene se smatraju normalnim. U situacijama u kojima je repolarizacija ventrikula produljena ( $QTc > 0.50$  s), depolarizacijski signal dolazi u ventrikule prije nego što su oni potpuno repolarizirani. Takvi signali koje nazivamo ranim naknadnim depolarizacijama (*early afterdepolarizations*) mogu inducirati tzv. *torsades de pointes* – polimorfnu ventrikularnu tahikardiju (slika 2.) koja može prijeći u ventrikularnu fibrilaciju (Yap & Camm, 2003).



Slika 2. EKG zapis *torsades de pointes* (preuzeto s <http://ecgguru.com/ecg/ecg-basics-torsades-de-pointes>)

Još uvijek nije potpuno jasno koliko su aritmije uzrokovane antipsihoticima doprinijele smrtnosti u pacijenata liječenih ovim lijekovima. Najraniji izvještaji o iznenadnoj srčanoj smrti povezanoj s upotrebom antipsihotika datiraju iz 60-ih godina, ali je uzrok tih smrti ostao nejasan. Veza između antipsihotika, aritmija i posljedične iznenadne smrti je dobila veću pozornost krajem 90-ih godina prošlog stoljeća (Glassman & Bigger, 2001). Pretpostavilo se da je produljeni QT interval čimbenik rizika za naglu srčanu smrt zbog induciranja malignih ventrikularnih tahiaritmija. Ray i suradnici su 2009. godine objavili rezultate istraživanja koji



govore o dvostrukom riziku iznenadne srčane smrti u pacijenata liječenih antipsihoticima (starim i novim) u odnosu na one koji nisu koristili antipsihotike. Rizik je bio ovisan o dozi za obje skupine antipsihotika. Međutim, ove rezultate osporilo je Američko psihijatrijsko udruženje (*American Psychiatric Association, APA*) s tvrdnjom da su aritmije uzrokovane lijekovima precijenjen uzrok nagle srčane smrti dok su ostali kardiovaskularni uzroci, pak, podcijenjeni. Pokazalo se da je barem polovica slučajeva iznenadne smrti vjerojatno bila uzrokovana akutnim koronarnim sindromom, plućnom embolijom ili tromboemboličnim moždanim udarom. U preostaloj polovici nađena je visoka učestalost čimbenika rizika za kardiovaskularne bolesti, stoga se zaključilo da te smrti nisu nužno posljedica izravnog aritmogenog učinka antipsihotika (Manu et al. 2011). Uostalom, čini se da shizofreni pacijenti imaju veći rizik za naglu smrt i bez da uzimaju ikakve lijekove. Povećani rizik može biti posljedica psihičke bolesti same po sebi ili kombinacije drugih čimbenika kao što su nezdrav životni stil (prekomjerno pušenje, loša prehrana, općenito zanemarivanje zdravlja) i slabo korištenje usluga zdravstvene zaštite (Jindal et al. 2005).

Bez obzira na točan udio koji aritmije inducirane lijekovima zauzimaju među uzrocima smrti, postoji veza između produljenja QT intervala i iznenadne srčane smrti. Učinak antipsihotika na duljinu QT intervala je uglavnom ovisan o dozi. Zbog povećanog rizika nagle smrti uslijed produljenja QT intervala, smjernice Američkog psihijatrijskog udruženja savjetuju smanjenje doze ili prekid uzimanja antipsihotika u slučaju da je QTc dulji od 0.50 sekundi ili ako je izmjeren porast od 60 milisekundi (0.06 s) u odnosu na vrijednost prije početka terapije. U ovoj situaciji, psihotični i agitirani pacijenti mogu biti liječeni benzodiazepinima, stabilizatorima raspoloženja ili elektrokonvulzivnom terapijom (EKT), kao alternative antipsihoticima. Čimbenici rizika koji mogu pridonijeti produljenju QT intervala su ženski spol (normalno je ovaj interval dulji u žena), starija životna dob, elektrolitski poremećaji (pogotovo hipokalijemija), prisutnost bolesti miokarda, bradikardija, sindrom urođenog dugog QT intervala u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi, duljina QTc > 0.45 s na početku liječenja, uzimanje drugih lijekova koji produljuju QT interval (antiaritmici skupine IA i III, triciklički antidepressivi, neki antibiotici), agitacija, infekcija virusom hepatitisa C ili HIV-om (Girardin et al. 2013). Smjernice ne preporučuju rutinsko monitoriranje zdravih pojedinaca bez rizičnih čimbenika prije započinjanja terapije. EKG evaluacija prije uvođenja terapije bi se trebala raditi pacijentima s rizičnim čimbenicima koji započinju liječenje rizičnim lijekom (npr. ziprasidonom), pacijentima sa simptomima moguće aritmije (sinkopa), pacijentima koji već uzimaju lijek koji produljuje QT interval te svima koji započinju liječenje nekim od visokorizičnih tipičnih antipsihotika (npr. pimozidom). Pacijenti pod rizikom se trebaju

kontrolirati i za vrijeme trajanja liječenja, povremenim snimanjem EKG-a i provjerom koncentracije elektrolita u krvi.

