

Terapijski problemi kod primjene opioidnih analgetika i antidepresiva u bolesnika starije životne dobi

Nižetić, Vesna

Professional thesis / Završni specijalistički

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:985652>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-19**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Vesna Nižetić

**TERAPIJSKI PROBLEMI KOD PRIMJENE OPIOIDNIH
ANALGETIKA I ANTIDEPRESIVA U BOLESNIKA STARIJE
ŽIVOTNE DOBI**

Specijalistički rad

Zagreb, 2020

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: doc. prim.dr.sc. Miroslav Herceg, dr.med. spec. psihijatar

Specijalistički rad obranjen je dana 06.03.2020 na Farmaceutsko–biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Lidija Bach-Rojecky
2. doc. prim.dr.sc. Miroslav Herceg, dr.med. spec. psihijatar
3. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca

Rad ima 80 listova.

Predgovor

Ovaj rad predan na ocjenu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu izrađen je pod mentorstvom doc. prim.dr.sc. Miroslava Hercega, dr.med. spec. psihijatar, u svrhu stjecanja zvanja sveučilišne magistre kliničke farmacije.

Zahvaljujem svojem mentoru doc. prim.dr.sc. Miroslavu Hercegu, dr. med. spec.psihijatar na savjetima i ohrabrenju tijekom izrade i obrane ovog rada.

Zahvaljujem i svojim kolegama i kolegicama koje su bile uz mene tijekom ovog studija.

Posebna zahvala ide mojoj majci Zlati Žitko na nesebičnoj velikoj pomoći i prilagodbi tijekom svih ovih godina uključujući i ovaj studij te pisanje ovog rada. Zahvaljujem i teti Višnji Mustać koja me pratila i podržavala tijekom cijelog studija u lijepim i onim manje lijepim trenucima. Mojoj kćeri Eli Nižetić dugujem vrijeme provedeno u učenju i izbivanju iz kuće.

Mom mužu Sandru Nižetiću ne mogu zahvaliti već posvetiti ovaj rad. Bez tvoje bezrezervne pomoći, vrijednih savjeta, vjere, poticanja i ohrabrenja ova avantura ne bi bila ostvarena.

Sažetak: Cilj ovog specijalističkog rada je identificirati terapijske probleme s kojima se susreću bolesnici starije životne dobi koji kao terapiju uzimaju opioidne analgetike i antidepresive, pojedinačno ili u kombinaciji. U svrhu istraživanja za potrebe ovog specijalističkog rada napravljen je sustavni pregled relevantnih knjiga i priručnika iz područja medicine i farmakologije, znanstvene i stručne literature kroz bibliografske baze podataka (pubmed i scopus) te mrežnih stranica s bazama lijekova kao što je HALMED. Proučavane su nuspojave i interakcije antidepresiva te opioidnih analgetika kao najčešći terapijski problemi pri primjeni ovih lijekova u starijoj životnoj dobi. Poseban fokus je stavljen na nuspojave i interakcije koje rezultiraju psihičkim tegobama ili bolestima. Najčešća neželjena djelovanja vezana za psihičke tegobe koja se javljaju prilikom primjene opioidnih analgetika su: somnolencija, sedacija, kognitivni poremećaji, vrtoglavica, delirij i psihička ovisnost. Opioidni analgetici stupaju u brojne interakcije. Antikolinergičke, ekstrapiramidalne i psihološke nuspojave antidepresiva uključuju urinarnu retenciju, makularnu degeneraciju, glaukom, poremećaje pamćenja, sedaciju, konfuziju, nesanicu, delirij, pogoršanje psihotičnih poremećaja i demencije, a najčešće se javljaju kod primjene antidepresiva s antikolinergičkim učincima. Interakcije antidepresiva s triptanima, antidepresivima te opioidnim analgeticima može rezultirati serotoninskim sindromom. Od izrazite je važnosti poznavanje pravilne primjene antidepresiva i opioidnih analgetika u osoba starije životne dobi kako bi se izbjegle interakcije koje bi mogle dovesti do pogoršanja stanja bolesnika, ali i fatalnih posljedica.

Summary: The aim of this paper is to identify drug related problems encountered by elderly patients who take opioid analgesics and antidepressants as therapy, individually or in combination. For the purpose of researching for this paper, a systematic review was made of relevant books and manuals in the field of medicine and pharmacology, scientific and professional literature through databases (pubmed and scopus) and websites with database such as HALMED. Side effects and interactions of antidepressants and opioid analgesics have been studied as the most common therapeutic problems associated with the use of these drugs in elderly. Particular focus has been placed on side effects and interactions that result in mental disturbances or illness. Most common side effects associated with psychiatric problems that occur when using opioid analgesics are: somnolence, sedation, cognitive disorders, dizziness, delirium, and psychical dependence. Opioid analgesics interact with many drugs. Anticholinergic, extrapyramidal, and psychological side effects of antidepressants include urinary retention, macular degeneration, glaucoma, memory disorders, sedation, confusion, insomnia, delirium, exacerbation of psychotic disorders, and dementia, most commonly occurring with the use of antidepressants with anticholinergic effects. The interaction of antidepressants with tryptans, antidepressants and opioid analgesics can result in serotonin syndrome. It is of utmost importance to know the proper use of antidepressants and opioid analgesics in older people to avoid interactions that could lead to worsening of the condition of the patient and fatal consequences.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Starija životna dob.....	1
1.1.1. Promjene u starijoj životnoj dobi.....	1
1.1.2. Promjene u starijoj životnoj dobi.....	1
1.1.3. Problematika primjene lijekova u starijoj životnoj dobi.....	3
1.2. Psihički poremećaji u starijoj životnoj dobi uzrokovani lijekovima.....	4
1.2.1. Demencija.....	5
1.2.2. Depresija i anksiozni poremećaji.....	7
1.2.3. Delirij.....	10
1.2.4. Psihotični poremećaji vezani uz uzimanje psihoaktivnih i drugih lijekova.....	13
1.3. Opioidni analgetici.....	14
1.3.1. Opioidni receptori.....	14
1.3.2. Opioidni analgetici i njihovi učinci.....	15
1.3.3. Farmakokinetika opioida.....	17
1.3.4. Karakteristike i uporaba pojedinih najčešće korištenih opioida.....	18
1.4. Antidepresivi.....	22
1.4.1. Triciklički antidepresivi (TCA).....	23
1.4.2. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI).....	24
1.4.3. Selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina (NRI).....	25
1.4.4. Inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI).....	26
1.4.5. Inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (NDRI).....	27
1.4.6. Inhibitori monoaminoksidaze (MAOI).....	28
1.4.7. Noradrenergički i specifični serotonergički antidepresiv (NASSA) – <i>mirtazapin</i>	29
1.4.8. Serotoninski antagonist i inhibitor ponovne serotonina (SARI) – <i>trazodon</i>	30
1.4.9. Serotoninski modulator i stimulator (SMS) – <i>vortioksetin</i>	30
1.4.10. Parcijalni agonist serotoninskih receptora i inhibitor ponovne pohrane serotonina (SPARI) – <i>vilazodon</i>	31
1.4.11. Modulator unosa serotonina – <i>tianeptin</i>	32
1.4.12. Agonist melatoninskih i antagonist 5-HT _{2C} receptora – <i>agomelatin</i>	32
1.4.13. <i>Esketamin</i>	33
2. CILJ.....	34
3. MATERIJALI I METODE.....	35

4. RASPRAVA.....	36
4.1 Terapijski problemi pri primjeni opioidnih analgetika kod starijih osoba.....	36
4.1.1. Nuspojave opioidnih analgetika.....	36
4.1.2. Interakcije opioidnih analgetika.....	42
4.2. Terapijski problemi pri primjeni antidepresiva kod starijih osoba.....	45
4.2.1. Nuspojave antidepresiva.....	45
4.2.2. Interakcije antidepresiva.....	50
4.3. Interakcija antidepresiva i opioidnih analgetika i serotoninski sindrom.....	57
4.3.1. Serotoninski sindrom.....	57
4.3.2. Ostale interakcije.....	59
5. ZAKLJUČAK.....	61
6. LITERATURA.....	64
7. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA.....	72
8. ŽIVOTOPIS.....	74

1. UVOD

1.1. STARIJA ŽIVOTNA DOB

Prema SZO i UN opće prihvaćena donja granica starije životne dobi iznosi 65 godina. Prema Eurostat podacima iz 2015 godine, 19.2% stanovništva u Europi pripada starijoj životnoj dobi. Prema podacima Državnog zavoda za statistiku, u 2017. godini je očekivano trajanje života za oba spola bilo 77,9 godina, za žene 80,9 godine, a za muškarce 74,9 godina. Iz svih podataka je razvidno da se udio starije populacije u Europi pa tako i u Hrvatskoj povećava (1). Povećanje udjela stanovništva starije dobi u Hrvatskoj može se pripisati raznim socijalno-ekonomsko-zdravstvenim razlozima. U razvijenim zemljama je trend povećanja stanovništva starije životne dobi pripisan najčešće povećanju životnog standarda uz unapređenje zdravstvene zaštite. Iako je unaprjeđenjem zdravstvene zaštite produžen životni vijek, starija populacija je podložna brojnim kroničnim bolestima i drugim zdravstvenim tegobama. Potrošnja lijekova u starijoj populaciji raste te se povećava starenjem. Također, osim lijekova propisanih na recept u porastu je i potrošnja lijekova i ostalih preparata u slobodnoj prodaji (bez recepta). Za očekivati je da porastom korištenja raznih lijekova i preparata može doći do raznih neželjenih učinaka i međusobnih djelovanja lijekova (1).

1.1.1. Promjene u starijoj životnoj dobi

Starenjem se organizam mijenja i dolazi do strukturnih i funkcionalnih promjena kod brojnih organa i organskih sustava. To dovodi do promjena u farmakokinetici: apsorpcija, metabolizam, distribucija i eliminacija (Tablica 1.) te farmakodinamici lijekova (2).

Promjene u apsorpciji lijekova

U gastrointestinalnom sustavu dolazi do promjena na želucu, pri čemu dolazi do smanjenja sekrecije želučanih sokova te porasta pH vrijednosti što utječe na topljivost i stupanj disocijativnosti lijekova. Dolazi do smanjenja protoka krvi kroz probavni sustav i jetru, usporenijeg pražnjenja želuca, smanjenja površine apsorpcije probavnog sustava, smanjenja sekrecije gušterače i usporenog motiliteta crijeva što utječe na apsorpciju lijeka. Promjene u gastrointestinalnoj apsorpciji u starijoj dobi najčešće nisu klinički značajne za većinu lijekova. Različite bolesti i patološke promjene gastrointestinalnog sustava te istodobna primjena raznih lijekova (npr. antacidi i antikolinergici) mogu klinički značajno utjecati na apsorpciju lijekova (3).

Promjene u metabolizmu lijekova

Starenjem, smanjenje jetrenog krvotoka ima utjecaj na lijekove koji imaju značajan prvi prolaz kroz jetru. Aktivnost jetrenog citokroma se starenjem smanjuje. Jetreni se metabolizam može

smanjiti za 30-40% (4). Lijekovima koji se metaboliziraju i inaktiviraju prvim prolaskom kroz jetru povećava se sistemska bioraspoloživost te je potrebno prilagoditi (smanjiti) dozu. Lijekovima koji se aktiviraju jetrenim enzimima, aktivacija je usporena ili smanjena te je time i smanjena sistemska bioraspoloživost o čemu treba voditi računa prilikom doziranja te prema mogućnosti povisiti dozu (4).

Promjene u distribuciji lijekova

Starenjem se povećava udio masnog tkiva, a smanjuje udio mišićne mase. Smanjuje se volumen krvne plazme i izvanstanične tekućine, smanjuje se ukupna količina vode u tijelu. To uzrokuje promjene u distribuciji mnogih lijekova te je često potrebno prilagoditi dozu lijekova da bi se izbjegla toksičnost. Primjer su *digitalis* i *teofilin* (oba lijeka s malom terapijskom širinom) koji se većinom distribuiraju u mišićno tkivo. Kako starenjem ono opada, potrebno je smanjiti i prilagoditi dozu da ne bi došlo do toksičnosti. Smanjena količina vode u organizmu smanjuje volumen distribucije lijekova koji su topljivi u vodi te dovodi do posljedičnog povećanja koncentracije tih lijekova u organizmu. S druge strane povećan udio masnog tkiva povećava volumen distribucije lijekova topivih u mastima te im smanjuje koncentraciju u plazmi ali akumulira lijek te produljuje poluvrijeme života (4). Starenjem se smanjuje sinteza bjelančevina, pogotovo albumina u jetri te dolazi do povećanja katabolizma bjelančevina, što uzrokuje smanjenje albumina u serumu. Smanjena koncentracija albumina u serumu značajno mijenja volumen distribucije lijekova koji se vežu za albumin. Time se lijekovima koji se značajno vežu za albumin povećava slobodna, nevezana frakcija u serumu, a kako je ona aktivni oblik lijeka učinci su jači te može doći do neželjenog djelovanja lijeka pa čak i toksičnih učinka (4).

Promjene u eliminaciji lijekova:

U procesu starenja dolazi do promjena u strukturi i funkciji bubrega. Dolazi do gubitka bubrežne mase, smanjenja broja funkcionalnih glomerula, atrofije tubula, intersticijske fibroze i fibroze intime arterija te drugih strukturnih promjena koje u konačnici vode do smanjenja funkcionalne strukture bubrega. Sve to dovodi do smanjene glomerularne filtracije, pri čemu dolazi do smanjene eliminacije lijekova koji se dominantno eliminiraju putem bubrega te povećanja njihove koncentracije i duljeg zadržavanja u organizmu. Kod takvih lijekova potrebno je individualno doziranje, što je pogotovo bitno kod lijekova uske terapijske širine, da ne bi došlo do pojačanja djelovanja ili toksičnosti (4).

Tablica 1. Fiziološke promjene uzrokovane starijom dobi [preuzeto iz (5)]

Farmakokinetički proces	Promjena obzirom na stariju dob	Farmakokinetički učinak
Apsorpcija	↓ sekrecija želučane kiseline ↓ protok krvi kroz GI sustav ↓ motilitet GI sustava ↓ površina apsorpcije	smanjena apsorpcija lijekova
Distribucija	↓ ukupna tjelesna težina ↑ udio masnog tkiva ↓ ukupna količina vode u tijelu ↓ količina plazmatskog albumina ↑ količina α_1 glikoproteina	↑ Vd liposolubilnih lijekova (većinom psihotropni lijekovi) ↓ Vd hidrosolubilnih lijekova ↑ količina nevezane frakcije lijeka u serumu
Metabolizam	↓ masa jetre ↓ protok krvi kroz jetru ↓ aktivnost jetrenog metabolizma	↑ poluvrijeme eliminacije lijekova ↓ jetreni klirens ↑ koncentracija lijeka u stanju dinamičke ravnoteže
Eliminacija	↓ masa bubrega ↓ protok krvi kroz bubrege ↓ glomerularna filtracija ↓ funkcija tubula	↑ poluvrijeme eliminacije lijekova ↓ bubrežni klirens ↑ koncentracija lijeka u stanju dinamičke ravnoteže
Vd-volumen distribucije, ↑-povećanje, ↓-smanjenje		

Farmakodinamičke promjene

Farmakodinamičke promjene pokazuju povećanu ili smanjenu osjetljivost receptora za lijekove pri čemu se mijenja učinak tih lijekova u organizmu. Razlike u djelovanju mogu biti posljedica promjena u interakciji između lijeka i receptora, u postreceptorskim reakcijama ili promjena djelotvornosti homeostatskih mehanizama. To znači da uzimanje iste količine lijeka može imati veći ili manji učinak u osobe starije životne dobi u odnosu na mlađu osobu. Ponekad to može rezultirati nuspojavama koje se pojačano javljaju u osoba starije životne dobi (6).

1.1.2. Problematika primjene lijekova u starijoj životnoj dobi

Uz razne promjene koje se događaju u organizmu fiziološkim starenjem, starije osobe podložnije su različitim bolestima pogotovo kroničnog tipa. Najčešća medicinska intervencija u starijoj dobi je propisivanje lijekova. Propisivanje lijekova starijim osobama je zbog brojnih interindividualnih razloga složen proces. Propisivanje više različitih lijekova dovodi do politerapije a često može dovesti i do polipragmazije. Sve to skupa vodi smanjenju učinka liječenja, mogućeg narušavanja zdravlja te nepotrebnog dodatnog troška za zdravstvenu skrb. Neodgovarajuće propisivanje lijekova u starijih osoba može se povezati s većim rizikom od neželjenih djelovanja lijeka, većim korištenjem zdravstvene zaštite uključujući veću potrošnju lijekova i pojavom komorbiditeta čak i sa smrtnim ishodima (7). Neodgovarajućim propisivanjem lijekova u starijih osoba smatra se propisivanje lijeka čija primjena donosi veći rizik od pojave štetnog djelovanja nego korisnog učinka, te se pritom treba voditi računa postoji li alternativni lijek koji je sigurniji za primjenu, a ima isti ili moguće bolji učinak. Razlozi za neodgovarajuću primjenu lijekova kod starijih osoba mogu biti: interakcija lijekova, nedovoljno

praćenje učinka lijekova (nije praćena pojava komplikacija), neodgovarajući izbor lijeka, neodgovarajuće liječenje (lijeak se uzima bez indikacije), nedostatak suradljivosti, predoziranje i hipodoziranje. Danas se u kliničkoj praksi koriste različiti instrumenti za procjenu neodgovarajuće primjene lijekova. Najčešće korišteni su:

Beersovi kriteriji usuglašeni sa stručnjacima iz područja gerijatrije koji nam donose popis lijekova koje treba potpuno izbjegavati, koje treba izbjegavati u određenim stanjima i bolestima te lijekove uz koje je potreban dodatan oprez (8).

Eu(7)- PIM lista usuglašena sa europskim stručnjacima koja služi kao pripomoć pri odabiru prikladnog lijeka i njegove prikladne doze kod propisivanja lijekova starijim pacijentima (9).

STOPP kriteriji također usuglašeni sa gerijatrijskim stručnjacima donose popis lijekova neprikladnih za primjenu kod starijih pacijenata uz objašnjenje zbog čega su neprikladni uz navedene moguće interakcije s drugim često korištenim lijekovima (10).

START kriteriji su alat koji pomaže liječnicima odabrati najprikladniji lijek za starije osobe vezano uz određenu bolest ili stanje (10).

Svakako je bitno naglasiti da je farmakoterapija u starijih osoba složen i zahtjevan proces pri čemu je važno voditi računa o pravilnom odabiru lijeka vodeći računa o prikladnosti terapije za stariju dob uz pažljivo nadziranje primjene odabranog lijeka te provođenje evaluacije uzete terapije. Važno je i poticati smanjenje propisivanja lijekova kod starijih osoba, osim ako to nije neophodno nužno i savjetovanje o uzimanju što manje i samo neophodnih bezreceptnih lijekova kako bi se izbjegle moguće interakcije te neželjena djelovanja.

1.2. PSIHIČKI POREMEĆAJI U STARIJOJ ŽIVOTNOJ DOBI UZROKOVANI LIJEKOVIMA

Prema SZO procjenjuje se da preko 20% starije svjetske populacije pati od nekog oblika mentalnog ili neurološkog poremećaja. Najčešći mentalni i neurološki poremećaji su demencija i depresija koji pogađaju 5-7% starije svjetske populacije. Anksiozni poremećaji pogađaju otprilike 3,8% a ovisnosti o raznim supstancijama pogađaju oko 1% starije svjetske populacije. Procjenjuje se da otprilike četvrtinu samoubojstava počine ljudi u starijoj životnoj dobi (11). Brojni su faktori rizika za slabije mentalno zdravlje kod starijih osoba. Samo starenje, fizičko propadanje i bolesti koje starenje nosi, zasigurno nosi sa sobom veliku količinu stresa za osobu. Primjerice, stariji ljudi se često suočavaju s problemima kao što su smanjena pokretljivost, kronične bolesti, povećana fizička i psihička osjetljivost. Često se susreću sa padom u socijalno-ekonomskom statusu. Nije rijetka pojava da se suočavaju s zanemarivanjem svojih bližnjih pa čak i nasiljem, ponekad verbalnim ponekad fizičkim. Češći su gubici dragih osoba i prijatelja,

što uz sve prethodno nabrojano može rezultirati izolacijom, povlačenjem u sebe i usamljenošću što predstavlja veliki rizik za pojavu psihičkih poremećaja. Također, fiziološkim starenjem dolazi do atrofije moždanih stanica, cerebrovaskularnih bolesti, smanjenja serotoninske transmisije, hipersekrecije kortizola, smanjenja sekrecije testosterona i drugih fizioloških pojava koje povećavaju mogućnost nastanka psihičkih bolesti. Bitno je napomenuti da se često fiziološki procesi starenja (npr. smanjenje apetita, umor, poremećaji spavanja) mogu zamijeniti sa simptomima psihičkih problema što može dovesti do krivih dijagnoza, ali jednako tako i ne dijagnosticiranja psihičkih poremećaja kada se neki očiti simptomi psihičkih problema mogu pripisati fiziološkom starenju. Istraživanja su pokazala da se depresija, anksiozni poremećaji i psihoze puno češće pojavljuju nego što se prije smatralo, kod starijih osoba bez demencije (12). Prema godišnjem izvješću o broju dijagnoza iz skupine mentalnih poremećaja po dobnim skupinama na razini primarne zdravstvene zaštite u Hrvatskoj, za dob 65+, ističu se: neurotički poremećaji vezani uz stres i somatoformni poremećaji, ostali mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja, demencije, shizofrenija, shizotipni i sumanutni poremećaji, mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja uzrokovani uzimanjem alkohola, mentalna zaostalost i mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja uzrokovani psihoaktivnim tvarima. Kad govorimo o vodećim uzrocima hospitalizacije u skupini mentalnih poremećaja u Hrvatskoj za 2017 godinu za dob 60+ godina, slijedeće psihičke bolesti prednjače: ostali mentalni poremećaji zbog oštećenja i disfunkcije mozga i tjelesne bolesti, mentalni poremećaji uzrokovani alkoholom, depresivni poremećaji, shizofrenija, poremećaji ličnosti i poremećaji ponašanja zbog bolesti, oštećenja i disfunkcije mozga i nespecificirana demencija (13).

U ovom poglavlju biti će obrađene najčešće psihičke bolesti uzrokovane lijekovima koje su ujedno i najčešće psihičke bolesti koje prate stariju dob, a to su demencija, depresija, delirij i psihotični poremećaji.

1.2.1. Demencija

Demencija je kronični progresivni sindrom karakteriziran oštećenjem pamćenja, toka misli, ponašanja i mogućnosti obavljanja svakodnevnih zadataka. Kod demencije je prisutan poremećaj višestrukih viših kortikalnih funkcija kao što su: pamćenje, mišljenje, orijentacija, razumijevanje, računanje, sposobnost učenja, govora i prosudbe. Svakako bi kognitivno smanjenje funkcija trebalo biti značajno u odnosu na prethodno funkcioniranje. Svijest ne smije biti poremećena. Oštećenju kognitivnih funkcija, katkad prethodi propadanje u emocionalnoj kontroli, socijalnom ponašanju ili motivaciji. Ovaj se sindrom pojavljuje kod Alzheimerove bolesti, cerebrovaskularnih bolesti i ostalih stanja koja primarno ili sekundarno zahvaćaju

mozak. Često je gubitak kratkotrajnog pamćenja prvi znak bolesti. Uz gubitak pamćenja za prethodno naučene stvari gubi se i sposobnost učenja novoga te sposobnost apstraktnog mišljenja. Demencija je karakterizirana i oštećenjem govora (afazija) pri čemu dolazi do nemogućnosti prisjećanja riječi pri čemu govor postaje nejasan, isprazan i ponavljajuć. Promjene ličnosti i poremećaji ponašanja mogu se razviti u ranoj ili kasnoj fazi bolesti. U svim fazama bolesti je učestalost pojave epileptičkih napada nešto veća. Psihoza, halucinacije, deluzije ili paranoja nastaju u oko 10% bolesnika s demencijom, iako su privremeni kod većeg postotka pacijenata (14). Demencija u ranoj fazi počinje sa gubitkom kratkotrajne memorije. Javljaju se jezične poteškoće te bolesnici mogu imati problema sa samostalnim svakodnevnim aktivnostima. U srednjoj fazi bolesti bolesnici gube sposobnost učenja novih informacija, a i pamćenje je dodatno oštećeno. Bolesnici se često gube u vremenu i prostoru te su podložni poremećajima ponašanja. U ovoj fazi mogu se javiti i psihoze s halucinacijama te paranoidnim deluzijama i idejama progona. Bolesnici su često i hospitalizirani. U kasnoj fazi bolesnici ne mogu više obavljati svakodnevne aktivnosti samostalno te je potpuno izgubljeno kratkoročno i dugoročno pamćenje. U ovoj fazi je obično potrebno dugotrajno smještanje u ustanovu za njegu. Prilikom postavljanja dijagnoze je ključno razlikovati demenciju od delirija pri čemu kognitivno smanjenje funkcija prilikom delirija ne smije biti temelj dijagnoze demencije. Demencija se ne dijagnosticira ako se njezini simptomi pojavljuju prilikom delirija. Ukoliko su kognitivna oštećenja stalna, traju nekoliko mjeseci i nemaju dnevnu fluktuaciju takvi simptomi upućuju na demenciju prije nego na delirij. Također je bitno razlikovati demenciju od staračkog gubitka pamćenja. Demenciju treba razlikovati i od depresivne demencije koja se povlači liječenjem depresije.

Prema uzroku demencije, možemo razlikovati:

- Demencija od Alzheimerove bolesti uzrokovana Alzheimerovom bolešću koja je primarna degenerativna bolest mozga nepoznate etiologije. Ima svojstvene neuropatološke i neurokemijske značajke. Karakterizirana je pretjeranim izvanstaničnim odlaganjem beta amiloida što dovodi do smrti neurona i nakupljanja neurofibrilarnih snopića i senilnih plakova u mozgu. Također javlja se i povećana količina tau proteina u mozgu i likvoru te smanjenje količine kolin transferaze i ostalih neurotransmitera. Najčešći je uzrok demencije.
- Vaskularna demencija najčešće nastaje zbog moždanog udara uzrokovanog vaskularnom bolešću, uključujući hipertenzivnu cerebrovaskularnu bolest. Uključuje i promjene nastale aterosklerotskom bolešću. Najčešće započinje u starijoj dobi i drugi je najčešći uzrok demencije.

- Demencija kod ostalih bolesti svrstanih drugamo uključuje demenciju nastalu zbog raznih ostalih bolesti (primjerice Parkinsonove bolesti, epilepsije, Huntingtonove bolesti, Pickove bolesti, Creutzfeldt-Jakobove bolesti)
- Demencija zbog trauma glave i drugih općih zdravstvenih stanja (endokrinih bolesti, nedostatak vitamina B, imunoloških poremećaja, multiple skleroze)
- Perzistentna demencija prouzrokovana psihoaktivnim tvarima (alkoholom, hlapljivim otapalima, sedativima, hipnoticima, anksioliticima, antikonvulzivima, intertekalnim metotreksatom te otrovima kao što su željezo, živa, organofosforni insekticidi i industrijska otapala)
- Demencija višestruke etiologije
- Nespecificirana demencija koja može biti presenilna i senilna.

Sve češće se smatra da demencije mogu biti i miješanog uzroka pri čemu uz postojanje Alzheimerove bolesti imamo prisutan i cerebrovaskularni faktor. Teško je odrediti točan uzrok demencije te se on često otkrije tek posmrtno. Puno poremećaja može pogoršati kognitivno oštećenje kod demencije. Delirij je čest u bolesnika sa demencijom. Neki lijekovi u kojima prednjače benzodiazepini i antikolinergici (npr. neki triciklički antidepresivi, antihistaminici, antipsihotici, benzotropin) mogu privremeno uzrokovati ili pogoršati simptome demencije. Alkohol čak i u normalnim količinama također može pogoršati simptome demencije (14).

Istraživanja su pokazala da neki lijekovi iz skupine kardiovaskularnih lijekova mogu pogoršati simptome demencije. To se pogotovo odnosi na one koji prodiru u CNS. Primjerice antiaritmici (*disopiramid* i *kinidin*), srčani glikozidi (*digoksin*) i antihipertenzivi koji djeluju na simpatički sustav (*klonidin*, *metildopa*, *propranolol* i *rezerpin*) mogu uzrokovati kognitivne poteškoće i pogoršati sliku demencije. Poteškoće mogu varirati od blage konfuzije preko delirija pa čak i do kroničnih kognitivnih oštećenja. Diuretici mogu također pridonijeti tim poteškoćama, povećanim rizikom od dehidracije. Dehidracija može pak dovesti do konfuzije pa čak i pojave delirija. Također hipokalijemija i hipomagnezijemija uzrokovane uporabom tiazidnih i diuretika Henleove petlje mogu povećati toksičnost *digoksina* te rezultirati pojavom konfuzije ili delirija (15). Antiparkinsonici također povećavaju rizik od nastanka demencije.

1.2.2. Depresija i anksiozni poremećaji

Depresija je bolest karakterizirana poremećajima raspoloženja koji uključuju dugotrajnu veliku tugu te gubitak interesa za inače svakodnevne aktivnosti. Prisutan je osjećaj tuge, praznine i nervoze ili anksioznosti praćen somatskim i kognitivnim poremećajima koji značajno narušavaju sposobnost funkcioniranja bolesnika. Razni čimbenici pridonose nastanku

depresije, od psihosocijalnih čimbenika preko naslijeđa do promjene lučenja neurotransmitera u mozgu te promjene endokrine funkcije. Depresivni poremećaji su brojni a mogu se podijeliti u depresivne epizode te povratne depresivne poremećaje koje obilježava ponavljanje depresivnih epizoda. Ti poremećaji mogu biti blagi, srednje teški i teški bez ili uz pojavu psihotičnih simptoma. Razlikujemo i perzistirajuće poremećaje raspoloženja u koje ubrajamo ciklotimiju i distimiju gdje depresivne epizode nisu dovoljno duge ili teške da bi ih okarakterizirali kao dijagnozu depresivne epizode ali znaju trajati jako dugo (16). Puno je vrsta depresije vezane za uzrok te se uz simptome depresije znaju javiti i drugi psihički poremećaji. Kao komorbiditet depresije često se javljaju razni anksiozni poremećaji te opsesivno kompulzivni poremećaj (12). Postoji razlika u prikazu depresije kod starijih i kod mlađih pacijenata. U starijih pacijenata treba razlikovati simptome depresije od sekundarnih simptoma karakterističnih za stariju životnu dob ili drugi psihički ili ne psihički komorbiditet. Često stariji ljudi ne prijavljuju liječniku simptome depresije, što zbog osobnih razloga što zbog uvjerenja da je smanjeno uživanje u životu samo posljedica fiziološkog starenja. Česti pratioci depresije u starijih pacijenata su briga i anksioznost što pokreće autonomni sustav organizma na reakciju tahikardijom, tremorom, hiperventilacijom i slabošću. Problem nastaje kad ti poremećaji uzrokuju povlačenje starije osobe od društva, a posljedično se smatra da je umor i povučenost dio fiziološkog starenja. Poremećaji seksualne želje nisu tako često prijavljeni jer se smatra da da je i to posljedica starenja. Najčešće prijavljivani simptom je nesanica, a uz nesanicu, rano buđenje i često buđenje tijekom noći. Gubitak apetita i gubitak na težini često mogu biti očit. Javlja se astenija, bol u različitim dijelovima tijela uključujući glavobolju te kao somatski simptom depresivnog poremećaja - konstipacija. Kognitivni poremećaji uključujući demenciju su česti pratioci depresije, što zbog samog stanja depresije, što zbog uzimanja antidepresiva, a najčešći su kod uzimanja tricikličkih antidepresiva. Meta analiza je pokazala da depresija povećava rizik od kasnije pojave nekog oblika demencije (17). Pritom treba biti siguran te znati odvojiti pseudodemenciju (posljedica depresivnih simptoma) od demencije koja je realna psihološka bolest. Pogotovo depresivni pacijenti često nevoljko pristaju na ispitivanje kognitivne funkcije što otežava donošenje prave dijagnoze. Svakako treba voditi računa da je demencija povezana sa depresijom stanje koje pokazuje progresivno opadanje kognitivnih funkcija kod starijih pacijenata. Često su ideje i razmišljanje starijeg pacijenta prožeti melankolijom te imaju tendenciju biti vrlo pesimistični. Stariji pacijenti često iskazuju hipohondrijske simptome a moguća je pojava i paranoidnih ideja i halucinacija kod iznimno teških oblika depresije. Često ti psihotični simptomi i halucinacije mogu ukazivati na paranoidnu psihozu kao dijagnozu, međutim depresivna priroda psihotičnih manifestacija

ukazuje na depresiju kao podlogu simptoma. Puno se govori o genetskoj predispoziciji i nasljedstvu kao uzroku depresije te je svakako to jedan od najvažnijih poznatih uzroka depresije, no ne treba zanemariti ni ostale psiho-socijalne uzroke koji mogu još više pogoršati depresiju. Najviše studija rizičnih čimbenika za psihičke bolesti se bavi depresijom. Neki od najčešćih čimbenika uključuju ženski spol, loše zdravlje, teške životne uvijete, lijekove, organske moždane bolesti (atrofija mozga, cerebrovaskularna bolest), teške bolesti kao što je karcinom, boravak u raznim institucijama za starije, prethodne psihičke bolesti ili povijest takvih bolesti unutar obitelji, lijekove, pušenje i konzumiranje alkohola (12). Ono o čemu treba voditi računa jest da depresija često vodi u suicid, a suicid je vrlo čest u starijoj populaciji. Stopa suicida je četverostruko povećana u starijih osoba sa velikim depresivnim poremećajem prema epidemiološkim podacima (18). Pacijenti u staračkim domovima koji imaju kao dijagnozu i veliki depresivni poremećaj imaju značajno povećanu stopu smrtnosti unutar prve godine od primanja u dom (18). Čak i prilikom liječenja depresije antidepresivima treba voditi računa o staroj poslovi koja kruži psihijatrijskim hodnicima da nakon početnog oporavka, depresivni suicidalni pacijent napokon može dobiti energiju i snagu za izvršenje svojeg plana. Stoga je jako bitno pravilno prepoznavanje te liječenje i nadziranje starijih pacijenata sa depresivnim poremećajima i ostalim psihološkim poremećajima vezanim uz depresiju. Različita zdravstvena stanja mogu pridonijeti ili biti uzrokom pojave depresivnih poremećaja. Među njima su najčešće bolesti kao što su Parkinsonova bolest, cerebrovaskularne bolesti (moždani udar), metaboličke bolesti (nedostatak vitamina B12), endokrine bolesti (hiper- i hipotiroidizam, poremećaji funkcije nadbubrežne žlijezde), autoimune bolesti (sistemski lupus eritematosus), virusne bolesti (hepatitis, hiv, mononukleoza) i tumori. Pritom je statistički pokazano da će 25-40% bolesnika sa neurološkim bolestima kao što su Parkinsonova bolest, Huntingtonova bolest, multipla skleroza, moždani udar i Alzheimerova bolest, razviti u jednom trenutku neki oblik depresivnog poremećaja (18). Depresivni poremećaji se mogu javiti i u vezi s uzimanjem psihoaktivnih ili drugih lijekova. Takva dijagnoza se postavlja na temelju anamnestičkih podataka o uzimanju određenih lijekova ili psihoaktivnih tvari te ostalim simptomima depresivnog poremećaja koji ne mogu u potpunosti zadovoljavati dijagnoze tih poremećaja. Često se javlja i stanje pogoršanja depresivnih poremećaja nakon početka uzimanja određenog lijeka. Ukoliko se pojave simptomi poremećaja raspoloženja tijekom delirija, smatraju se popratnim obilježjima delirija i ne dijagnosticiraju se zasebno. Poremećaji raspoloženja uzrokovani uzimanjem lijekova imaju početak nakon uzimanja tog određenog lijeka, traju tokom uzimanja lijeka i obično se povlače unutar nekoliko dana do nekoliko tjedana (ovisno o poluvremenu života lijeka u plazmi) od prestanka uzimanja tog lijeka. Poremećaji

raspoloženja se mogu javiti prilikom intoksikacije alkoholom, amfetaminima, kokainom, halucinogenim tvarima, hlapljivim otapalima, opijatima, sedativima, anksioliticima i hipnoticima. Sustezanje od alkohola, amfetamina, sedativa, hipnotika i anksiolitika također može dovesti do poremećaja raspoloženja. Lijekovi koji mogu uzrokovati poremećaje raspoloženja ili ih dodatno pogoršati uključuju: anestetike, analgetike, antikolinergike, antikonvulzive, antihipertenzive, antiparkinsonike, antiulcerozne lijekove, lijekove za srčane bolesti, oralne kontraceptive, antidepressive, benzodiazepine, antipsihotike, mišićne relaksanse, steroide i sulfonamide. Visoke doze rezerpina, kortikosteroida i anaboličkih steroida imaju visoku vjerojatnost uzrokovanja depresivnih simptoma (18).