U skupinu visokorizičnih lijekova ubrajamo tipične antipsihotike tioridazin, mesoridazin, pimozid te haloperidol dan intravenski. Umjereno rizičnim se smatraju klorpromazin te noviji lijekovi kvetiapin i ziprasidon. Haloperidol primijenjen oralno, klopazapin, olanzapin, risperidon i aripiprazol predstavljaju skupinu s minimalnim ili nikakvim učinkom na duljinu QT intervala. Produljenje QT intervala samo po sebi ne mora nužno biti praćeno većim rizikom nagle srčane smrti. Primjerice, risperidon uzrokuje nešto veće produljenje QT intervala od haloperidola, ali je poznato da je haloperidol češće uzrok *torsades de pointes* i nagle smrti (Reilly et al. 2002). Produljeni QTc interval povećava mogućnost nastanka aritmija, međutim ukupni rizik za njihovu pojavu i posljedičnu smrt treba uvijek procjenjivati uzimajući u obzir ostale čimbenike rizika.

**MIOKARDITIS** se javlja u oko 1% pacijenata liječenih klopazapinom. Većina slučajeva nastaje unutar prva četiri tjedna terapije, uglavnom između 14. i 21. dana. Bolest obično počinje vrućicom i artralgijom (simptomi slični gripu) te dispnejom, na što se nadovezuju drugi znakovi zatajivanja srca: hipotenzija, bol u prsima, ortopneja, nesvjestica, edemi nogu, oligurija. Ponekad bolest može proći asimptomatski. Auskultacijom se mogu uočiti oslabljeni i/ili nepravilni srčani tonovi te, u težim slučajevima, znakovi plućnog edema. EKG i ehokardiografija mogu pomoći u postavljanju dijagnoze. Laboratorijski, nalaze se povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina, troponina i kreatin-kinaze u serumu, dok se u diferencijalnoj krvnoj slici najčešće nalazi eozinofilija. Terapija se sastoji od potpornih i simptomatskih mjera. Lijekovi koji mogu biti od koristi uključuju kortikosteroide (smanjenje upale), diuretike (smanjenje volumnog opterećenja srca), antiaritmike (kontrola nastalih poremećaja ritma). Terapija klopazapinom se mora prekinuti te se preporuča nastavak liječenja drugim antipsihotikom. Osim rano nastalog miokarditisa, uz terapiju klopazapinom su opisani i slučajevi kasne kardiomiopatije. (Shulman et al. 2014)

## METABOLIČKI I ENDOKRINI UČINCI

### METABOLIČKI SINDROM

Iako su porast tjelesne težine i promjene u metaboličkom statusu bili opaženi i kod tipičnih antipsihotika, pogotovo kod klorpromazina, veću pozornost je ovaj problem privukao nakon uvođenja klopazina 70-ih i risperidona 80-ih godina prošlog stoljeća kada su ove nuspojave postale značajno učestalije i jače izražene. Noviji lijekovi, koji su na tržište došli nakon spomenutih, su također pokazali veći ili manji učinak na tjelesnu težinu i metabolički profil. Danas je poznato da nekoliko atipičnih antipsihotika izaziva niz poremećaja objedinjenih pod zajedničkim nazivom „metabolički sindrom“. Postoje određene razlike u kliničkim kriterijima koji određuju sastavnice metaboličkog sindroma, no ipak, većina se slaže da glavne sastavnice uključuju pretilost centralnog tipa, inzulinsku rezistenciju s posljedičnom hiperglikemijom, dislipidemiju te hipertenziju. Prema definiciji Međunarodne federacije za šećernu bolest (*International Diabetes Federation*) dijagnoza metaboličkog sindroma se postavlja na temelju nalaza centralne (abdominalne) pretilosti uz pridružena barem dva od četiri sljedeća čimbenika: povišene vrijednosti triglicerida, snižene vrijednosti HDL kolesterola (*high density lipoprotein cholesterol*), povišen krvni tlak, povišene vrijednosti glukoze natašte (Tablica 3.)

Tablica 3. Kriteriji za dijagnozu metaboličkog sindroma prema Međunarodnoj federaciji za dijabetes, 2006.

Centralna pretilost + bilo koja sljedeća 2	opseg struka (mjereno na razini pupka) > 102 cm u muškaraca > 88 cm u žena
Trigliceridi	≥ 1.7 mmol/L (ili liječenje hipolipemijskim lijekovima)
HDL kolesterol	≤ 1.03 mmol/L u muškaraca; ≤ 1.29 mmol/L u žena
Krvni tlak	sistolički ≥ 130 mmHg i dijastolički ≥ 85 mmHg (ili liječenje prethodno dijagnosticirane hipertenzije antihipertenzivnim lijekovima)
Glukoza natašte (8 h bez kalorijskog unosa)	≥ 5.6 mmol/L (ili liječenje prethodno dijagnosticiranog dijabetesa tipa 2 hipoglikemijskim lijekovima)

Rizik pojave metaboličkog sindroma je veći u ljudi koji boluju od shizofrenije neovisno o upotrebi antipsihotika, što je vjerojatno dijelom odraz općenito lošije brige o vlastitom zdravlju u odnosu na opću populaciju. Tako se navodi da je prevalencija metaboličkog sindroma u populaciji oboljelih od shizofrenije oko 32% (Mitchell et al. 2013). Za pacijente koji su na

dugotrajnoj antipsihotičnoj terapiji taj je postotak još veći, čak 45% - 50% (Krane-Gartiser et al. 2011).

Mehanizam koji dovodi do nastanka metaboličkog sindroma nije potpuno jasan. Vjerojatno je riječ o složenom međudjelovanju primarne bolesti, farmakoloških osobina lijeka te niza drugih promjenjivih i nepromjenjivih čimbenika rizika. Čini se da blokada  $H_1$  i  $5-HT_{2C}$  receptora igra značajnu ulogu u pokretanju metaboličkih promjena, možda preko izazivanja sedacije, smanjenja tjelesne aktivnosti te poremećaja regulacije unosa hrane. Također, disinhibicija prolaktina može utjecati na normalan metabolizam glukoze (Reynolds & Kirk 2010). U nepromjenjive čimbenike rizika za nastanak metaboličkog sindroma ubrajamo dob, spol (u liječenih žena se češće opažaju promjene), prisutnost pretilosti, dijabetesa i kardiovaskularnih oboljenja u obitelji, rasnu i etničku pripadnost (veći rizik kod pacijenata neeuropskog podrijetla) te genetske osobitosti pojedinca. Promjenjivi čimbenici rizika su prekomjerna tjelesna masa pacijenta, pušenje, prekomjerna konzumacija alkohola, tjelesna neaktivnost te loše prehrambene navike. Porast težine uočava se osobito tijekom prvih nekoliko mjeseci liječenja. Taj učinak, čini se, nije potpuno ovisan o dozi. Osobe sa niskim indeksom tjelesne mase (masa [kg]/visina<sup>2</sup> [m]) na početku liječenja su posebno podložni povećanju težine (Riordan et al. 2011). Također, djeca i adolescenti su pod povećanim rizikom (De Hert et al. 2011). Povećanje težine, osobito kad se manifestira intraabdominalnom pretilošću (koju procjenjujemo opsegom struka), ima značajnu ulogu u razvoju poremećaja karakterističnih za metabolički sindrom, iako hiperlipidemija i hiperglikemija mogu nastati i bez očitog porasta tjelesne težine.

Redovno praćenje pacijentove tjelesne težine i metaboličkog statusa je poželjno i potrebno, iako postoje znatne razlike između zemalja i ustanova u provođenju tih mjera. Nije sasvim usuglašeno tko bi trebao provoditi mjere praćenja pacijenata na dugotrajnoj terapiji antipsihoticima, psihijatri ili liječnici opće/obiteljske medicine. Kako god, smjernice donesene konsenzusom više udruženja koja se bave ovom problematikom predlažu evaluaciju pacijenata na početku uzimanja lijeka te periodički tijekom liječenja. Na početku terapije potrebno je izmjeriti tjelesnu visinu i težinu (kako bi se izračunao indeks tjelesne mase), opseg struka (mjereno na razini pupka), krvni tlak, vrijednost glukoze u krvi natašte, profil lipida natašte (po mogućnosti nakon 12 sati bez kalorijskog unosa). U nastavku liječenja potrebno je provjeravati tjelesnu težinu svakih nekoliko tjedana, glukozu natašte nakon 12 tjedana i zatim barem jednom godišnje, lipide natašte nakon 12 tjedana i zatim barem jednom u 5 godina, ako su dotadašnji nalazi bili uredni. Također bi se trebalo barem jednom godišnje napraviti evaluaciju sa svrhom prepoznavanja promjenjivih rizičnih čimbenika koji mogu pridonijeti

kardiovaskularnim oboljenjima te poticati pacijenta i njegovu okolinu na promjenu nezdravih životnih navika (Holt 2004).

Odabir prikladnog lijeka s povoljnijim profilom metaboličkih nuspojava možda je najbolji pristup u sprječavanju porasta težine i nastanka metaboličkog sindroma. Međutim, to nije uvijek jednostavno niti moguće. Primjerice, iako se klopazin i olanzapin smatraju lijekovima s najvećim utjecajem na težinu i metabolički status (prosječan porast 4.45 kg za klopazin i 4.15 kg za olanzapin nakon 10 tjedana terapije) (Allison et al. 1999), njihova primjena je ponekad neizbježna zbog povoljnog učinka na psihotične simptome (klopazin se pokazao najučinkovitijim u liječenju refraktorne shizofrenije, tj. kod pacijenata u kojih drugi antipsihotici nisu bili učinkoviti). Osim klopazina i olanzapina, relativno visok rizik porasta tjelesne težine postoji uz terapiju starijim lijekom klorpromazinom, dok se risperidon, kvetiapin i sertindol smatraju lijekovima umjerenog rizika. Minimalni rizik postoji uz terapiju ziprasidonom, aripiprazolom i uz većinu antipsihotika starije generacije, pogotovo one veće potentnosti. Slično vrijedi i za poremećaje metabolizma glukoze i lipida (De Hert et al. 2011).