1.2.3. Delirij

Delirij prema definiciji spada u poremećaje svijesti i promjene kognicije. Taj poremećaj se razvija u kratkom periodu te ima karakteristiku fluktuacije tijekom trajanja. Poremećaj svijesti utječe na i smanjenje sposobnosti koncentracije, usmjeravanje pažnje te onemogućava vođenje normalnog razgovora s osobom. To je praćeno poremećajem kognicije pri čemu dolazi do oštećenja pamćenja, pogotovo recentnog, dezorijentacije osobe u vremenu i prostoru, smetnje govora te moguće pojave halucinacije ili deluzije. Delirij često prati poremećaj spavanja te poremećaj psihomotorne aktivnosti pri čemu osoba može pokazivati simptome nemira te hiperaktivnosti. Psihomotorna aktivnost varira od smanjene do izrazito jake tijekom dana. Uz to osoba može iskazivati emocionalne smetnje kao što su strah, anksioznost, iritabilnost, ljutnju, euforiju ili apatiju. Simptomi delirija se brzo manifestiraju nakon uzroka te mogu prestati nakon nekoliko sati do nekoliko tjedana. Nakon otklanjanja uzroka oporavak je uglavnom potpun. Uz laboratorijske nalaze koji mogu potvrditi intoksikaciju ili simptome ustezanja, delirij je karakteriziran tipično poremećenim EEG nalazom koji pokazuje generalizirano usporenje ili ubranu aktivnost. Obzirom na etiologiju delirij možemo razvrstati u:

- Delirij zbog općeg zdravstvenog stanja
- Delirij prouzročen psihoaktivnim tvarima (uključujući nuspojave lijekova)
- Delirij višestruke etiologije.

Delirij zbog općeg zdravstvenog stanja je uzrokovan sistemskim infekcijama, metaboličkim poremećajima kao što su hipoksija, hiperkapnija i hipoglikemija, neravnotežom tekućina i elektrolita, hepatičkim ili renalnim bolestima, deficitom tiamina, postoperativnim stanjima, hipertenzivnom encefalopatijom, postiktalnim stanjima i posljedicama ozljeda glave.

Najčešći problem pri dijagnosticiranju delirija kod starijih osoba je pitanje ima li osoba demenciju ili delirij tj. postoji li delirij sam ili je dodan na postojeće stanje demencije. Problem kod

postavljanja dijagnoze se pojavljuje zbog činjenice da je poremećaj pamćenja prisutan i kod demencije no poremećaj svijesti je karakterističan samo za delirij. Također potrebno je razlikovati delirij kod kojeg su prisutni simptomi halucinacija, sumanutosti, poremećaji govora i agitacija od raznih psihotičnih poremećaja. Pritom je karakteristika delirija da ti simptomi fluktuiraju, da su fragmentirani te često praćeni nenormalnim EEG-om za razliku od psihotičnih poremećaja. Delirij je snažno povezan iz anamneze, tjelesnim pregledom ili drugim nalazima te je direktna posljedica jako izraženog lošeg općeg zdravstvenog stanja, intoksikacije te upotrebe lijekova ili sindroma ustezanja. Kod starijih osoba je čest i delirij višestruke etiologije pri čemu kod osoba s ozbiljnim poremećajem zdravstvenog stanja (primjerice traume glave) koje uzimaju mnogo lijekova može nastati delirij. Osobe starije od 65 godina hospitalizirane radi poremećaja općeg zdravstvenog stanja razvijaju delirij u otprilike 10-16% slučajeva prilikom hospitalizacije, a tijekom hospitalizacije 18-38% pacijenta daljnje razvija delirij (19,20).

Razni lijekovi mogu uzrokovati delirij: anestetici, analgetici, antiastmatici, antikonvulzivi, antihistaminici, antihipertenzivi i kardiovaskularni lijekovi, antimikrobici, antiparkinsonici, kortikosteroidi, gastrointestinalni lijekovi, mišići relaksansi i psihotropni lijekovi s antikolinergičkim nuspojavama (Tablica 2). Delirij prouzročen psihoaktivnim tvarima primjerice nakon uzimanja visokih doza droga kao što su kanabis, kokain ili halucinogeni se javlja unutar nekoliko minuta ili sati od uzimanja tih tvari. Kod uzimanja alkohola, barbiturata ili nekih drugih lijekova delirij se može razviti poslije intoksikacije koja je trajala nekoliko dana. Delirij zbog uzimanja psihoaktivnih tvari se javlja prilikom uzimanja: alkohola, amfetamina i sličnih tvari, kanabisa, kokaina, halucinogenih droga, hlapljivih otapala, opijata, fenciklidina, sedativa, anksiolitika i hipnotika. Delirij obično prestaje s prestankom intoksikacije ili unutar nekoliko dana od prestanka intoksikacije. Delirij koji se javlja zbog ustezanja, razvije se nakon smanjenja visoke doze te određene tvari u krvi. Te tvari uključuju: alkohol (delirium tremens), sedative, hipnotike i anksiolitike. Stariji pacijenti čini se imaju pojačanu osjetljivost na pojavu stanja delirija zbog promjena nastalih starenjem. Pokazalo se da je stanje delirija obilježeno općom moždanom disfunkcijom uzrokovanom disfunkcijom moždanog oksidativnog metabolizma te disbalansom raznih neurotransmitera koji uključuju serotonin, noradrenalin, dopamin, GABA i acetilkolin. Postoje i hipoteze da je delirij često prouzročen smanjenjem centralne kolinergične transmisije. Tome u prilog idu studije koje pokazuju da EEG manifestacije antikolinergične intoksikacije koja uzrokuje delirij, nestaju prilikom primjene inhibitora kolinesteraze (21). Antikolinergički lijekovi najčešće izazivaju delirij kod pacijenta s alzheimerovom demencijom pri čemu su simptomi antikolinergičkog delirija karakterizirani agitacijom i vizualnim halucinacijama (22). Antipsihotici pogotovo oni

s antikolinergičkim učinkom pojačavaju rizik od nastanka delirija. To posebno uključuje atipične antipsihotike *klozapin*, *tioridazin* i *klorpromazin*. Noviji antipsihotici gotovo i da nemaju incidenciju pojave delirija iako su prijavljeni slučajevi pojave delirija pri uzimanju *risperidona* (23). Svakako skupina lijekova koja bi se kod starijih trebala izbjegavati zbog visokog rizika nastanka delirija jesu benzodiazepini pri čemu studije pokazuju da postoperativni pacijenti koji uzimaju benzodiazepine imaju 3 puta veću šansu za razvijanje delirija (24). Također dugodjelujući benzodiazepini kao što su *diazepam* i *flurazepam* predstavljaju izrazito veliki rizik za nastanak delirija. Opioidni narkotici spadaju među najvažnije uzročnike delirija kod postoperativnih pacijenata (25). Neopiodni analgetici također mogu izazvati stanje delirija i konfuzije. To se odnosi na visoke doze *paracetamola* pa čak i terapijske doze *acetilsalicilne kiseline*. Pojava delirija je vrlo česta u pacijenta liječenih antiparkinsonicima. Posebno se često javlja u podmakloj fazi bolesti pri čemu pacijent uzima više antiparkinsonika odjednom od kojih neki mogu ali i ne moraju biti antikolinergici. Pokazano je da se delirij javlja u 5% bolesnika liječenih terapijskim dozama *levodope* te 12% bolesnika liječenih *bromokriptinom* (25). *Digoksin*, *kinidin* i *lidokain* pogotovo u visokim dozama mogu uzrokovati stanje delirija popraćeno halucinacijama, konfuzijom te deluzijama (26). Stanje delirija je bilo prijavljivano nakon uzimanja gotovo svih blokatora H2 histaminskih receptora iako u najvećoj mjeri nakon uzimanja *cimetidina*.

Tablica 2. Lijekovi koji uzrokuju delirij i kognitivno oštećenje [preuzeto iz (25)]

Lijekovi koji uzrokuju delirij i kognitivno oštećenje	
Skupina lijekova	Lijekovi
Antikolinergici	Difenhidramin, prometazin, oksibutin, hidrokizidin, klorfeniramin
Antidopaminergici	Metoklopramid, klorpromazin, bupropion
Sedativi/Hipnotici	Benzodiazepini: diazepam, klonazepam Barbiturati: sekobarbiton, fenobarbiton Hipnotici: zolpidem, zaleplon, ramelteon
Antagonisti H2 receptora	cimetidin, ranitidin
NSAID	naproksen, ibuprofen, acetilsalicilna kiselina, indometacin
Lijekovi s učinkom na srce	digoksin, beta-blokatori, metildopa
Antiaritmici	dizopiramid, kinidin, prokainamid
Antipsihotici	Haloperidol, kvetiapin, olanzapin, ziprasidon, tioridazin
Opioidi	petidin, fentanil, hidrokodon, oksikodon, morfin
Ostali lijekovi koji djeluju na CNS	Relaksansi: tizanidin, ciklobenzaprin, baklofen Dopaminergici: karbidopa/levodopa, selegilin Triciklički antidepresivi: amitriptilin, imipramin Antikolinergici: atropin, skopolamin Stimulansi: amfetamin, metilfenidat
NSAID- nesteroidni antireumatici, CNS- središnji živčani sustav	

1.2.4. Psihотиčni poremećaji vezani uz uzimanje psihoaktivnih i drugih lijekova

Psihотиčni poremećaj prouzročen psihoaktivnim tvarima i ostalim lijekovima se razlikuje od ostalih psihотиčnih poremećaja u tome što iz anamneze, tjelesnih pregleda i laboratorijskih nalaza mora biti potvrđeno da je psihottično stanje nastalo vezano uz stanje intoksikacije ili ustezanja od psihoaktivnih tvari i ostalih lijekova. Također dijagnoza se ne smije postaviti prilikom delirija te ju treba razlikovati od delirija. Bitna obilježja ovog psihottičnog poremećaja su sumanutosti i halucinacije. Sumanute misli su karakterizirane čvrstim pogrešnim vjerovanjem koje se ne može otkloniti nikakvim razumnim ili racionalnim argumentima. Postoji mnogo vrsta sumanutih misli pri čemu su najčešće sumanutosti proganjanja, još nazvane i paranoidne misli, sumanute ideje odnosa, veličine, krivnje, ljubomore, kontrole, hipohondrijske, religiozne i ostale ideje. Halucinacije su karakterizirane opažanjima koja nisu prisutna u vanjskom svijetu te se još i nazivaju obmanama osjetila. Mogu biti percipirana iz vlastitog tijela ili vanjskog svijeta ali su svakako vezani uz pogrešnu procjenu realnosti te ih je nemoguće kontrolirati. Halucinacije mogu biti vidne, njušne, slušne, okusne i tjelesne. Vidne halucinacije su najčešće od svih prilikom psihottičnih poremećaja vezanih uz uzimanje lijekova. Psihottični poremećaji se s halucinacijama i sumanutošću različito pojavljuju vezano uz intoksikaciju ili uzimanje različitih tvari i lijekova. Primjerice nakon ustezanja od alkohola javljaju se kratko (oko 48 sati) izrazito žive i jako neugodne halucinacije često slušnog tipa ali mogu biti taktilne i vidne. Neke tvari kao što su amfetamin, fenciklidin i kokain mogu izazvati polazna psihottična stanja koja mogu trajati tjednima pa čak i dulje nakon što je pacijent prestao uzimati ta sredstva. Inače kod velike većine lijekova psihottični poremećaji se povlače u određenom roku nakon prestanka uzimanja tih lijekova. Ukoliko se to ne dogodi važno je razmotriti druge uzroke pojave psihottičnog stanja te se mora razmotriti opće stanje bolesnika i mogućnost da lijek nije uzrok već da postoje drugi uzroci pojave psihottičnog stanja. Rizični čimbenici za pojavu psihottičnih poremećaja u starijih uključuju ženski spol, prijašnje psihottične epizode, razvedenost, samački život, izoliranost i slaba socijalna komunikacija, osjetilne poremećaje primjerice gluhoća, krvožilne bolesti ali i neke druge bolesti kao što su hipotireoza, moždani tumori i cerebrovaskularne bolesti. Psihottični poremećaji se mogu javiti prilikom intoksikacije: alkoholom, amfetaminima, kanabisom, kokainom, halucinogenima, hlapljivim otapalima, opijatima (posebice *petidinom*), sedativima, hipnoticima i anksioliticima. Psihottični poremećaj mogu se javiti prilikom ustezanja od alkohola, sedativa, hipnotika i anksiolitika. Lijekovi koji mogu izazvati psihottična stanja, pogotovo u odraslih, uključuju: anestetike, analgetike, antikonvulzive, antihistaminike, antimikrobna sredstva, antitumorske lijekove, mišićne relaksanse, antidepressive, antikolinergike, antiparkinsonike, steroide i beta blokatore.

Od opioidnih analgetika posebice je opasno uzimanje *petidina* kod starijih osoba jer je pojava psihotičnih poremećaja uzrokovanih uzimanjem petidina češća nego u ostalih opioidnih analgetika (12).

1.3. OPIOIDNI ANALGETICI

Naziv opioidni analgetici koristi se za prirodne ili sintetičke spojeve koji se u organizmu, u središnjem živčanom sustavu, vežu za opijatne receptore te na taj način ispoljavaju svoje učinke u koje uključujemo i analgetički učinak.

1.3.1. Opioidni receptori

Opioidni receptori su grupa receptora spregnutih sa G-proteinima na koje se vežu opioidi koji mogu biti egzogeni ili endogeni (enkefalini, beta endorfini i dinorfini). Najviše su rasprostranjeni u mozgu, kralježničnoj moždini, perifernim neuronima te probavnom traktu. Receptore dijelimo u tri glavne skupine: μ , κ i δ receptore.

Receptori μ se nalaze u mozgu (korteksu, talamusu, periakveduktalnoj sivoj tvari), kralježničnoj moždini, perifernim senzornim neuronima i probavnom traktu. Podjela μ receptora ide na μ_1 čija aktivacija uzrokuje analgeziju i fizičku ovisnost, μ_2 čija aktivacija uzrokuje respiratornu depresiju, miozu, euforiju, smanjen motilitet probavnog sustava te fizičku ovisnost i μ_3 receptore koji su najmanje poznati i imaju moguć učinak vazodilatacije. Receptori μ imaju visok afinitet za vezanje enkefalina i beta endorfina ali nizak afinitet za vezanje dinorfina. Najvećim dijelom su odgovorni za analgetski učinak te neželjene učinke centralnog tipa (depresija disanja, ovisnost i sedacija). Većina opioidnih analgetika su agonisti μ receptora.

Receptori κ se nalaze u mozgu (gotovo svim dijelovima uključujući: hipotalamus, periakveduktalnu sivu tvar, klastrum, hipokampus, amigdal), ali najviše u kralježničnoj moždini i perifernim senzornim neuronima. Podjela κ receptora ide na κ_1 , κ_2 , κ_3 receptore čija aktivacija uzrokuje analgeziju, antikonvulzivne učinke, depresiju, halucinogene učinke, diurezu, miozu i sedaciju. Receptori κ imaju visoki afinitet vezanja dinorfina. Ovi receptori najviše pridonose analgeziji na razini kralježnične moždine. I dok njihova stimulacija može izazvati sedaciju, ne pridonose razvoju ovisnosti. Receptori δ se nalaze u mozgu (duboki korteks, amigdala, nukleus pons i olfaktorno područje) te u perifernim senzornim neuronima. Daljnja podjela ide na δ_1 i δ_2 receptori čija aktivacija uzrokuje analgeziju, antidepresivni učinak i konvulzije. Receptori δ imaju visok afinitet za vezanje enkefalina. Najvažniji su za periferne učinke, ali pridonose i analgeziji. Postoje i σ receptori koji nisu opioidni receptori, ali se za njih mogu vezati i opioidi (27). Opioidni receptori se mogu naći presinaptički ili postsinaptički.