U slučaju da se kod pacijenta razviju značajan porast težine i metabolički poremećaji, nekoliko mogućnosti dolazi u obzir. Može se pokušati sa smanjenjem doze, ukoliko to dopuštaju psihotični simptomi. Međutim, budući da ove nuspojave nisu nužno ovisne o dozi, ovaj postupak možda neće biti dovoljno učinkovit. Intervencije s ciljem promjene životnih navika, edukacija o zdravom načinu prehrane, poticanje na redovitu tjelesnu aktivnost mogu biti korisne mjere, iako često neuspješne u psihijatrijskoj populaciji. Ako nefarmakološki postupci ne pokažu učinka, može se pribjeći primjeni lijekova koji se svojim djelovanjem suprotstavljaju neželjenom metaboličkom djelovanju antipsihotika. Metformin, lijek izbora za liječenje dijabetesa tipa 2, pokazao se učinkovitim u smanjenju tjelesne težine i metaboličkih abnormalnosti. Čini se da upotreba statina u svrhu primarne prevencije kardiovaskularnih incidenata u osoba koje uzimaju antipsihotike nema značajnijih kontraindikacija. Potreba za uvođenjem statina se temelji uglavnom na povišenim vrijednostima lipoproteina niske gustoće (LDL, *low density lipoprotein*, čije vrijednosti, zanimljivo, nisu uvrštene među dijagnostičke kriterije za metabolički sindrom [Tablica 3.], iako povišeni LDL predstavlja bitan rizični čimbenik u razvoju kardiovaskularnih bolesti). U visokorizičnih pacijenata s razvijenom slikom dijabetesa tipa 2, preporučuju se vrijednosti LDL-a ispod 2 mmol/L. Valja uzeti u obzir moguće interakcije između antipsihotika i statina. Dokumentiran je porast koncentracije risperidona u krvi nakon dodavanja statina, a postoje i prikazi slučajeva rabdomiolize i kompartment sindroma u pacijenata koji su istovremeno primali risperidon i simvastatin. Naravno, u slučaju jako izraženih metaboličkih nuspojava, postoji i mogućnost zamjene

antipsihotika drugim, s nižim rizikom neželjenih učinaka na tjelesnu težinu i metabolizam, poput aripiprazola (Shulman et al. 2014).

Zdravstveni rizici povezani s dugotrajnim liječenjem atipičnim antipsihoticima uzrok su sve veće zabrinutosti zbog mogućeg porasta morbiditeta i mortaliteta od koronarne bolesti srca i cerebrovaskularnih incidenata u psihijatrijskoj populaciji. Zato je, dugoročno gledano, upitno koliko su (neki) noviji lijekovi sigurniji od starih, čija je glavna dugoročna posljedica pojava tardivne diskinezije. Jasno je da je potreban multidisciplinarni pristup u otkrivanju i rješavanju problema vezanih uz metaboličke učinke antipsihotika, što uključuje psihijatra, liječnika obiteljske medicine, dijabetologa, kardiologa, a po mogućnosti i samog pacijenta i njegovu okolinu.

**HIPERPROLAKTINEMIJA** je uobičajena endokrinološka nuspojava povezana s primjenom tipičnih antipsihotika. Posljedica je blokade dopaminskih receptora u tuberoinfundibularnom putu, zbog čega se gubi dopaminom posredovana inhibicija izlučivanja prolaktina iz adenohipofize. Hiperprolaktinemija je definirana vrijednostima prolaktina većim od 20 µg/L, ali se uglavnom klinički očituje kada vrijednosti porastu na 30 do 60 µg/L ili više. Od atipičnih antipsihotika, veći porast razine prolaktina uočen je jedino kod risperidona. Prosječna učestalost hiperprolaktinemije u pacijenata liječenih tipičnim antipsihoticima ili risperidonom iznosi 60% u žena i 40% u muškaraca. Učestalost pridruženih komplikacija iznosi 10% - 15% (Kleinberg et al. 1999). Visoke razine prolaktina mogu uzrokovati povećanje dojki (ginekomastiju u muškaraca), galaktoreju (lučenje mlijeka iz dojki žena izvan perioda laktacije), te različite teškoće u seksualnom i reproduktivnom funkcioniranju kao što su amenoreja u žena (zbog supresije ovulacijskog ciklusa uslijed prolaktinom izazvane inhibicije izlučivanja folikulo-stimulirajućeg i luteinizirajućeg hormona) te erektilna disfunkcija i otežana ejakulacija u muškaraca (zbog supresije izlučivanja testosterona). Ako su simptomi izraženi, smanjenje doze antipsihotika može dovesti do poboljšanja. Agonist dopamina bromokriptin može smanjiti razinu prolaktina, međutim njegovo davanje se pokušava izbjeći u psihotičnih bolesnika, tako da je danas, u slučaju težih posljedica hiperprolaktinemije, indicirano prijeći na terapiju nekim od atipičnih lijekova koji ne povisuju razinu prolaktina (klozapin, kvetiapin, aripiprazol).