Presinaptički učinak se bazira na zatvaranju kalcijevih kanala te posljedičnom smanjenju otpuštanja neurotransmitera, primjerice glutamata ili acetilkolina. Postsinaptički učinak se bazira na otvaranju kalijevih kanala čime se postiže hiperpolarizacija neurona. Tako možemo reći da su oba učinka stimulacije opioidnih receptora inhibitorna.

1.3.2. Opioidni analgetici i njihovi učinci

Prema učinku na opioidne receptore, opioide možemo podijeliti na agoniste, antagoniste, parcijalne agoniste i mješovite agoniste-antagoniste. Pravi agonisti su *morfin* te lijekovi: *kodein*, *oksikodon*, *oksimorfon*, *dekstropropoksifen*, *metadon*, *petidin* (*meperidin*), *etorfin*, *tramadol*, *tapentadol*, *fentanil* i *sufentanil*. Pravi agonisti imaju visoki afinitet za μ receptore, a nizak za κ i δ receptore. Parcijalni agonisti i mješoviti agonisti-antagonisti su lijekovi koji imaju kombinaciju agonističkog djelovanja na jedne te antagonističkog na druge receptore. Tu spadaju *pentazocin*, *nalorfin* i *buprenorfin*. U antagoniste spadaju *nalokson* i *naltrekson* koji blokiraju učinke agonista na opioidnim receptorima. Opioidni analgetici mogu biti snažni agonisti (*morfin*, *petidin*, *fentanil*), blagi do umjereni agonisti (*kodein*, *oksikodon*), opioidi s miješanim učinkom na receptore (*buprenorfin* i *pentazocin*) te ostali opioidni analgetici u koje spada *tramadol*.

Farmakološki učinci opioidnih analgetika su brojni ali najznačajniji su oni ostvareni na središnjem živčanom sustavu te probavnom sustavu. Najčešće se kod opisivanja farmakoloških učinaka uzima kao primjer *morfin* koji je tipični predstavnik opioidnih analgetika.

Na središnji živčani sustav učinci su:

Analgezija

Morfin djeluje na akutnu i kroničnu bol jakom analgezijom, učinkovitiji je kod bolnih stanja povezanih s oštećenjem tkiva nego kod neuropatske boli. *Morfin* također djelovanjem na supraspinalnoj razini smanjuje i psihički osjećaj boli, vjerojatno zbog euforičkog učinka. *Pentazocin* i *nalorfin* imaju isto jaki učinak analgezije, ali puno manji učinak na psihološku komponentu. Treba napomenuti da opioidi nemaju „krovni učinak“ analgezije, što znači da je povezanost doze i analgetskog učinka linearna. Limit doze se postiže neželjenim učincima opioida nakon čega se ne može povećavati doza jer će se povećati i jačina neželjenih učinaka. Kad se dostigne taj limit potrebno je promijeniti vrstu opioida.

Euforija

Morfin izaziva euforiju tj. osjećaj jakog zadovoljstva i dobrog raspoloženja. Euforija koja se javlja pri primjeni *morfina* je najvjerojatnije posredovana μ receptorima, ali također može biti balansirana disforijom posredovanom κ receptorima. To bi objasnilo okolnosti u kojima je

euforija jako naglašena kod primjene *morfina* u stanjima jake boli i patnje, dok je u stanjima kronične boli pri primjeni *morfina* euforija jako slabo izražena. Kod *kodeina* ili *pentazocina* euforija se ne javlja u značajnoj mjeri. *Nalorfin* primijenjen u analgetskim dozama izaziva disforiju.

Depresija disanja

Depresija disanja i analgezija su posredovane μ receptorima, tako da se uz analgeziju neminovno javlja i depresija disanja. Taj učinak je povezan sa smanjenim odazivom respiratornog centra na parcijalni tlak ugljičnog dioksida, što povećava njegovu koncentraciju u organizmu. Javlja se već i kod terapijskih doza. Iako depresija disanja kod primjene opioida nije popraćena depresijom centra koji kontrolira kardiovaskularne funkcije (kao kod barbiturata), najčešći je uzrok smrti akutnog trovanja opioidima.

Depresija refleksa kašlja

Antitusički učinak ne korelira s analgetskim ili depresijom disanja. Primjerice *kodein* djeluje antitusički i u subanalgetskim dozama. Kao antitusik se koristi i *folkodin*.

Mučnina i povraćanje

Mučnina i povraćanje se javlja u velikog broja bolesnika koji primaju *morfin* po prvi put. Djelovanje *morfina* na kemoreceptorsku okidačku zonu u mozgu ima kao posljedicu refleks povraćanja. Ponovljenim davanjem *morfina* osjećaj je prolazan i nestaje.

Konstrikcija pupile

Mioza je posredovana učinkom na μ i κ receptore, čime se stimulira jezgra okulomotornog živca. Točkasta zjenica (jaka mioza) je važno obilježje predoziranja *morfinom* i opioidima, jer ostali uzroci kome i depresije disanja kao obilježje imaju široke zjenice.

Učinci na probavni sustav

su povećanje tonusa probavnog sustava i smanjenje motiliteta crijeva. Dolazi do odgođenog pražnjenja želuca te jake konstipacije koja je teško lječiva. Povećava se tlak u bilijarnom sustavu što je posljedica kontrakcije bilijarnog sfinktera i žučnog mjehura. Jako je opasno stoga primjenjivati opioidne analgetika kod bolesnika sa žučnim kamencima.

Opioidi također mogu izazvati otpuštanje histamina iz mastocita, djelovanjem neovisnim o opioidnim receptorima. To može dovesti do lokalnih učinaka kao što su urtikarija i svrbež te do sistemskih učinaka kao što su bronhokonstrikcija. Pri visokim dozama, zbog učinka na medulu mozga, može se javiti hipotenzija i bradikardija. Važni neželjeni učinci dugotrajnog uzimanja opioida su tolerancija i ovisnost.

Tolerancija

Tolerancija je definirana kao porast doze potrebne za isti intenzitet određenog učinka (primjerice analgetskog kod *morfina*) kod ponovljenog dugotrajnog uzimanja opioidnih analgetika. Tolerancija se razvija kod većine učinka *morfina* kao što su analgezija, mučnina i povraćanje, euforija i depresija disanja, u manjoj mjeri se razvija kod konstipacije i mioze. Često se događa da kod ovisnika o opioidima imamo blagu depresiju disanja uz značajnu miozu i konstipaciju pri primjeni čak 50 puta veće doze opijata od analgetske.

Ovisnost

Ovisnost koja se javlja pri dugotrajnoj primjeni opioida ima dvije komponente: tjelesnu i psihološku. Tjelesnu ovisnost prati sindrom ustezanja. Nagli prekid uzimanja opijata izaziva apstinencijski sindrom praćen midrijazom, povišenom temperaturom, znojenjem, mučninom, proljevom, agresijom, iritabilnošću te nesanicom. Psihološka ovisnost je praćena krajnjom uznemirenošću te patnjom i jakim osjećajem prisilne "gladi" za lijekom. Apstinencijski sindrom je najjači kroz prvih par dana a uglavnom nestaje za oko 10 dana. Psihološki simptomi mogu trajati i do nekoliko tjedana pa i duže. Uzimanjem *morfina* se brzo uklanja sindrom ustezanja. Manja je vjerojatnost stvaranja tjelesne i psihološke ovisnosti uzimanjem *kodeina*, *pentazocina* i *buprenorfina* (28).

1.3.3. Farmakokinetika opioida

Apsorpcija

Opioidni analgetici se primjenjuju oralno, supkutano i intramuskularno. Oralna primjena podliježe učinku prvog prolaska kroz jetru pri čemu manji dio uzete doze ulazi u sistemsku cirkulaciju pa se stoga oralno moraju uzimati veće doze od parenteralne primjene. Ta smanjena bioraspoloživost je posebice izražena kod *morfina*, kod kojeg imamo bioraspoloživost oralnih oblika u prosjeku samo 25%, iako je i to podložno interindividualnim varijacijama. Zbog toga se kod akutne teške boli *morfina* primjenjuje parenteralno, tek se kod kronične boli daje peroralno. *Kodein* i *oksikodon* imaju manje izražen učinak prvog prolaska kroz jetru pa im je i bioraspoloživost veća, *kodeinu* oko 90%, a *oksikodonu* 60-90%.

Distribucija

Opioidi se nakon napuštanja krvotoka nakupljaju u dobro prokrvljenim tkivima kao što su mozak, jetra, pluća i bubrezi. Neki lipofilniji lijekovi kao što je *fentanil*, nakon uzimanja visokih doza se mogu pohraniti u masnom tkivu.

Metabolizam

Metabolizam opioida se vrši konjugacijom s glukuronidima u jetri. To je najčešći mehanizam njihove inaktivacije. S druge strane, manji dio *morfina* se glukuronidacijom prevodi u *morfin 6-glukuronid* koji je aktivniji kao analgetik od samog *morfina*. Glukuronidi *morfina* bilijarnom sekrecijom dolaze u crijeva gdje se hidroliziraju pa se enterohepatičkom cirkulacijom većinom opet natrag vraćaju u krvotok. *Kodein* se u jetri putem citokroma CYP2D6 metabolizira u *morfin* što je njegov aktivni oblik. Tu je bitno spomenuti moguće genetske individualne varijacije u strukturi samog citokroma CYP2D6. Genskim polimorfizmom, može se dogoditi da brzi metabolizatori stvaraju velike količine *morfina* iz *kodeina* što može dovesti do toksičnog učinka. Iako se *oksikodon* također metabolizira preko CYP2D6, njegova primjena nije opasna kod brzih ili sporih metabolizatora zbog toga što metabolit nije farmakološki aktivniji od ishodišne molekule. *Meperidin* i *fentanil* se oksidativnim metabolizmom putem citokroma CYP3A4 razgrađuju u jetri.

Eliminacija

Najčešći put izlučivanja opioida je urinom. Polarni glukuronati se izlučuju nepromijenjeni urinom, vrlo mala količina nepromijenjenog lijeka se također može naći u urinu.

1.3.4. Karakteristike i uporaba pojedinih najčešće korištenih opioida

Opioidni agonisti koji se koriste za srednje jaku bol

Kodein

Kodein kao slabi μ i δ agonist je slabiji analgetik od *morfina*. Glukuronidacijom preko UGT2B izoenzima se metabolizira 80% uzete doze u neaktivni *kodein-6-glukuronid*. Drugi važni metabolički put *kodeina* se zbiva preko CYP2D6 izoenzima o-demetilacijom u *morfin* (približno 10% doze). Prilikom primjene *kodeina* treba voditi računa o genetskom polimorfizmu CYP2D6 izoenzima pri čemu spori metabolizatori imaju slabiji analgetski učinak ali i manje nuspojave od brzih metabolizatora koji mogu imati jake nuspojave uz iste primijenjene doze. Često se kombinira s drugim neopioidnim analgeticima (*paracetamol*, *acetilsalicilna kiselina*) te se u takvom obliku može naći i u slobodnoj prodaji. Još uvijek se koristi kao antitusik radi uspješne supresije kašlja. Svakako je potrebno naglasiti da iako je blaži opioidni analgetik s manje nuspojave od *morfina* ipak treba ograničiti njegovu uporabu radi opasnosti od razvoja ovisnosti, kao i mogućnosti intoksikacije kod brzih metabolizatora zbog genskog polimorfizma CYP2D6 enzima (29).

Oksikodon

Oksikodon je prirodni alkaloid opija slabijeg analgetskog djelovanja od *morfina*. Ima visoku oralnu bioraspodivnost (60-90%) te se uglavnom koristi oralno. Metabolizira se CYP3A4 n-

demetilacijom u *noroksikodon* koji ima slabiji afinitet za μ opioidne receptore i CYP2D6 o-demetilacijom u *oksimorfon* koji ima jači afinitet za μ opioidne receptore. Smatra se također da je analgetski učinak *oksikodona* posredovan κ opioidnim receptorima. Primjenjuje se u oralnom obliku za produljeno otpuštanje za liječenje umjerene ili teške boli. U kombinaciji s *naloksonom* koji je antagonist opioidnih receptora daje se kod liječenja jake boli kod bolesnika s jakom opstipacijom izazvanom opioidima. *Nalokson* naime u ovakvoj kombinaciji blokira djelovanje *oksikodona* na opioidne receptore u crijevima čime se smanjuje opstipacija. Često dolazi u kombinaciji s *acetilsalicilnom kiselinom* te *paracetamolom* te se u tim kombinacijama koristi za liječenje srednje jake boli (30).

Tramadol

Tramadol spada u blage opioide. Opioid je sa slabim agonističkim djelovanjem na μ receptore, no glavni mehanizam djelovanja je blokada ponovne pohrane serotonina te noradrenalina na presinaptičkim neuronima. Njegovo je djelovanje jedinstveno među opioidima jer kombinira farmakološki učinak monoaminergičkim i opioidnim putem. Zbog toga se ne smije koristiti u kombinaciji s lijekovima koji povišuju serotonin jer može izazvati serotoniniski sindrom. *Tramadol* pokazuje i antimuskarinsko djelovanje na M1 i M3 muskarinske receptore. Time pokazuje svoje antikolinergične nuspojave (suhoća usta i konstipacija). Njegov učinak je potvrđen u brojnim stanjima uključujući post-operativne, karcinomske i upalne boli pa čak i neuropatske boli, a zbog svog monoaminergičkog učinka koristan je i u liječenju kronične boli povezane s depresijom. Među mogućim nuspojavama treba istaknuti konvulzije, zbog čega se ne treba davati kod epilepsije. Za razliku od *morfina* ne izaziva depresiju disanja. Upravo zbog svog jedinstvenog djelovanje i blažeg opioidnog učinka najčešće je propisivani opioid. Dodavanjem *paracetamola* i *deksketoprofena tramadolu* postigao se dobar sinergistički učinak u liječenju boli. *Tramadol* se unosi u organizam oralno, supkutano, intravenski, intramuskularno, rektalno i sublingvalno. Ima visoku oralnu bioraspoloživost te se u maloj mjeri veže za proteine plazme. U najvećoj mjeri se metabolizira CYP2D6 izoenzimom u *o-dezmetiltramadol* koji je potentniji agonist μ receptora od samog *tramadola*. Predominantno se izlučuje iz organizma urinom (31).

Tapentadol

Tapentadol je relativno novi centralno djelujući opioid sa agonističkim učinkom na μ , δ i κ receptore te učinkom inhibicije ponovne pohrane noradrenalina. Metabolizira se glukuronidacijom u manje aktivne metabolite, te se izlučuje bubrezima. Kao oralni analgetik pokazao se odličnim kod srednje jake do jake boli, kronične boli i neuropatske boli. Nuspojave su manje u obimu nego kod ostalih opioidnih analgetika uključujući *tramadol* (32).

Opioidni agonisti koji se koriste za jaku bol

Morfin

Morfin je alkaloid izoliran iz opijuma i najstariji je opioidni analgetik na tržištu. *Morfin* se već dugo vremena primarno koristi kao lijek za malignu bol. Na tržište dolazi u obliku klorida i sulfata. Uzima se peroralno (može biti i u depo obliku), intravenski, intramuskularno, supkutano te intratekalno. Često se koristi za akutna i kronična stanja kod jake boli. Kod analgetske uporabe najčešće ne dolazi do razvoja tolerancija i ustezanja. Metabolizira se hepatičkom glukuronidacijom na položajima 3 i 6 te nastaje analgetski neaktivni *morfin-3-glukuronid* (M3G) kao glavni metabolit. Postoji indicije da M3G djeluje zapravo kao antagonist opioidnih učinaka bez vezanja za opioidne receptore te da je povezan sa neželjenim učincima *morfina* kao što je hiperalgezija. Nakon metabolizma aktivni oblik *morfin-6-glukuronid* može uzrokovati produljeno djelovanje i toksične reakcije pogotovo kod pacijenta sa slabijom funkcijom bubrega budući da se predominantno izlučuje iz organizma urinom. Zbog opasne depresije disanja ne daje se novorođenčadi, te trudnicama i za vrijeme poroda (33).

Petidin/ meperidin

Petidin, još poznat i pod nazivom *meperidin* je stariji opioidni analgetik čija se uporaba napušta zbog nepovoljnog antimuskarinskog učinka na srce (tahikardija), negativnog inotropnog učinka na srce te mogućnosti izazivanja konvulzija. *Petidin* je sintetski opioid s agonističkim učincima sličnim *morfinu*. Ima oralnu bioraspoloživost do 60% te kratko vrijeme djelovanja (2-3 sata). Metabolizira se n-demetilacijom u *norpetidin* koji je dvaput jači antikonvulziv i upola slabiji analgetik nego *petidin*. *Petidin*, za razliku od ostalih opioida, ima metabolit koji posjeduje serotonergičke učinke te u kombinaciji s antidepresivima može izazvati serotoninški sindrom. Ipak upotrebljava se najviše kod porođajnih boli te za perioperativnu analgeziju (34).

Hidromorfon

Hidromorfon je kratko djelujući opioid koji je više puta potentniji od *morfina* kao agonist μ opioidnih receptora. Metabolizira se glukuronidacijom u aktivni *hidromorfon-3-glukuronid* koji ima neuroekscitacijsko djelovanje. Visoke doze mogu dovesti do epileptičkih napadaja, agitacije i mioklonusa. Ima kratko djelovanje te se primjenjuje oralno, rektalno, parenteralno i intraspinalno (34).

Oksimorfon

Oksimorfon je sintetski te potentni kratkodjelujući opioid. Analgetski učinak se manifestira vezanjem za μ i δ opioidne receptore. Iako je bioraspoloživost oralnom primjenom mala, fizikalno-kemijske karakteristike lijeka priječe transdermalnu uporabu. Oralno primijenjen,

oksimorfon se u velikoj mjeri metabolizira oksidacijom te glukuronidacijom pri čemu nastaje neaktivni *oksimorfon-3-glukuronid* i aktivni *6-hidroksioksimorfon* (34).

Fentanil

Fentanil je sintetski opioidni analgetik. Kao potpuni agonist μ opioidnih receptora 80 puta je potentniji od morfina. Pošto je oralnom primjenom bioraspoloživost smanjena na 30%, primjenjuje se parenteralno čime se bioraspoloživost povećava na 50-90%. Jako je lipofilan zbog čega je moguća transdermalna primjena. Metabolizira se putem CYP3A4 n-dealkilacijom u neaktivni *norfentanil*. U početku se primjenjivao samo kod anestezije i to intravenski. Danas se najčešće primjenjuje u obliku transdermalnih flastera za liječenje jake kronične boli. Nazalna primjena omogućava izrazito brzi učinak te se na taj način primjenjuje kod jake akutne boli (35).

Opioidni agonisti-antagonisti

Pentazocin

Pentazocin je opioid s miješanim učinkom, parcijalni agonist je κ receptora, slabi je μ antagonist ili parcijalni agonist te se također veže i za σ receptore (nekoć klasificirane kao opioidne receptore). Metabolizira se oksidativnim metabolizmom u neaktivne metabolite. Primjenjuje se peroralno ili intravenski najčešće kod akutne boli prilikom operacijskih zahvata ili anestezije, najčešće se primjenjuje kod boli pri porodu. Djeluje na razini kralježnične moždine i djelovanje mu je kraće nego kod *morfina* (34).

Opioidni parcijalni agonist

Buprenorfin

Buprenorfin je polusintetski opioidni analgetik, derivat oripavina. Parcijalni agonist je μ opioidnih receptora a antagonist κ i δ receptora te stoga ima slabije analgetsko djelovanje od *morfina*. Oralna bioraspoloživost mu je neznatnih 16% te se uglavnom koristi sublingvalno (bioraspoloživost 30-50%) i parenteralno (30%). Metabolizira se putem CYP3A4 enzima n-dealkilacijom u *norbuprenorfin* koji ima isti afinitet prema μ receptorima (agonist) ali manji afinitet prema δ (agonist) i κ (parcijalni agonist) receptorima u odnosu na *buprenorfin*. Smatra se da je *norbuprenorfin* odgovoran za pojavu respiratorne depresije zbog aktivacije μ receptora. U obliku transdermalnih flastera se koristi kod akutnih i kroničnih bolnih stanja a u obliku sublingvalnih tableta kod liječenja ovisnosti o opijatima. U pripravcima za liječenje ovisnosti dodaje mu se i *nalokson* čime se izbjegava usitnjavanje i intravenska primjena (zbog brzo djelujućeg antagonističkog djelovanja *naloksona*) (36).

Tablica 3. Usporedba farmakokinetičkih i farmakodinamskih svojstava opioda [preuzeto iz (28)]

Lijek	Receptor			Približna ekvivalentna doza (mg)	Omjer potentnosti oralne i parenteralne primjene	Trajanje analgezije (h)	Maksimalna učinkovitost
	μ	δ	κ				
MORFIN	++	+	++	10	nizak	4-5	visoka
OKSIMORFON	++			1,5	nizak	3-4	visoka
METADON	++	+		10	visok	4-6	visoka
PETIDIN	++	+	++	60-100	srednji	2-4	visoka
FENTANIL	++	+	+	0,1	nizak	1-1,5	visoka
SUFENTANIL	++	+	+	0,02	samo parenteralna	1-1,5	visoka
KODEIN	+	+		30-60	visok	3-4	malena
OKSIKODON	++		+	4,5	srednji	3-4	umjerena do visoka
PENTAZOCIN	±		+	30-50	srednji	3-4	umjerena
BUPRENORFIN	±	-	-	-0,7	nizak	4-7	visoka

+++ jaki agonist, += slabi agonist, ±= parcijalni agonist, -= antagonist

1.4. ANTIDEPRESIVI

Glavna teorija o nastanku depresije je monoaminska teorija, prema kojoj depresiju liječimo danas dostupnim antidepressivima. Ta hipoteza, koju je još 1965 god. postavio Schildkraut, se oslanja na to da depresiju uzrokuje funkcionalni manjak, a maniju funkcionalni suvišak monoaminskog prijenosa unutar određenih dijelova mozga. U početku se teorija temeljila samo na učinku noradrenalina, no kasnije je pokazano da je 5-hidroksitriptamin (5-HT) drugog naziva serotonin, još važnija supstancija u farmakologiji depresije. Monoaminska teorija nastanka depresije u svojoj najjednostavnijoj formi ne objašnjava potpuno promjene u depresiji, što su potvrdila razna biokemijska i neuroendokrina istraživanja. Sama činjenica da se biokemijski učinci antidepressiva pojavljuju vrlo brzo a za kliničke učinke treba čekati nekoliko tjedana upućuje na mogućnost da su neke druge adaptivne promjene u mozgu a ne samo učinci monoamina odgovorni za nastanak i tijek depresije. Iako se danas zna da postoje brojni složeniji mehanizmi uključeni u nastanak i tijek depresije, farmakološka terapija usmjerena na monoamine ostaje do danas najuspješniji mehanizam liječenja depresije.

Antidepressive možemo podijeliti na

- Inhibitore ponovnog unosa monoamina

U ovoj grupi razlikujemo:

1. tricikličke antidepressive (TCA), selektivne (primjerice za noradrenalin) ili neselektivne inhibitore ponovnog unosa monoamina
 2. selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI)
 3. ostale inhibitore kemijski različite od tricikličkih antidepressiva ali farmakološki slične TCA sa mješovitim učinkom. Primjerice selektivne inhibitore ponovne pohrane noradrenalina (NRI), inhibitore ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (NDRI), inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)
- inhibitore monoaminoooksidaze (MAOI), neselektivne i selektivne
 - ostale antidepressive, atipične antidepressive koji imaju neselektivan inhibitorni učinak na razne receptore. Primjerice blokatori serotoninskih 5HT_{2A} i 5HT_{2C} te noradrenergičkih receptora.

4.1. Triciklički antidepressivi (TCA)

Triciklički antidepressivi strukturno nalikuju fenotiazinima. Prvi je sintetiziran *imipramin* kao potencijalni antipsihotik, no kako se pokazao neučinkovit u liječenju shizofrenije a učinkovit u liječenju depresije, po uzoru na njegovu strukturu sintetizirani su drugi slični spojevi poput *kломipramina*. U tu skupinu spadaju: *imipramin*, *dezipramin*, *kломipramin*, *amitriptilin* i *nortriptilin*. U Hrvatskoj se trenutno koriste *amitriptilin* i *maprotilin* (koji je tetracikličke strukture no vrlo sličnog učinka kao neselektivni inhibitor ponovnog unosa monoamina)

Mehanizam djelovanja je blokada ponovnog unosa amina u živčani završetak kompeticijom za vezanje s transportnim proteinom. Nemaju izravnog učinka na sintezu amina, pohranjivanje u vezikule te otpuštanje, no neki TCA blokiranjem presinaptičkih α_2 receptora povećavaju otpuštanje amina u sinapsu. *Dezipramin* i *nortriptilin* su selektivniji za inhibiciju ponovnog povrata noradrenalina, dok ostali većinom neselektivno blokiraju ponovnu pohranu noradrenalina i serotonina, a manje djeluju na ponovnu pohranu dopamina. Sve se dodatno komplicira činjenicom da glavni metaboliti TCA imaju često veću farmakološku aktivnost te različitu selektivnost za ponovnu pohranu noradrenalina/5-HT. Bitno je napomenuti da osim učinaka na ponovni povrat amina, TCA ispoljavaju i učinak na jednu ili više vrsta receptora za neurotransmitere. Tako imamo učinke na muskarinske, histaminske i 5-HT receptore. Primjerice amitriptilin i kломipramin imaju visoki afinitet za 5HT_{2C} i 5HT_{2A} receptore. Antimuskarinski učinci TCA su sedacija, konfuzija i problem s motornom koordinacijom. Ti učinci se javljaju jednako i u zdravih i u depresivnih pojedinaca u početku. Antimuskarinsko djelovanje je najodgovornije za neželjene učinke TCA, a to uključuje: suhoću usta, poremećaj

vida, konstipaciju i retenciju urina. TCA su kompetitivni antagonisti α_1 i α_2 adrenoreceptora te tim učinkom uzrokuju brojne nuspojave na razini kardiovaskularnog sustava.

Zbog značajnog vezanja za proteine plazme postoji jako velik rizik od interakcija sa lijekovima koji kompetiraju za vezanje za proteine plazme. Antidepresivi a najčešće TCA, se upotrebljavaju u pokušaju suicida. TCA se zbog svojih brojnih nuspojava i mogućnosti ulaska u interakcije ne preporučuju kao prva linija izbora antidepresiva kod starijih osoba.

TCA se brzo apsorbiraju nakon peroralne primjene i u obimu od 90-95% vežu za proteine plazme albumine. Vežu se i za ekstravaskularna tkiva, što pridonosi velikom volumenu distribucije i maloj brzini eliminacije. Metaboliziraju se u jetri N-demetilacijom i hidroksilacijom, te su ti metaboliti također biološki aktivni. Hidroksilacija se odvija preko CYP2D6 enzima, dok se N-demetilacija odvija preko CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4. Inhibicija ovih enzima može dovesti do povećanja koncentracije aktivnog oblika u plazmi, a kako TCA većinom imaju usku terapijsku širinu može doći do pojave nuspojava pogotovo antimuskarinskog tipa. Inaktivacija je posljedica konjugacije s glukuronskom kiselinom, te je vrijeme eliminacije u prosjeku izrazito dugo. Poluvrijeme eliminacije se kreće u rasponu 10-20 sati za *imipramin* do 80 sati za *protriptilin*, što je još više produženo u starijih ljudi. Sve to može dovesti do nakupljanja TCA u organizmu, pojačavanja neželjenih učinaka i moguće uske terapijske širine (27,37).

4.2. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)

U ovu skupinu spadaju najčešće propisivani antidepresivi kao što su: *fluoksetin*, *fluvoksamin*, *paroksetin*, *citalopram*, *escitalopram* i *sertralin*.

Selektivno blokiraju ponovni unos serotonina u živčane završetke. Dajući prednost serotoninu u odnosu na noradrenalin imaju manju vjerojatnost izazivanja antikolinergičkih tj. antimuskarinskih učinaka, a samim time i manje nuspojava, iako *paroksetin* od svih SSRI ima najveći antikolinergički učinak. Najčešće nuspojave povezane s uporabom SSRI su anoreksija, mučnina, nesanica i gubitak libida. SSRI se, zbog svojih serotoninskih učinaka, ne koriste samo u liječenju depresije već i u liječenju anksioznih poremećaja, napadaja panike i opsesivno kompulzivnih poremećaja. Najčešća im je primjena u liječenju anksioznih poremećaja i velikog depresivnog poremećaja zbog blažih nuspojava u odnosu na TCA te male akutne toksičnosti, rizik od predoziranja je mali. Unatoč boljem farmakodinamičkom profilu, antidepresivni učinak im je po efikasnosti i vremenu nastupa sličan ako ne i jednak učinku TCA. Važno je spomenuti i serotoninski sindrom do kojeg može doći istodobnom primjenom SSRI u kombinaciji sa

drugim lijekovima koji povisuju razinu serotonina, primjerice MAOI. Također se ne kombiniraju s TCA jer inhibicijom hepatskog metabolizma povećavaju toksičnost TCA. Nakon oralne apsorpcije se vrlo dobro apsorbiraju. *Sertralin* se uzima s hranom jer mu hrana povećava bioraspoloživost. Poluvijek u plazmi im je 15-24 sata. SSRI su liposolubilni te lako prelaze krvno-moždanu barijeru. Snažno se vežu za proteine plazme u obimu od 50-95%. Najmanje se za proteine plazme veže *fluoksamin* što ga čini lijekom koji najmanje stupa u interakcije. Svi se osim *sertralina* i *fluoksetina* u jetri metaboliziraju u inaktivne metabolite. *Sertralin* se metabolizira u manje aktivan oblik dok se *fluoksetin* metabolizira u aktivni oblik *norfluoksetin* te tako ima najduže djelovanje čak 24- 96 sati. *Fluoksamin* ima najkraće poluvrijeme života. *Fluoksetin* i *paroksetin* pokazuju nelinearnu farmakokinetiku što dovodi do jako visokih plazmatskih koncentracija lijeka pri primjeni viših doza. Stoga su pacijenti pri primjeni visokih doza u povećanoj opasnosti od neželjenih događaja. Također u starije populacije *paroksetin* i *citalopram* imaju dulje poluvrijeme eliminacije te smanjeni renalni klirens. To dovodi do povećanih koncentracija ovih lijekova u plazmi u odnosu na mlađu populaciju, što može dovesti do nuspojava. Zato je u starijih pacijenta mudro smanjiti dozu *paroksetina* i *citaloprama*. Kod *sertralina*, *fluoksetina* i *fluoksamina* ne postoji taj efekt. SSRI se metaboliziraju preko CYP P450 izoenzima pa mogu dovesti do brojnih interakcija s drugim lijekovima. Tako primjerice *fluoksetin* jako inhibira enzime CYP2D6 a u manjoj mjeri CYP2C9, *fluoksamin* snažno inhibira enzime CYP1A2 i CYP2C19 a slabo CYP2C9 i CYP3A4, *paroksetin* i *sertralin* CYP2D6, a *citalopram* slabo inhibira CYP2D6. Unatoč mogućim interakcijama s brojnim lijekovima najznačajnija je ona s TCA i MAOI (27,37,38).

4.3. Selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina (NRI)

Brojni lijekovi iz skupine antidepresiva djeluju kao inhibitori ponovne pohrane noradrenalina, međutim samo dva lijeka trenutno na tržištu djeluju potpuno selektivno, samo na ponovnu pohranu noradrenalina bez učinka na druge amine. To su *reboksetin* koji se danas koristi kao antidepresiv te *atomoksetin* koji se koristi u terapiji ADHD.

Istraživanja su pokazala da velik dio učinka TCA pripada njihovom učinku na inhibiciju ponovne pohrane noradrenalina, te da u određenim kliničkim tipovima depresije djelovanje na noradrenalin umjesto serotonina uvelike pomaže liječenju. *Reboksetin* pokazuje visoki afinitet prema noradrenalinском transporteru. Povećavajući količinu noradrenalina u kortikolimbickom dijelu mozga te vezanjem noradrenalina na $\alpha 1$ receptore, kao i povećanjem noradrenalina u frontalnom korteksu mozga te posljedičnim vezanjem noradrenalina na $\beta 2$ i $\beta 1$ receptore dje-

luje na poboljšanje raspoloženja (39). Postoje indicije i da noradrenalinska aktivacija $\beta 1$ receptora u hipokampusu sudjeluje u mehanizmu uspostavljanja sinaptičke plastičnosti od strane NRI (39). U odnosu prema SSRI te većini TCA ima gotovo zanemarivi učinak na inhibiciju ponovne pohrane serotonina i ostalih amina pri terapijskim dozama, no pri vrlo visokim dozama može se pojaviti serotoninski učinak. Iako ima minimalni učinak na dopaminske transportere pokazano je ipak da i taj minimalni učinak značajno povećava količinu dopamina u frontalnom korteksu. Također nema učinak na acetilkolinске, adrenergičke i histaminske receptore što smanjuje mogućnost nastanka nuspojava u odnosu na SSRI i TCA. Unatoč dobrom farmakodinamskom profilu, potpuni učinak kao i ostali antidepresivi postiže nakon nekoliko tjedana.

Brzo se i potpuno apsorbira oralnim putem, te vršne plazmatske koncentracije dostiže u roku od 2 sata. Farmakokinetika je linearnog tipa. U visokom se postotku veže za proteine plazme. U jetri se metabolizira putem CYP3A4 enzima, te se većinom izlučuje iz organizma urinom. U starijih osoba zbog nakupljanja u organizmu, treba prilagoditi dozu primjene na 50% doze mlađih osoba (37,39).

4.4. Inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)

U ovu skupinu lijekova spadaju *venlafaksin*, *desvenlafaksin*, *duloksetin*, *milnacipran* i *levomilnacipran*. U Hrvatskoj su registrirani *venlafaksin* i *duloksetin*. Inače svi su kemijski različiti pa tako pokazuju i različite farmakološke značajke.

Svi osim *venlafaksina* otprilike jednako inhibiraju ponovnu pohranu noradrenalina i serotonina. *Venlafaksin* je 30 puta potentniji kao inhibitor ponovne pohrane serotonina nego noradrenalina, time je blizak učinku SSRI. Karakteristika ovih lijekova je inhibicija ponovne pohrane serotonina i noradrenalina u ovisnosti o dozi. U manjim dozama se najviše vežu za serotoninski transporter, te kako povećavamo dozu jača učinak na serotoninskom transporteru dok učinak na noradrenalinskom ostaje isti. Tek pri visokim dozama se povećava vezanje za noradrenalinski transporter i taj učinak je najizraženiji kod *venlafaksina*. To nam pokazuje i činjenica da pri nižim dozama nuspojave koje se javljaju su one koje odgovaraju povećanoj količini serotonina: mučnina, povraćanje i umor. Pri višim dozama se pokazuje učinak povećane količine noradrenalina i njegovog učinka: tahikardija, tremor, anksioznost i blaga hipertenzija. *Venlafaksin* i *duloksetin* su indicirani za sve vrste depresije uključujući i veliki depresivni poremećaj, socijalne fobije i različite anksiozne poremećaje.