## **OSTALI UČINCI NA SEKSUALNU FUNKCIJU**

Mnogi antipsihotici uzrokuju poremećaje u spolnom funkcioniranju od kojih se mnogi ne mogu objasniti samo povišenjem razine prolaktina. Vjeruje se da je za adekvatnu erekciju i ejakulaciju u muškarca važna ravnoteža simpatičkog i parasimpatičkog dijela autonomnog živčanog sustava. Veliki broj antipsihotika svojim antiadrenergičnim i antikolinergičnim svojstvima interferira s autonomnom regulacijom kavernoznog tijela penisa, a moguće je da i dopaminska blokada ili blokada kalcijevih kanala može biti odgovorna za nastanak seksualnih poremećaja. U muškaraca ti poremećaji uključuju impotenciju, priapizam (produljenu i bolnu erekciju što je hitno urološko stanje) te teškoće s ejakulacijom, odnosno odgođenu ejakulaciju i retrogradnu ejakulaciju (izljev sjemena u mokraćni mjehur). Smanjen libido i promjena u kvaliteti orgazma opažaju se u oba spola. Liječenje ovih poremećaja može predstavljati izazov, budući da je uredna seksualna funkcija rezultat složenih psihoneuroendokrinoloških zbivanja. Za ejakulacijske smetnje koriste se simpatomimetici poput fenilpropanolamina ili efedrina, erektilna disfunkcija može se liječiti sildenafilom, dok neki antidepresivi (bupropion) možda mogu biti korisni kod pada libida. Psihoterapija je također metoda izbora.

## **SMETNJE REGULACIJE TEMPERATURE**

U metaboličke učinke antipsihotika možemo ubrojiti i poremećaje regulacije tjelesne temperature, vjerojatno zbog centralnog učinka na hipotalamus. Poikilotermija je opažena uz niskopotentne starije lijekove, tj. pacijenti postanu hipotermični u hladnoj i hipertermični u toploj okolini. Benigni porast temperature ponekad se opaža u prvim tjednima terapije klorzapinom. Bitno ga je razlučiti od infekcije udružene s agranulocitozom te od hipertermije u sklopu neuroleptičkog malignog sindroma (Van Kammen & Marder 1995).

## UČINCI NA PROBAVNI I MOKRAĆNI SUSTAV

Neželjeni učinci antipsihotika na probavni i mokraćni sustav velikim dijelom su posredovani blokadom muskarinskih receptora, što je svojstvo mnogih niskopotentnih lijekova starije generacije te nekih novijih lijekova. Većina bolesnika može podnijeti antikolinergične nuspojave te su one rijetko razlog za prekid terapije. Ipak, u slučaju izraženijih smetnji indicirana je zamjena lijeka nekim s manje učinaka na muskarinske receptore. Ovdje će biti opisani i učinci antipsihotika na jetrenu funkciju.

**KSEROSTOMIJA**, tj. suhoća usta, uzrokovana je antimuskarinskim djelovanjem na žlijezde slinovnice što dovodi do smanjenja izlučivanja sline. Posljedice manjka sline mogu biti difuzno crvenilo sluznice usne šupljine, vezikulozne promjene, ispucale usnice, suh i obložen jezik te stvaranje pseudomembrana diljem usne šupljine. Za olakšanje tegoba preporuča se redovito ispiranje usta tekućinom za tu namjenu ili upotreba guma za žvakanje, najbolje bez šećera zbog izbjegavanja rizika za nastanak karijesa. Može se primijeniti i lokalna terapija otopinom pilokarpina, kolinergičnog agonista.

**SIJALOREJA**, naprotiv, označava prekomjerno izlučivanje sline (hipersalivacija), relativno čestu ranu nuspojavu kod terapije klozapinom, unatoč njegovoj izraženoj muskarinskoj blokadi koja je u žlijezdama slinovnicama ponekad nadvladana drugim mehanizmima. Pojačana salivacija je posebno izražena noću tijekom spavanja. Iako se pojava može kontrolirati primjenom antikolinergika, to se ne preporučuje zbog moguće antimuskarinske toksičnosti u kombinaciji s klozapinom. Može se uzeti amitriptilin prije spavanja.

**OPSTIPACIJA** kao posljedica muskarinske blokade se može olakšati adekvatnim unosom tekućine, prehranom bogatom vlaknima, laksativnim sredstvima ili tabletama kolinergičnog agensa, npr. betanekola. Teška opstipacija može progredirati u paralitički ileus.

**PORAST JETRENIH ENZIMA** ponekad se otkrije u rutinskim laboratorijskim testovima, uglavnom rano tijekom liječenja, međutim taj porast je obično blag, prolazan i bez većeg kliničkog značaja.