U odnosu na SSRI, SNRI imaju kraće poluvrijeme eliminacije, stoga *venlafaksin* koji ima poluvrijeme eliminacije 5-12 h dolazi i u sporo otpuštajućem obliku. Slabo se vežu za proteine

plazme. *Venlafaksin* i *duloksetin* se metaboliziraju preko CYP2D6, *duloksetin* se još metabolizira preko CYP3A1, pri čemu se *venlafaksinu* povećava učinkovitost pretvorbom u *desvenlafaksin*, te treba voditi računa o mogućim interakcijama kao i o utjecaju genskog polimorfizma ovog enzima na uzeti lijek. Također *duloksetin* i *venlafaksin* su inhibitori enzima CYP2D6 od čega je *duloksetin* jači inhibitor nego *venlafaksin*. *Milnacipran* minimalno podliježe oksidativnom metabolizmu preko CYP enzima, stoga se može reći da ne ulazi u farmakokinetičke interakcije preko CYP enzima. Od svih SNRI samo *venlafaksin* ima aktivni metabolit nakon jetrenog metabolizma – *desvenlafaksin*, što upućuje na jednostavniju farmakologiju SNRI u usporedbi s SSRI (40).

4.5. Inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (NDRI)

Kada je *bupropion* prvi put ušao na tržište 1989, nazvali su ga atipičnim antidepresivom. Imao je komparabilan učinak tada poznatim TCA i MAOI, no nije utjecao na porast razine serotonina za što se vjerovalo da ima najjači antidepresivni učinak. *Bupropion* i njegov primarni metabolit *hidroksibupropion*, pokazalo se, utječu na inhibiciju ponovne pohrane noradrenalina i dopamina. Nemaju učinak na postsinaptičke histaminske, adrenergičke, serotoninske, dopaminske i acetilkolinske receptore, što smanjuje broj neželjenih učinaka bupropiona u odnosu na ostale antidepresive koji utječu na te receptore. *Bupropion* ne izaziva sedaciju, manjak seksualne želje ili porast tjelesne težine. Prije su visoke doze bupropiona koje su se davale pacijentima uzrokovale u velikom broju slučajeva konvulzije. Nove manje doze, u kombinaciji sa pripravkom postepenog otpuštanja ne pokazuju veću incidenciju konvulzija u odnosu na ostale antidepresive. Zbog mogućeg hipertenzivnog učinka ne smije se primjenjivati s MAOI, štoviše mora proći 14 dana od zadnjeg uzimanja MAOI do početka uzimanja *bupropiona*. Unatoč farmakodinamici koja ne uključuje serotonin, *bupropion* je u brojnim studijama pokazao učinkovitost u usporedbi s najpropisivanijim SSRI i TCA antidepresivima. Pokazao se učinkovit u liječenju velikog depresivnog poremećaja te u kombinaciji sa *sertralinom* u liječenju anksioznih poremećaja. Dodaje se serotoninskim antidepresivima da bi pojačao njihov učinak te smanjio nuspojave. Pokazao se učinkovit i kod pomoći kod prestanka pušenja na način da smanjuje simptome apstinencije, blokadom dopaminskog povrata. Pokazao se jedini učinkovit kad se uzima preventivno kod sezonskih afektivnih poremećaja. Također pokazao je svoju učinkovitost u liječenju ADHD poremećaja (41). Još jedan inhibitor ponovne pohrane noradrenalina i dopamina je našao svoj put u kliničku praksu, a radi se o *metilfendidatu*. Iako se “off label” može propisati za depresivne poremećaje, njegove primarne indikacije su liječenje ADHD poremećaja te narkolepsije.

Nakon oralne apsorpcije, vršne koncentracije *bupropiona* u plazmi nastaju za već 2 sata. Stanje dinamičke ravnoteže se postiže nakon 8 dana. Poluvijek u plazmi iznosi oko 20 sati. Enzim koji metabolizira *bupropion* u *hidroksibupropion*, koji nosi pola aktivnosti *bupropiona*, je CYP2B6, a osim njega *bupropion* se drugim mehanizmima metabolizira i u još dva farmakološki aktivna metabolita *treohidrobupropion* i *eritrohidrobupropion*. Ekstenzivan metabolizam u jetri nas upućuje na to da se lijek mora s oprezom davati pacijentima s oštećenom jetrenom funkcijom da bi se izbjegla neželjena djelovanja. Lijek se primarno eliminira urinom (42).

4.6. Inhibitori monoaminoksidaze (MAOI)

MAOI su među prvim antidepressivima uvedeni u liječenje, međutim potisnuti su lijekovima za koje se smatra da imaju manje štetnih učinaka te da su klinički učinkovitiji od MAOI. Prije su se koristili: *fenelzin*, *tranilipromin* te *iproniazid*. Danas je u Hrvatskoj u uporabi kao antidepressiv *moklobemid* u liječenju velikog depresivnog poremećaja te anksioznih poremećaja. Kao antiparkinsonik se upotrebljava *selegilin*.

Fenelzin, *tranilipromin* i *iproniazid* ireverzibilno inhibiraju enzim monoamino oksidazu, dok je taj učinak kod *moklobemida* reverzibilan. MAO enzim postoji u dvije izoforme MAO-A i MAO-B, stariji MAOI djeluju neselektivno na obje izoforme, no pokazalo se da je za antidepressivni ali i štetni učinak odgovorno inhibiranje MAO-A izoforme što povećava koncentracije serotonina i noradrenalina u manjoj mjeri. MAO-B izoforma se nalazi većinom u mozgu te za razliku od MAO-A izoenzima deaminira dopamin, što ga čini pogodnim mjestom za djelovanje ako želimo povećati koncentraciju dopamina u mozgu kao što nam treba kod Parkinsonove bolesti. Selektivniji MAOI su *moklobemid* i *selegilin*. *Moklobemid* djeluje selektivno na MAO-A izoenzim a *selegilin* na MAO-B izoenzim. MAOI također nisu specifični u djelovanju samo na MAO enzim već djeluju i na mnoge enzime uključene u metabolizam mnogih lijekova. Stoga su česte klinički važne interakcije s brojnim lijekovima.

Selektivnijim MAO-A inhibitorima i onim neselektivnim djelovanje se temelji na porastu serotonina, noradrenalina te u manjoj mjeri i dopamina u mozgu. *Moklobemid* ne utječe na neurotransmitske receptore te biosintezu i otpuštanje neurotransmitera. U početku izazivaju povećanje motoričke aktivnosti, euforiju i uzbuđenost. Međutim pravi antidepressivni učinak kao i kod ostalih antidepressiva biva odgođen za nekoliko tjedana. Pad tlaka je najčešća nuspojava, iako paradoksalna zbog povećanog nakupljanja noradrenalina, no objašnjenje ide u vidu nakupljanja drugih amina na periferiji čime se sprječava otpuštanje noradrenalina na periferiji. Porast apetita može dovesti do prekomjerne tjelesne težine. Interakcije s drugim lijekovima i hranom najčešći su uzrok odustajanja od terapije. Kod unosa namirnica bogatih

aminima posebice tiraminom (kao što su sir i riba) javlja se neželjena reakcija pri čemu ne dolazi do razgradnje tiramina MAO enzimom te se on nakuplja u krvi te dovodi do simpatomimetičkog učinka. Rezultat je jaka hipertenzija s glavoboljom i mogućim intrakranijalnim krvarenjem. Ove nuspojave javljaju se kod neselektivnih MAOI. Kod selektivnog MAOI *moklobemida*, tih nuspojava nema te je pogodan za davanje i kod starijih bolesnika. Pogotovo kad se zna da se starenjem povećava aktivnost MAO enzima u mozgu, što nas upućuje na moguće različite kliničke profile depresije vezane za starost pacijenta (43).

Moklobemid se brzo i u potpunosti apsorbira nakon oralnog uzimanja te podliježe ekstenzivnom metabolizmu prilikom prvog prolaska kroz jetru. *Moklobemid* inhibira CYP2D6, CYP2C19 i CYP1A2 enzim u jetri, stoga treba paziti na moguće interakcije s lijekovima koji se metaboliziraju putem tih enzima. Veže se otprilike 50% za proteine plazme. Izlučuje se predominantno bubrezima unutar 24 sata (43).

4.7. Noradrenergički i specifični serotonergički antidepresiv (NASSA) - *mirtazapin*

Mirtazapin je prvi put sintetiziran 1987, u uporabu je ušao 1996. Djeluje tako da povećava noradrenalinsku i serotoninsku neurotransmisiju djelujući na adrenergičke i serotonergičke receptore. Blokirajući α_2 presinaptičke receptore povećava se otpuštanje noradrenalina u sinapsu, a istodobno se aktiviraju i α_1 receptori na serotonergičkim neuronima koji potiču izlučivanje i serotonina. *Mirtazapin* se također veže za 5-HT₂, 5-HT₃ i histaminske H₁ receptore, blokirajući ih, što dovodi do prevencije pretjerane ekscitacije serotonergičkih neurona i posljedичne sedacije pacijenta. Na 5-HT_{1A} i 5-HT_{1B} receptore nema učinak. Nema učinak ni na dopaminske receptore ni na ponovnu pohranu monoamina. Također je pokazano da za razliku od bilo kojeg poznatog antidepresiva, *mirtazapin* ima i hormonski učinak na organizam u vidu smanjenog otpuštanja kortikotropnog hormona što za posljedicu ima smanjenje razine kortizola u organizmu. *Mirtazapin* se pokazao odličnim u liječenju velikog depresivnog poremećaja i u istraživanjima napravljenim radi usporedbe učinka *mirtazapina* u odnosu na SSRI antidepresive pokazao je jednaku ako ne i bolju učinkovitost već u prvim tjednima liječenja. Učinak na histaminske H₁ receptore uzrokuje sedativno djelovanje te blagi antagonistički učinak na periferne α_1 receptore može uzrokovati vazodilataciju te moguću ortostatsku hipotenziju. Kao umjereni antagonist muskarinskih receptora izaziva blago antikolinergičko djelovanje što rezultira antikolinergičkim nuspojavama koje se mogu pojaviti i kod drugih antidepresiva. Kontraindicirana je primjena s MAOI, također je povećana mogućnost nastanka serotoninskog sindroma pri istodobnoj primjeni sa triptanima, TCA i *tramadolom*. Uzet oralno, brzo se apsorbira. Veže se 85% za proteine plazme. Ekstenzivno se metabolizira u jetri preko CYP2D6 i CYP1A2 enzima

u 8-hidroksi, N-demetil i N-oksidi metabolite. Izlučuje se predominantno urinom i ima dugi poluvijek u plazmi, ali je pokazano da je on kod žena oko 37 sati a kod muškaraca 26 sati (42).

4.8. Serotoninski antagonist i inhibitor ponovne serotonina (SARI) - *trazodon*

Trazodon je triazolopiridinski derivat. Iako je sintetiziran i pušten u uporabu već 70-tih godina prošlog stoljeća, tek je desetljećima kasnije u obliku preparata s produljenim otpuštanjem ušao u uporabu kao antidepresiv za liječenje velikog depresivnog poremećaja. Pokazao se sličnim u učinku liječenja depresije u usporedbi sa svim dosad poznatim antidepresivima. Također, zbog učinkovitosti i dobrog sigurnosnog profila, može se primjenjivati i kao monoterapija i u kombinaciji sa drugim antidepresivima. Koristi se također u liječenju anksioznih poremećaja te kod nesаницe. Njegovo jedinstveno djelovanje omogućuje i "off label" uporabu za liječenje demencije, Alzheimerove bolesti, shizofrenije, bulimije, fibromialgije i ovisnosti. *Trazodon* je jedinstven po svojem jako brzom nastupu antidepresivnog djelovanja – djeluje već nakon tjedan dana. Antidepresivno djelovanje nastaje inhibicijom ponovne pohrane serotonina u kombinaciji sa antagonističkim učinkom na 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C} receptore. Također djeluje antagonistički na α_1 i α_2 adrenergičke te H₁ histaminske receptore. *Trazodon* ima minimalni antikolinergički učinak. Pokazalo se da male doze trazodona imaju hipnotički učinak. Mehanizam je potvrđen antagonističkim učinkom na H₁ histaminske receptore što je dodatno pojačano antagonističkim učinkom na 5-HT_{2A} i α adrenergičke receptore. Zbog svog sedativnog učinka daje se pacijentu navečer prije spavanja. Kod starijih pacijenta bitno je, uz uzimanje lijeka navečer, održavati najmanju moguću učinkovitu dozu da bi se smanjila mogućnost nastanka neželjenih nuspojava. Također kontraindiciran je s MAOI radi mogućnosti nastanka serotoninskog sindroma, a oprez je potreban pri istovremenom uzimanju s triptanima, TCA i *tramadolom*.

Nakon oralne primjene dobro se apsorbira. Metabolizira se u jetri oksidativnim metabolizmom. Najaktivniji metabolit *m-klorofenilpiperazin* nastaje putem CYP 3A4 enzima. *M-klorofenilpiperazin* je potentniji inhibitor ponovne pohrane serotonina od samog *trazodona*. *Trazodon* se veže za proteine plazme u obimu 89-90%. Poluvrijeme eliminacije *trazodona* iznosi oko 10 sati u pripravcima s produljenim otpuštanjem. Oko 70% lijeka se izlučuje iz organizma urinom, ostatak fecesom (42).

4.9. Serotoninski modulator i stimulator (SMS) - *vortioksetin*

Vortioksetin je novi antidepresiv na tržištu od 2013 god. Njegovo antidepresivno djelovanje uključuje kombinaciju inhibicije ponovne pohrane serotonina te aktivacije postsinaptičkih 5-HT_{1A} receptora. Uz ova dva djelovanja, *vortioksetin* je antagonist 5-HT₃, 5-HT_{1D} i 5-HT₇

receptora, agonist 5-HT_{1A} receptora, i parcijalni agonist 5-HT_{1B} receptora. Blokada 5-HT₃ receptora uzrokuje povećanje količine serotonina, dopamina, noradrenalina, acetilkolina i histamina u prefrontalnom korteksu i hipokampusu, dijelovima mozga povezanim s pojavom depresije radi manjka tih istih molekula. Kontraindiciran je s MAOI radi mogućnosti nastanka serotoniniskog sindroma, a oprez je potreban pri istovremenom uzimanju s triptanima, TCA i *tramadolom*. Indiciran je za liječenje velikog depresivnog poremećaja. Početak djelovanja je već za 2 tjedna s punim učinkom koji se pojavljuje nakon 4 tjedna. Sve studije su pokazale premoć *vortioksetina* u usporedbi s placebom pri liječenju akutnih depresivnih poremećaja te relapsa.

Bioraspoloživost nakon oralne primjene iznosi 75%. Poluvrijeme eliminacije je izuzetno dugo i iznosi 57-66 sati. Metabolizira se jetrenim citokromima posebice CYP2D6 enzimom ali i CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19, CYP2C9, CYP2A6, CYP2C8 i CYP2B6 enzimima te glukuronidacijom. Nastali metaboliti su farmakološki inaktivni. Ne pokazuje značajne interakcije sa lijekovima koji se metaboliziraju preko CYP450 enzima jer ne pokazuje znakove indukcije ili inhibicije tih enzima. Ipak potreban je oprez kod sporih metabolizatora CYP2D6 enzima zbog mogućnosti povećanja koncentracije vortioksetina u plazmi što uz njegovo dugo poluvrijeme života može rezultirati neželjenim nuspojavama i trovanjem. Također potreban je oprez pri istodobnoj primjeni s inhibitorima CYP2D6 enzima kao što su *bupropion*, *paroksetin*, *fluoksetin* i *kinidin* jer mogu povisiti njegovu koncentraciju u plazmi. Pokazuje linearnu, dozom ovisnu farmakokinetiku. Veže se u obimu od 98% za proteine plazme. Primarno se izlučuje urinom oko 69%, ostatak fecesom (44).

4.10. Parcijalni agonist serotoniniskih receptora i inhibitor ponovne pohrane serotonina (SPARI) - *vilazodon*

Vilazodon je indolalkilamin, odobren u SAD-u 2011 za liječenje velikog depresivnog poremećaja. *Vilazodon* je selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina i parcijalni agonist serotoniniskih 5-HT_{1A} receptora. Djeluje na serotoniniski sustav, dok na dopaminski ili noradrenaliniski nema utjecaja. Kao parcijalni agonist serotoniniskih 5-HT_{1A} receptora veže se jako selektivno za te receptore. Smatra se da djelovanjem na 5-HT_{1A} receptore postiže puno brži antidepresivni učinak od samog djelovanja kao SSRI. Također preko 5-HT_{1A} receptora, regulacijom na drugim razinama, postiže 30 puta jači učinak inhibicije ponovne pohrane serotonina nego *fluoksetin*. Studijama je potvrđeno njegovo djelovanje već u prvom tjednu primjene (45,46). Ima dugo poluvrijeme života 20-25 sati, te je bioraspoloživost bolja kad se uzima s hranom (72%) u odnosu bez hrane (22%). U značajnom obimu (95-99%) se veže za proteine plazme. Metabolizira se u jetri primarno preko CYP3A4 enzima. Zbog serotoniniskog

sindroma nije preporučljivo koristiti *vilazodon* sa SSRI, SNRI, triptanima i *tramadolom* a kontraindiciran je u upotrebi sa MAOI (45,46).

4.11. Modulator unosa serotonina - *tianeptin*

Strukturno je *tianeptin* sličan tricikličkim antidepresivima. Još od pojave kasnih 80-tih godina prošlog stoljeća, slovio je kao drugačiji, atipičan antidepresiv. Njegova specifičnost leži u mehanizmu djelovanja. *Tianeptin* pojačava ponovnu pohranu serotonina (što je u suprotnosti s SSRI koji blokiraju ponovnu pohranu serotonina), bez učinka na dopamin ili noradrenalin te bez utjecaja na ostale receptore. Njegov učinak kao da pobija monoaminsku teoriju depresije. Ipak pokazao se odličnim u liječenju depresije, bipolarnog poremećaja te kod starijih osoba za pomoć odvikavanja od alkohola. Mehanizam djelovanja kojim se danas objašnjava učinak *tianeptina* je njegova uloga u poboljšanju neuralne plastičnosti. Naime, jasno je pokazano da učinak ostalih antidepresiva ne nastupa brzo nakon primjene, iako se biokemijski parametri već mogu mjeriti u prvim danima primjene (primjerice povećanom koncentracijom serotonina, noradrenalina ili dopamina). Naprotiv smatra se da dugotrajni mehanizmi kojima ovi lijekovi osiguravaju neuralnu plastičnost su u konačnici odgovorni za njihov učinak. Tako, slično kao i SSRI, *tianeptin* smanjuje ekspresiju serotoninskog transportera mRNA što dovodi do mehanizama povećanja neuralne plastičnosti te poboljšanja sinaptičke transmisije u različitim dijelovima mozga, pa tako i onima koji su odgovorni za nastanak depresivnih poremećaja (47). Nakon oralne primjene brzo se apsorbira. U velikoj količini se veže za proteine plazme (94%). *Tianeptin* se metabolizira u jetri beta oksidacijom pri čemu nastaje manje potentna pentanoična kiselina. Većinom se izlučuje urinom.

4.12. Agonist melatoninskih i antagonist 5-HT_{2C} receptora - *agomelatin*

Agomelatin je strukturno sličan neuro-hormonu melatoninu. Agonist je melatoninskih MT₁ i MT₂ receptora. Veže se i za serotoninske 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C} receptore gdje djeluje kao antagonist. Nema afiniteta za većinu ostalih receptora (histaminske, adrenergičke i kolinergičke receptore), nema učinka na ponovnu pohranu monoamina i ulazi u minimalnu interakciju s MAO. Upotrebljava se kao antidepresiv iako su u tijeku ispitivanja učinka u anksioznim poremećajima i poboljšavanju kvalitete spavanja. Potrebna su još dugoročna klinička ispitivanja vezana za toksičnost (zbog naftalenske strukture) te ispitivanja hepatotoksičnosti. Nakon oralne primjene apsorbira se više od 80%. Ima jako nisku bioraspoloživost (3-4%), obzirom da se opsežno metabolizira u jetri citokromima CYP1A2, CYP2C9 i CYP2C19 demetilacijom i hidroksilacijom u neaktivne metabolite. Izlučuje se urinom (48).

4.13. Esketamin

Esketamin je S(+) enantiomer *ketamina* koji je bio u uporabi još od 70-tih godina prošlog stoljeća kao anestetik, analgetik i rekreativna droga. Početkom 2019 *esketamin* je prvi put odobren od strane FDA kao antidepresiv u obliku injekcija i nazalnog spreja. *Esketamin* je 3-4 puta potentniji od R-*ketamina* što omogućava manje doziranje za isti učinak. Posjeduje jaki antidepresivni učinak koji nastupa odmah. Mehanizam njegovog antidepresivnog učinka nije još potpuno razjašnjen no smatra se da je posredovan blokadom receptora za N-metil-D-aspartat (NMDA receptor) na GABA neuronima zbog čega dolazi do posljedičnog porasta glutamata što uzrokuje aktivaciju postsinaptičkih receptora alfaamino-3-hidroksi-5-metil-izoksazolpropionske kiseline (AMPA receptor) te dolazi do porasta otpuštanja neurotofnog moždanog faktora (BDNF) posebice u piramidalnim neuronima. De novo sintezom proteina u određenim regijama mozga te povećanjem neuroplastičnosti doprinosi antidepresivnom učinku. Trenutno se upotrebljava samo kao antidepresiv za liječenje velikog depresivnog poremećaja koji ne reagira na terapiju konvencionalnim lijekovima te zbog toga što je u svim studijama korišten uz antidepresiv, trenutno se koristi u kombinaciji s antidepresivom. Studije su pokazale značajno poboljšanje u odnosu na ostale antidepresive koji su se koristili u studijama štoviše pokazale su superiornost *esketamina* već u prvim danima liječenja pri čemu mu djelovanje nastupa već nakon 2 sata što je nevjerojatno uspoređujući sa ostalim antidepresivima za čiji učinak moramo čekati 2-4 tjedna (49). Prijavljene nuspojave su glavobolja, vrtoglavica, povišeni krvni tlak, zamućenje vida, sedacija, disocijativni efekti i mučnina, međutim s produljenjem korištenja one pomalo nestaju. U višim dozama izaziva neurotoksičnost i pogoršanje kognitivnih funkcija, međutim niske doze su one koje djeluju antidepresivno. Dozira se prvih 4 tjedana dvaput tjedno, kasnije jednom tjedno ili jednom u dva tjedna. Koristi se u obliku nazalnog spreja u liječničkoj ordinaciji. Nema klinički značajnih interakcija iako se za sve tvrdnje o sigurnosti čekaju brojnije studije s više ispitanika koje će to potvrditi ili opovrgnuti.

Tablica 4. Farmakološki profil antidepresiva [preuzeto iz (37)]

	Melatonergički		Serotonergički				Noradenergički		Dopaminergički		Kolinergički	Histaminergički	Glutamatergički	
	MT1	MT2	5-HT1A	5-HT2A	5-HT2C	5-HT3	inhibicija pon.pohr.	α1	α2	inhibicija pon.pohr.	inhibicija pon.pohr.	M1	H1	modulacija
TCA			↓	A-	A-		+	A-	A-	+		A-	A-	
FLUOKSETIN			↓				+							
PAROKSETIN			↓				+		A-	+		A-		
ESCITALOPRAM			↓				+							
VENLAFKIN			↓				+			+				
DULOKSETIN			↓				+			+	+			
MIRTAZAPIN				A-	A-	A-			A-				A-	
BUPROPION										+	+			
TIANEPTIN														+
AGOMELATIN	A+	A+		A-	A-									

A+ -agonist, A- -antagonist, ↓ -desenzitizacija, inhibicija pon.pohr. -inhibicija ponovne pohrane, TCA -triciklički antidepresivi

2. CILJ

Cilj ovog specijalističkog rada je utvrditi najčešće terapijske probleme koji se pojavljuju kod bolesnika starije životne dobi prilikom primjene opioidnih analgetika i antidepresiva. Pritom će biti navedeni terapijski problemi koji se pojavljuju prilikom primjene samo antidepresiva i samo opioidnih analgetika te prilikom istodobne primjene opioidnih analgetika i antidepresiva. Obratiti će se pažnja na psihičke probleme koji se mogu pojaviti prilikom terapije ovim lijekovima.

3. MATERIJALI I METODE

Napravljen je sustavni pregled knjiga i priručnika iz područja medicine, posebice psihijatrije i farmakologije. Pregledani su podaci sa web stranica baza podataka o lijekovima HALMED i drugih stručnih web stranica. Pregledana je znanstvena i stručna literatura dostupna preko relevantnih baza podataka kao što su pubmed i scopus. Pritom su korištene stručne riječi kao što su: opioid, antidepressant, interaction, side effect, psychiatric, elderly, serotonin, delirium, cognitive impairment, dementia.

4. RASPRAVA

4.1. TERAPIJSKI PROBLEMI PRI PRIMJENI OPIOIDNIH ANALGETIKA KOD STARIJIH OSOBA

Opioidi se u Hrvatskoj koriste za liječenje srednje do jake kronične maligne i nemaligne boli. Njihova uloga u dugotrajnom liječenju boli je poprilično diskutabilna obzirom da postoji zabrinutost od strane liječničke zajednice vezana za razvoj tolerancije na analgetički efekt te ovisnost koju s vremenom stvaraju opioidi. Također jedan sistematski pregled kliničkih studija vezanih za uporabu opioida kod kronične nemaligne boli je pokazao da skoro 50% pacijenta koji koriste opioide iskuse neke od njihovih neželjenih nuspojava, te otprilike 20% pacijenta mora prekinuti uporabu opioida upravo zbog tih neželjenih nuspojava (50). Naravno da jačina neželjenog događaja ovisi i o jačini upotrebljenog opioida. Propisivanje jakih opioidnih analgetika u Hrvatskoj podliježe posebnom režimu propisivanja te možemo reći da je njihova uporaba strogo regulirana. Ono što bi se moglo navesti kao greška propisivanja jakih opioidnih analgetika je strah od propisivanja u stanjima u kojima su indicirani i prijeko potrebni. Taj strah proizlazi iz njihovih nuspojava i interakcija s lijekovima, pravilnog doziranja te moguće tolerancije i ovisnosti. Slabiji opioidi (*tramadol*) se češće propisuju i za nemaligne boli te je moguća pojava propisivanja u stanjima u kojima možda i nisu indicirani. Svakako bi trebalo slijediti smjernice u propisivanju opioida u liječenju malignih i nemalignih boli da bi se smanjilo njihovo neželjeno djelovanje uz istodobno postizanje terapijskih ciljeva. Kod starijih pacijenta često imamo kao komorbiditet slabiju funkciju bubrega i jetre što zbog fiziološkog starenja što zbog uzimanja mnogo različitih lijekova koji oštećuju funkciju bubrega ili jetre što zbog pojave različitih bolesti koje oštećuju funkciju bubrega ili jetre. Kod oštećene funkcije bubrega stoga se može dogoditi da se smanji klirens uzetog opioida što može dovesti do nakupljanja različitih toksičnih metabolita primjerice *norpetidina* koji može imati neurotoksično djelovanje. Kod oštećenja funkcije jetre može doći do smanjenog metabolizma opioida te nakupljanja aktivnog oblika u organizmu što može dovesti do predoziranja, neželjenih nuspojava te produljenog zadržavanja opioida u organizmu. U ovom dijelu najviše će pažnje biti usmjereno upravo na neželjene nuspojave povezane s uporabom opioida te najčešće interakcije koje otežavaju uporabu opioidnih analgetika kod starijih pacijenta.

4.1.1. Nuspojave opioidnih analgetika

Konstipacija

Konstipacija je najčešća nuspojava povezana s uzimanjem opioida te se javlja u oko 95% pacijenata što uvelike otežava već fiziološki usporen motilitet crijeva kod starije populacije. Pritom

je profilaktička terapija najvažnija za prevenciju i ublažavanje ove nuspojave. Osim centralnog djelovanja na živčane podražaje u crijevima, opiodi aktiviraju μ receptore u GI traktu koji su odgovorni za manjak motiliteta. Konstipacija se može prevenirati i ublažiti dovoljnom hidracijom, povećanim unošenjem vlakana u prehranu te u konačnici korištenjem laksativa. Ponekad je od pomoći uporaba lijekova koji djeluju na opiodne receptore u crijevima bez centralnog učinka na analgeziju. Tako može pomoći kombinacija opioda sa antagonistom opiodnih receptora koji ima minimalnu sistemsku apsorpciju (*nalokson*) ili kombinacija sa perifernim antagonistom μ opiodnih receptora (*metilnaltrekson* i *alvimopan*). U praksi se pokazalo da transdermalno primijenjeni *buprenorfin* i *fentanil* u manjoj mjeri, uspoređujući s ostalim opijatima, dovode do pojave konstipacije (28,51).

Mučnina i povraćanje

Mučnina i povraćanje se vrlo često pojavljuju pri uzimanju opioda u otprilike 15-30% pacijenata (52). Pojavljuje se kao posljedica aktivacije kemoreceptorske okidačke zone u mozgu (koja uključuje D2 i 5-HT3 receptore), smanjenja motiliteta gastrointestinalnog trakta i povećane vestibularne osjetljivosti. Pacijenti na opiodima najčešće ovu nuspojavu navode kao onu koja ih najviše uznemiruje. Svi pacijenti koji nisu nikad prije uzimali opioide bi trebali tijekom prvog tjedna terapije opijatima profilaktički uzimati antiemetike. Također bi se iz ostale terapije trebali izuzeti ili smanjiti na najmanju moguću mjeru lijekovi koji imaju emetogeno djelovanje ili kao nuspojavu mučninu (digoksin, antibiotici, željezo) (34).

Svrbež

Incidencija kronične svrbeži kod pacijenta na opiodima zbog kronične maligne boli iznosi 2-10% (52). Smatra se da pruritus nastaje zbog otpuštanja histamina na periferiji, stoga se liječi antihistaminicima. Često je svrbež lokaliziran na lice, vrat i gornji dio tijela. Smatra se da se svrbež u manjoj mjeri javlja kod *oksikodona*, *oksimorфона*, *fentanila* i *hidromorфона*.

Somnolencija, sedacija, psihički i kognitivni poremećaji

Somnolencija i kognitivni poremećaji povezani s primjenom opiodnih analgetika najčešće nastaju na početku terapije ili pri znatnom povećanju doze. Obično su prolazni zbog razvoja tolerancije na sedativni učinak opioda i mogu biti smanjeni uporabom niske početne doze te postupnim povećanjem. Antikolinergička aktivnost koju uzrokuju opiodi može biti uzrokom sedacije i vrtoglavice te je jako bitno prepoznati u terapiji koju pacijent uzima, dodatne uzroke sedacije te njihovu eliminaciju. Studije također pokazuju da opiodna rotacija te promjena načina unosa opioda u organizam mogu poboljšati stanje (53, 54). Inibitori acetilkolinesteraze mogu biti korisni u liječenju sedacije i delirija uzrokovanih uporabom opioda.

Opioidima induciran delirij je česta nuspojava pri primjeni svih opioida koja se događa u otprilike 10-15% pacijenta. Kao simptomi delirija mogu se pojaviti vizualne halucinacije, nagla promjena raspoloženja, omaglica i vrtoglavica, dezorijentacija, oštećenje pamćenja i poremećaji sna u obliku živopisnih snova ili noćnih mora. Delirij povezan s uporabom opioida može biti pojačan i drugim uzrocima primjerice bolestima (sepsom, dehidracijom, tumorom mozga, zatajenjem organa) te uzimanjem lijekova kao to su benzodiazepini, antikolinergici, steroidi i antidepresivi. Ponekad liječnici pri rotaciji opioida kod visokog rizika od pojave delirija u terapiju uvedu *haloperidol* koji može smanjiti mogućnost nastanka delirija. Delirij uzrokovan opioidima nastaje kao rezultat pretjerane aktivnosti dopaminergičkog sustava te smanjene aktivnosti kolinergičkog sustava. Svakako opiodi s jačim antikolinergičkim djelovanjem uvelike povećavaju rizik od nastanka delirija. Opioidni narkotici spadaju među najvažnije uzročnike delirija kod postoperativnih pacijenata (25). Pritom treba spomenuti *petidin* čiji se aktivni metabolit *norpetidin* nakuplja u organizmu bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega te dovodi do oštećenja CNS-a. *Petidin* prema sistematskom pregledu tri studije pokazuje značajno najveći rizik od pojave delirija i kognitivnog oštećenja kod postoperativnih bolesnika od svih opioida (55). Također treba napomenuti da put primjene opioida, primjerice epiduralna i intramuskularna primjena dovode do većeg rizika pojave delirija od ostalih puteva primjene. Povećan rizik od pojave delirija pri primjeni *tramadola* pokazuje jedno istraživanje ali i nekoliko slučajeva objavljenih u znanstvenim časopisima (56). Čini se da *hidromorfon* i *fentanil* ne posjeduju rizik od pojave delirija pri uporabi pojedinačno, no ukoliko se kombiniraju s *morfinom* taj se rizik uvelike povećava (56). *Pentazocin* ispoljava psihotomimetske učinke i pojavu disforije kod primjene visokih doza. Zbog tih nuspojava ograničava mu se uporaba u liječenju kronične boli. *Tramadol* uzet u viskom dozama i pri predoziranju je povezan s pojavom epileptičkih napadaja. Jedna studija je povezala uporabu *tapentadola* sa većim rizikom od pojave halucinacija, respiratorne depresije i kome (57).

Respiratorna depresija

Respiratorna depresija je rijetka komplikacija uzrokovana primjenom opioida. Zbog tolerancije koja se brzo javlja, iako jako opasna, rijetko se viđa u kliničkoj praksi. Pacijenti koji po prvi put uzimaju opioide za akutnu bol imaju najveći rizik od pojave ove nuspojave unutar prvih 24 sata od primjene opioida. Taj rizik se smanjuje u prvom tjednu uporabe opioida. Pacijenti koji imaju astmu, KOPB, pulmonalno srce, pacijenti koji imaju značajno smanjenju rezervu kisika ili hipoksiju su također u povećanom riziku od pojave respiratorne depresije pri primjeni opioida. Ono na što je potrebno obratiti pozornost je sedacija, te pojava ostalih nuspojava uz površno

disanje i smanjenje broja udaha. Liječi se opioidnim antagonistima. *Tramadol* i *buprenorfin* pokazuju manju incidenciju i slabiju jačinu ove nuspojave (28,34).