**KOLESTATSKA ŽUTICA** je rijetki oblik reakcije preosjetljivosti karakteriziran vrućicom, zimicom, abdominalnom boli, mučninom, osipom i laboratorijskim nalazima koji ukazuju na kolestazu (povišene vrijednosti konjugiranog bilirubina i alkalne fosfataze u krvi) i preosjetljivost (eozinofilija). Najviše slučajeva je opisano kod klorpromazina, obično u prvim tjednima liječenja. Potrebno je prekinuti s uzimanjem kauzalnog lijeka i prijeći na terapiju drugim antipsihotikom.

**URINARNA RETENCIJA**, još jedan od antikolinergičnih učinaka, povećava rizik za razvoj infekcija mokraćnog sustava, a poseban problem predstavlja u starijih muškaraca s uvećanom prostatom. Primjena kolinergičnog agonista betanekola ili zamjena lijeka dolaze u obzir (Van Kammen & Marder 1995).

## **UČINCI NA HEMATOPOEZU**

### **AGRANULOCITOZA**

Iako je blaga i prolazna depresija mijelopoeze ponekad bila opažena prilikom uzimanja antipsihotika još od vremena njihovog uvođenja u psihijatrijsku praksu, hematološke nuspojave ovih lijekova privukle su veću pozornost sredinom 1970-ih, kada je postalo očito da klopazin, prvi atipični antipsihotik, uzrokuje značajniji pad broja leukocita u daleko većem postotku pacijenata nego što je to slučaj s dotadašnjim lijekovima. Agranulocitoza uzrokovana klopazinom, koja se javlja u 1% do 2% bolesnika liječenih tim lijekom, bila je razlog ograničenja njegove šire primjene i usmjerenja prema razvoju novih, sigurnijih antipsihotika. Rizik nastanka agranulocitoze je najveći tijekom prva tri mjeseca terapije, a čini se da opada nakon šestog mjeseca. Veći je u starijih osoba te u žena. Pad broja granulocita može biti postepen ili nagao. Ovo potencijalno fatalno stanje zahtijeva hitnu medicinsku intervenciju. Svaka pojava vrućice ili drugi simptom infekcije (npr. upaljeno grlo) predstavlja indikaciju za hitnu laboratorijsku provjeru krvne slike, osobito u prvih 18 tjedana terapije. Ako je broj leukocita manji od  $2 \times 10^9/L$  uzimanje klopazina se mora prekinuti. Pridruženu infekciju treba liječiti empirijski antibioticima. Čimbenik rasta granulocitnih kolonija (filgrastim) može ubrzati obnavljanje broja granulocita. Agranulocitoza je reverzibilna nakon prekida terapije klopazinom te se on ne smije ponovno dati pacijentima nakon oporavka hematoloških parametara zbog gotovo sigurnog relapsa mijelosupresije. Svi pacijenti na terapiji klopazinom

trebaju kontrolirati krvnu sliku jednom tjedno tijekom prvih 6 mjeseci liječenja, a zatim svaka tri tjedna (Van Kammen & Marder 1995, Meltzer 2009).

## **UČINCI NA KOŽU I OKO**

**KOŽNE REAKCIJE** kao posljedica preosjetljivosti u predisponiranih pojedinaca uključuju makulopapulozni i urtikarijalni osip, reakcije fotoosjetljivosti prilikom izlaganja Sunčevom svjetlu te neobične diskoloracije nakon dugotrajnog liječenja. Takve nuspojave opažaju se uglavnom prilikom uzimanja niskopotentnih starijih antipsihotika, pogotovo s klorpromazinom.

**DEPOZITI U PREDNJEM OČNOM SEGMENTU**, rožnici i leći, komplikacije su dugotrajnog liječenja klorpromazinom. Rijetko su uzrok poremećaja vida, iako mogu ubrzati proces starenja leće.

**RETINALNI DEPOZITI** pigmentnog materijala viđaju se kod terapije tioridazinom. Gubitak perifernog vida i noćna sljepoća su prvi simptomi. Maksimalna dnevna doza tioridazina ograničena je na 800 mg kako bi se smanjila vjerojatnost nastanka promjena na mrežnici koje mogu dovesti i do potpunog gubitka vida.

**ZAMAGLJEN VID NA BLIZINU** zbog pareze cilijarnog mišića (cikloplegije) posljedica je primjene lijekova s jakim antimuskarinskim svojstvima. Tegoba se može olakšati ukapavanjem kolinomimetičkih kapi (pilocarpin), sniženjem doze antipsihotika, ili promjenom antipsihotika.

**AKUTNI GLAUKOM ZATVORENOG KUTA**, hitno stanje u oftalmologiji, također je posljedica primjene lijekova s izraženim antikolinergičnim učinkom u pacijenata koji imaju uzak kut prednje očne sobice. Prezentira se zamagljenim vidom, bolnim okom, suzenjem, edemom vjeđa, glavoboljom, mučninom i povraćanjem. Stanje zahtijeva hitnu oftalmološku intervenciju (Arana 2000).

## ZAKLJUČAK

Moderni antipsihotici, kako je već rečeno u uvodu, danas predstavljaju lijekove prvog izbora za kronično liječenje shizofrenije i ostalih psihotičnih poremećaja. Prisutne su značajne varijacije unutar ove skupine lijekova u pogledu farmakoloških osobina i rizika za specifične nuspojave. Uz klozapin kao iznimku, čini se da nema veće razlike u kliničkoj djelotvornosti u odnosu na konvencionalne antipsihotike. Iako je rizik nastanka ekstrapiramidnih poremećaja općenito niži u slučaju antipsihotika novije generacije, neki od ovih lijekova mogu biti uzrokom potencijalno opasnih dugoročnih posljedica povezanih s porastom tjelesne mase, kao što su hiperlipidemija, dijabetes i hipertenzija. Potrebno je informirati pacijente o očekivanim koristima i rizicima vezanim uz specifični terapijski izbor (Tablica 4).

Tablica 4. Korist i rizici modernih i konvencionalnih antipsihotika (prema Gardner et al. 2005)

	Moderni AP						Konvencionalni AP (prema potentnosti)	
	Aripiprazol	Klozapin	Olanzapin	Kvetiapin	Risperidon	Ziprasidon	Visoka	Niska
<b>Učinak na simptome</b>								
Pozitivni	++	++++	+++	++	+++	+++	+++	+++
Negativni	+	++	+	+	+	+	+	+
<b>Neželjeni učinci</b>								
Antikolinergični	0	+++	+	0	0	0	0	+++
QT produljenje	0	0	0	+	0	+	0	++
Hipotenzija	+	+++	++	++	+++	+	+	+++
Hiperprolaktinemija	0	0	+	0	++	+	++	++
DM tip 2	+	++	++	+	+	+	+	+
Porast težine	0	+++	+++	++	+	0	0	++
Spolna disfunkcija	+	++	++	+	++	+	++	+++
EPS	+	0	+	0	++	+	++++	++
NMS	?	+	+	+	+	+	+++	+

DM tip 2 - diabetes mellitus tip 2; EPS - ekstrapiramidni simptomi; NMS - neuroleptički maligni sindrom

Rizik ili korist: +++++ veoma velik/a; +++ velik/a; ++ umjeren/a; + malen/a; 0 zanemariv/a; ? nedovoljno poznato

Primjeri visokopotentnih konvencionalnih antipsihotika - haloperidol, flufenazin; niskopotentni - klorpromazin, tioridazin

## **ZAHVALE**

Zahvaljujem mentorici na uputama prilikom pisanja diplomskog rada, kao i svim članovima stručnog Povjerenstva za ocjenu diplomskog rada na vremenu utrošenom za njegovu ocjenu. Posebno hvala mojoj obitelji na svekolikoj potpori pruženoj tijekom cjelokupnog studiranja. Hvala i mojim kolegama zaslužnim za moj profesionalni i osobni razvoj tijekom ovih šest godina studija.

## LITERATURA

Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. (1999) Anti-psychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 156: 1686-96

Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S, Burgoyne K, Sidhom T (2004) Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 65:464-70

Arana GW (2000) An overview of side effects caused by typical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 61(8):5-11

Beasley CM, Dellva MA, Tamura RN, Morgenstern H, Glazer WM, Ferguson K, et al. (1999) Randomised double-blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long-term treatment with olanzapine or haloperidol. *Br J Psychiatry* 174:23-30

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

Casey DE, Zorn SH (2001) The pharmacology of weight gain with antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 62:4-10

Correll CU, Leucht S, Kane JM (2004) Lower risk for tardive dyskinesias associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry* 161:414-25

De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU (2011) Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 8(2):114-26

De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, et al. (2011) Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry* 26:144-58

Divac N, Prostran M, Jakovcevski I, Cerovac N (2014) Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. *Biomed Res Int* doi:10.1155/2014/656370

Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P (2005) Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *Can Med Assoc J* 172(13):1703-11

Girardin FR, Gex-Fabry M, Berney P, Shah D, Gaspoz JM, Dayer P (2013) Drug-induced long QT in adult psychiatric inpatients: the 5-year cross-sectional ECG screening outcome in psychiatry study. *Am J Psychiatry* 170(12):1468-76

Glassman AH, Bigger JT Jr (2001) Antipsychotic drugs: Prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 158(11):1774-82

Glazer WM, Morgenstern H, Doucette JT (1993) Predicting the long-term risk of tardive dyskinesia in outpatients maintained on neuroleptic medications. *J Clin Psychiatry* 54:133-9

Hansen TE, Casey DE, Hoffman WF (1997) Neuroleptic intolerance. *Schizophr Bull* 23:567-82

Henderson JB, Labbate L, Worley M (2007) A case of acute dystonia after single dose of aripiprazole in a man with cocaine dependence. *Am J Addict* 16(3):244

Holt RI (2004) Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes: response to consensus statement. *Diabetes Care* 27(8):2086-7

Jindal R, MacKenzie EM, Baker GB, Yeragani VK (2005) Cardiac risk and schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 30(6):393-5

Kamishima K, Ishigooka J, Komada Y (2009) Long-term treatment with injectable long-acting risperidone in patients with schizophrenia. *Jpn J Psychiatry Neurol* 12:1223-44

Kleinberg DL, Davis JM, de Coster R, Van Baelen B, Brecher M (1999) Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 19:57-61

Krane-Gartiser K, Breum L, Glümrr C, et al. (2011) Prevalence of the metabolic syndrome in Danish psychiatric outpatients treated with antipsychotics. *Nord J Psychiatry* 65(5):345-52

Lieberman JA, Tollefson G, Tohen M et al. (2003) Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus haloperidol. *Am J Psychiatry* 160(8):1396-404

Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. (2005) Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 353(12):1209-23

Llorca P, Chereau I, Bayle F, Lancon C (2002) Tardive dyskinesias and antipsychotics: a review. *Eur Psychiatry* 17(3):129-38

Manu P, Kane JM, Correll CU (2011) Sudden death in psychiatric patients. *J Clin Psychiatry* 72(7):936-41

Margolese HC, Chouinard G, Kolivakis TT, Beauclair L, Miller R, Annable L (2005) Tardive dyskinesia in the era of typical and atypical antipsychotics. Part 2: Incidence and management strategies in patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 50(11):703-14

Mason MN, Johnson CE, Piasecki M (2005) Ziprasidone-induced acute dystonia. *Am J Psychiatry* 162(3):625-6

Meltzer H (2009) Antipsychotics and lithium. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (Ur.) *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th edition. New York: McGraw-Hill Professional, 487-507

Miller DD, Caroff SN, Davis SM et al. (2008) Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. *Br J Psychiatry* 193(4):279-88

Mitchell AJ, Vancampfort D, De Herdt A, Yu W, De Hert M (2013) Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. *Schizophr Bull* 39(2):295-305

Neuhut R, Lindenmayer JP, Silva R (2009) Neuroleptic malignant syndrome in children and adolescents on atypical antipsychotic medication: a review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 19(4):415-22

Rana AQ, Chaudry ZM, Blanchet PJ (2013) New and emerging treatments for symptomatic tardive dyskinesia. *Drug Des Dev Ther* 7:1329-40

Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, Hall K, Murray KT (2001) Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry* 58(12):1161-7

Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SHL (2002) Thioridazine and sudden unexplained death in psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry* 180:515-22

Reynolds GP, Kirk SL (2010) Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment - pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther* 125:169-79

Riordan HJ, Antonini P, Murphy MF (2011) Atypical antipsychotics and metabolic syndrome in patients with schizophrenia: risk factors, monitoring, and healthcare implications. *Am Health Drug Benefits* 4(5):292-302

Rochon PA, Stukel TA, Sykora K et al. (2005) Atypical antipsychotics and parkinsonism. *Arch Intern Med* 165(16):1882-8

Shulman M, Miller A, Misher J, Tentler A (2014) Managing cardiovascular disease risk in patients treated with antipsychotics: a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc* 7:489-501

Van Kammen DP, Marder SR (1995a) Clozapine. U: Kaplan HI, Sadock BJ (Ur.) *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 6th edition, vol 2. Baltimore: Williams&Wilkins, 1979-87

Van Kammen DP, Marder SR (1995b) Dopamine receptor antagonists. U: Kaplan HI, Sadock BJ (Ur.) *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 6th edition, vol 2. Baltimore: Williams&Wilkins, 1987-2021



Woods SW, Morgenstern H, Saksa JR, et al. (2010) Incidence of tardive dyskinesia with atypical versus conventional antipsychotic medications: a prospective cohort study. *J Clin Psychiatry* 71(4):463-74

Yap YG, Camm AJ (2003) Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart* 89(11):1363-72

Mrežne stranice:

<http://learn.genetics.utah.edu/content/addiction/beyond/> [Accessed April 2015]

[www.medscape.org/viewarticle/491506](http://www.medscape.org/viewarticle/491506) [Accessed April 2015]

<http://ecgguru.com/ecg/ecg-basics-torsades-de-pointes> [Accessed May 2015]

[www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Meta\\_def\\_final.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf) [Accessed May 2015]

## **ŽIVOTOPIS**

Rođen sam u Splitu 08.02.1990. godine. Osnovnu i srednju školu, smjer opća gimnazija, završio sam u Makarskoj s odličnim uspjehom. Upisujem studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu akademske godine 2009./2010. Trostruki sam dobitnik stipendije za izvrsnost Nacionalne zaklade za potporu učeničkom i studentskom standardu te dvostruki dobitnik stipendije za izvrsnost Sveučilišta u Zagrebu. Apsolviram u akademskoj godini 2014./2015. Aktivno se služim engleskim jezikom u govoru i pismu.