Tolerancija i fizička ovisnost

Tolerancija na analgetički učinak opioida je farmakološki fenomen koji se javlja sa ponavljanim uporabom opioida i karakterizirana je potrebom za povećanjem doze da bi se zadržao isti analgetski učinak. Dva su tipa tolerancije na opioide. Urođena tolerancija se javlja pri prvim dozama opioida i genetski je uvjetovana. Stečena tolerancija može biti farmakokinetička i farmakodinamička. Farmakokinetička tolerancija nastaje promjenom metabolizma opioida nakon ponovljenih doza indukcijom enzima uključenog u metabolizam samim lijekom koji se metabolizira (primjer je metadonska terapija). Farmakodinamička tolerancija karakterizirana smanjenjem učinkovitosti opioida nastaje receptorskom regulacijom prema gore (up-regulation). Također tolerancija nastaje i smanjenjem efikasnosti kompenzatornih mehanizma. U miševa antagonist NMDA receptora može blokirati pojavu tolerancije na *morfin* ali ne i na *fentanil*. Ponekad se na toleranciju može i pozitivno gledati jer ona čini neke od najteže podnošljivih nuspojava (npr. mučnina i povraćanje) prolaznima. Kad nastane tolerancija na određeni opioid, opioidna rotacija može biti rješenje, pritom treba voditi računa o smanjenju ekvivalentne doze novog opijata na koji se još nije razvila tolerancija.

Fizička ovisnost je definirana sindromom ustezanja nakon smanjenja doze ili primjene drugog opioida. Simptomi ustezanja uključuju nemir, znojenje, iritabilnost, mučninu, povraćanje, abdominalne grčeve, proljev, treskavicu i napade vrućine. Pokazalo se da *tramadol* ima manju incidenciju nastanka fizičke ovisnosti sa slabijim sindromom ustezanja. Treba napomenuti da sindrom ustezanja ne ukazuje na problem ovisnosti. Ukoliko je potrebno ukinuti terapiju opioidima potrebno je polako smanjivati dozu do postupnog ukidanja (28,34).

Psihička ovisnost

Upravo zbog pojave psihološke ovisnosti na uporabu opioida liječnici ih nevoljko propisuju. Zbog toga se može dogoditi da u opravdanim stanjima potrebe za opioidima oni ne budu propisani. Potrebno je svakako napomenuti da uporaba opioida u stanjima jake boli kod pacijenata koji nemaju otprije poznate ovisničke psihološke bolesti vrlo rijetko dovodi do stanja psihičke ovisnosti. Faktori koji mogu pridonijeti ovisnosti su biološki, psihijatrijski i socijalni problemi. Također danas na tržištu postoje formulacije koje minimiziraju rizik od zlouporabe opioida na način da se oni ne mogu ekstrahirati ili unijeti drugim putem nego propisanim te da ne nastaju pikovi u koncentracijama već da se postepeno otpuštaju istom količinom kroz neki period (28,34).

Suhoća usta i urinarna retencija

Dugotrajna uporaba opioida uzrokuje smanjenje produkcije sline što rezultira pojavom suhoće usta. To je jedna od češćih nuspojava opioida te uzrokuje silne probleme u starijih pacijenata. Kao terapija kod težih slučajeva može se koristiti *pilokarpin*. Disfunkcija mokraćnog mjehura koja dovodi do urinarne retencije se najčešće javlja kod pacijenata koji koriste epiduralne ili intratekalne opioide. Mehanizam nastanka uključuje smanjenje tonusa glatkog mišićja, smanjenje kontrakcije te osjećaja punog mjehura. *Morfin* pokazuje najveći rizik od pojave ove nuspojave. Osim urinarnim kateterom, urinarna retencija se može liječiti smanjenjem doze opioida te primjenom *naloksona* i *metilnaltreksona* (28,34).

Imunološke nuspojave

Pojava imunosupresije se javlja kod egzogenog unošenja opioida u organizam. Endogeni opioidi baš suprotno, pojačavaju imunوسي odgovor. Akutno i kronično korištenje opioida uzrokuje inhibični učinak na proizvodnju protutijela, stanični imunوسي odgovor, NK staničnu aktivnost, ekspresiju citokina i fagocitnu aktivnost. Mehanizam kojim opioidi inhibiraju imunološki sustav može biti posredovan hipotalamičko-hipofizno-adrenalnom osi i autonomnim živčanim sustavom. Iako je poznat učinak egzogenih opioida na imunosupresiju, treba voditi računa o tome da sama bol djeluje imunosupresivno a nemaju svi opioidi istu jačinu imunosupresivnog učinka. Pokazalo se da *morfin* ima od svih opioida najjači imunosupresivni učinak. Primjerice u usporedbi s *morfinom* i *fentanilom*, *tramadol*, *oksikodon* i *buprenorfin* imaju minimalni, skoro pa i nikakav imunosupresivni učinak (58).

Mioklonus

Mioklonus uključuje kratke sinkronizirane ili nesinkronizirane mišićne kontrakcije. Rijetko i nepredvidivo se pojavljuje i smatra se da se najčešće javlja kod pacijenta koji primaju visoke doze oralnih ili intratekalnih opioida. Smatra se da neuroeksitacijski metaboliti *morfina* (*morfin-3-glukuronid*) mijenjaju glicinsku ili GABAergičku inhibičnu kontrolu nociceptivnih neurona u kralježničnoj moždini. Uzimanje *morfina*, *petidina* i *hidromorfona* u visokim dozama je povezano s pojavom mioklonusa. Uklanjanje mioklonusa se sastoji u smanjivanju doze opioida ili dodavanju benzodiazepina (aktivatora GABA receptora) u terapiju (34).

Hiperalgija

Hiperalgija je stanje u kojoj opioid umjesto smanjenja, povećava osjetljivost pacijenta na bol. Smatra se da više mehanizama sudjeluje pojavi ove nuspojave. Opioidi induciraju apoptozu GABA neurona, čija manja koncentracija rezultira promjenom u provođenju impulsa kroz spinalni neuronski krug. Agonizam NMDA receptora i glicin koji djeluje kao periferni inhibitor postsinaptičkih spinalnih neurona također igraju ulogu u pojavi hiperalgije. Pokazalo se da u

miševa blokator kalcijevih kanala L-tipa (*amlodipin*) prevenira hiperalgeziju i toleranciju nastalu uzimanjem *morfin*a, također i *ketamin* (NMDA antagonist) je zaustavio hiperalgeziju induciranu *fentanilom* u miševa (59). Iako se rijetko javlja, liječenje u ljudi se provodi smanjenjem doze opioida te uvođenjem neopioidnog analgetika u terapiju

Ostale nuspojave

Morfin je povezan sa otpuštanjem histamina i posljedičnom vazodilatacijom i hipotenzijom. Parasimpatička stimulacija *morfinom* može izazvati i bradikardiju (33).

Interesantna je nuspojava *hidrokodona* u vidu gubitka sluha. Iako za sada nisu baš razjašnjeni mehanizmi koji dovode do ove nuspojave, stanje koje se javlja nakon gubitka sluha je ireverzibilno. Nužna su daljnja praćenja obzirom da se *hidrokodon* uvelike kombinira sa *paracetamolom* u primjeni pa se ne može isključiti činjenica da *paracetamol* pridonosi nastanku ove nuspojave (60).

Opioidi pogotovo *morfin* imaju sposobnost sniženja praga podražaja za nastanak konvulzija u epileptičnih bolesnika stoga se moraju s oprezom davati kod epilepsije (33).

Morfin ima sposobnost povećanja intrakranijalnog tlaka što može biti izuzetno opasno kod bolesnika s traumom glave te je u tim stanjima kontraindiciran (33).

Morfin uzrokuje spazam Oddijevog sfinktera što može pogoršati simptome bolesnika sa bolestima bilijarnog trakta ili pankreatitisom (33).

Opioidni analgetici mogu prouzročiti reverzibilnu adrenalnu insuficijenciju koja može zahtijevati dodatak glukokortikoida u terapiju. Potrebno je praćenje razine hormona nadbubrežne žlijezde pri uočavanju simptoma adrenalnog umora kod primjene opioida (33)

Tablica 5. Opcije liječenja najčešćih nuspojave opioida [preuzeto iz (61)]

Nuspojava	Metoda liječenja	Lijek
Zatvor	sredstva koja bubre osmotski laksativi kontakti laksativi	metilceluloza, psilium laktuloza, sorbitol, glicerol bisakodil, senozidi
Mučnina	antihistaminici antipsihotici i slični lijekovi propulzivi antagonisti serotonina	difenhidramin haloperidol, prometazin metoklopramid ondansetron, granisetron
Svrbež	antihistaminici	cetirizin, difenhidramin, feksofenadin, loratadin
Učinci na CNS		
Delirij, smanjenje kognicije	antipsihotici	haloperidol, kvetiapin, risperidon
Sedacija	psihostimulansi	metilfenidat, dekstroamfetamin
CNS-središnji živčani sustav		

Opiodna rotacija

Opiodna rotacija se vrši kao odgovor na terapijski problem tolerancije na opioidne analgetike. Kada određenom dozom opioida ne možemo postići dobru analgeziju bez da se ne pojave neželjena djelovanja koja značajnu narušavaju kvalitetu života pacijenta, vrijeme je za prijelaz na drugi opioidni analgetik. Pritom se treba držati pravila opioidne rotacije. Novi opioid se daje na način da se starom opioidu smanji doza na 50-67% doze te se ta doza konvertira u ekvivalentnu dozu novog opioida. To se radi kod svih opioida osim kod *fentanila* gdje se prebacivanje vrši prema uputstvima proizvođača. Zatim se sljedećih 24 sata pazi na stanje bolesnika i po potrebi titrira doza. Moguć je i dodatak kratkodjelujućeg *morfina* za snažnu probijajuću bol (62).

4.1.2. Interakcije opioidnih analgetika

Opioidi pokazuju toksičnost koja je potencijalno opasna po život te imaju poprilično široki interindividualni učinak ovisan često i o genetskom polimorfizmu CYP enzima pojedinog pacijenta. Sve to nabrojano može dovesti do potencijalno opasnih i teških interakcija s lijekovima (Tablica 6.). Farmakodinamičke, aditivne i sinergističke interakcije su česte s lijekovima sličnog učinka. Farmakokinetičke interakcije se najčešće događaju na razini metabolizma jetrenim enzimima. Većina opioida se metabolizira jetrenim CYP P450 enzimatskim sustavom, u najvećoj mjeri CYP2D6 i CYP3A4 te mogu ući u klinički značajne interakcije s induktorima i inhibitorima ovih enzima. Opioidi koji sudjeluju u drugoj fazi metabolizma, fazi glukuronidacije, također mogu ući u interakcije sa lijekovima koji se predominantno metaboliziraju na isti način. Ne treba ni zaboraviti genetski polimorfizam, pogotovo CYP2D6 izoenzima, pri čemu brzi i spori metabolizatori mogu utjecati na količinu aktivnog metabolita u krvi pogotovo ako postoji interakcija s drugim lijekom također na razini istog enzima.

Antiepileptici i induktori CYP enzima

Fenitoin i *karbamazepin* ulaze u farmakokinetičku interakciju s opioidima. *Petidin* ulazi u interakciju s *fenitoinom* pri čemu se istodobnom uporabom smanjuje učinak *petidina* zbog povećanja metabolizma aktivnog oblika *petidina* u neaktivni *norpetidin*. Također *norpetidin* je neurotoksičan te ova kombinacija lijekova može dovesti do simptoma kao što su treskavica, epileptički napadaji pa čak i kome. *Karbamazepin* je isto kao i *fenitoin* induktor CYP enzima te može dovesti do smanjenja učinkovitosti pojedinih opioidnih analgetika. Istodobnom uporabom induktora CYP3A4 enzima kao što su *fenitoin*, *karbamazepin* i *gospina trava* sa *oksikodonom* može doći do smanjenja aktivnog oblika oksikodona u plazmi i njegovog smanjenog

analgetičkog učinka. Pritom će biti potrebna prilagodba doze *oksikodona* u vidu njenog povećanja (63).

Antibiotici, antifungici i inhibitori CYP enzima

Zbog činjenice da se antibiotici često propisuju nakon operacija te da se tako i koriste usporedno s opioidima treba razmotriti potencijal interakcija u koji ulaze. Najčešće u interakcije s opioidima ulaze *eritromicin* i *rifampicin*. *Rifampicin* kao induktor CYP enzima ulazi u interakciju s *morfinom* i *oksikodonom* pri čemu im može smanjiti koncentraciju u plazmi a samim time i analgetski učinak. Pri terapiji *rifampicinom* potrebno je pratiti analgetski učinak i po potrebi prilagoditi dozu. Opioidni agonisti istodobno primijenjeni sa *ciprofloksacinom* mogu umanjiti antibiotski učinak *ciprofloksacina*. Inhibitori CYP3A4 enzima kao što su makrolidi, azolni antifungici i inhibitori proteaze utječu na metabolizam opioida koji se metaboliziraju tim enzimom. Tako mogu povećati koncentracije *oksikodona* u plazmi te je potrebna prilagodba doze pri primjeni takva dva lijeka (63).

Alkohol

Već odavno je poznato da uzimanje alkohola i opioida može biti vrlo opasno. Opioidi mogu inducirati blagu respiratornu depresiju što može dovesti do porasta koncentracije CO₂, etanol zatim djeluje kao još jači aktivator respiratorne depresije. Uz to predoziranje alkoholom u kombinaciji sa opioidnim analgeticima može dovesti do gušenja nastalog povraćanjem uz smanjeni refleks za kašalj (64). Alkohol također inhibira glukuronidaciju te metabolizam *morfina* pri čemu može doći do nakupljanja *morfina* te potencijalno toksičnog učinka predoziranjem.

Lijekovi s sedativnim učinkom na CNS (antihistaminici, benzodiazepini, barbiturati, anestetici, antipsihotici i opioidi)

Opioidi stupaju u farmakodinamičku reakciju sa svim depresorima CNS-a u vidu pojačanja sedativnog učinka. Pritom može doći do hipotenzivnog učinka, pojačanja respiratorne depresije, duboke sedacije pa čak kome i smrti. Depresore CNS-a treba s oprezom davati istodobno s opioidima posebice opioidima jakog učinka (*fentanil*, *morfin* i derivati) vodeći računa o mogućem predoziranju (slučajnom ili namjernom). Benzodiazepini se često daju istodobno s opioidima. Opioidi i benzodiazepini imaju aditivni učinak u vidu sedacije i hipnoze. Benzodiazepini također smanjuju analgetički učinak opioida. Benzodiazepini antagoniziraju antinociceptivni učinak opioida na razini GABA receptora. Potreban je oprez pri primjeni opioidnih agonista/antagonista nakon duže primjene čistih opioidnih agonista. U tim slučajevima antagonistički učinak na određenim opioidnim receptorima opioidnih agonista/antagonista može izazvati smanjeni analgetički učinak pa čak i simptome ustezanja (65).

Antikolinergici

Istodobna primjena opijata sa antikolinergicima može dovesti do sinergističkog učinka na glatku muskulaturu crijevnog i urinarnog trakta. Može doći do pojačanog rizika od teške opstipacije obzirom da sami opioidi smanjuju motilitet crijeva a isti učinak pokazuju i antikolinergici. Također postoji veliki rizik od disfunkcije mokraćnog mjehura što može dovesti do urinarne retencije. Nešto manje opasna, ali starijim pacijentima važna i neugodna nuspojava koja se može potencirati kao rezultat istodobne primjene opioida i antikolinergika je suhoća usta (65).

Antihipertenzivi

Opioidni analgetici aditivnim učinkom mogu stupiti u interakciju s antihipertenzivima. Prilikom primjene opioida s lijekovima koji imaju hipotenzivni učinak, taj učinak se može potencirati i dovesti do povećanog rizika od ortostatske hipotenzije. S druge strane *morfin* uzet u kombinaciji s diureticima može umanjiti učinak diuretika u kongestivnom srčanom zatajenju oslobađanjem antidiuretskog hormona. Opioidni agonisti mogu ući u interakciju s kumarinskim antikoagulantima pri čemu se može značajno povećati ili smanjiti antikoagulantni učinak, potrebno je praćenje INR prilikom primjene takva dva lijeka (65).

Tablica 6. Najčešće interakcije opioida [preuzeto iz (66)]

LIJEK	OPIOID	UČINCI
Alkohol	svi opioidi	respiratorna depresija
Fenitoin	petidin	smanjenje učinka, neurotoksičnost
Karbamezpin	svi opioidi	smanjenje učinka
Rifampicin	morfin oksikodon	smanjenje analgetskog učinka
Benzodiazepini	morfin fentanil	hipotenzija, sedacija, respiratorna depresija, predoziranje, koma i smrt
Antikolinergici	svi opioidi	opstipacija, urinarna retencija, suhoća usta
Diuretici	morfin	smanjen učinak diuretika
MAOI, TCA	tramadol	serotoninski sindrom, delirij
SSRI, SNRI, Trazodon, Mirtazapin	petidin fentanil svi opioidi	
Barbiturati	svi opioidi	sedativni učinci i respiratorna depresija
Kinidin	kodein	smanjen analgetički učinak

MAOI= inhibitori monoaminoksidaze, TCA=triciklički antidepresivi, SSRI=inhibitori ponovne pohrane serotonina, SNRI=inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

4.2. TERAPIJSKI PROBLEMI PRI PRIMJENI ANTIDEPRESIVA KOD STARIJIH OSOBA

Kod uporabe antidepresiva u terapiji starijih osoba treba voditi računa o pravilnoj uporabi tih lijekova. Potencijalna nepravilna uporaba antidepresiva uključuje neprimjenjivanje antidepresiva u stanjima kod kojih su oni indicirani, prekomjerna uporaba u depresiji i indiciranim stanjima (kombinacija dva ili više antidepresiva) te uporaba u stanjima u kojima nisu indicirani ("off label"). Upravo je uporaba u stanjima u kojima nisu indicirani vrlo česta, primjerice kod demencije i njezinih simptoma (agresije, uznemirenosti i slično) iako smjernice ne preporučuju primjenu antidepresiva za nekognitivne simptome demencije (67). Pogrešna uporaba koja vodi do terapijskih problema pri uporabi antidepresiva kod starijih osoba može nastati i zbog nuspojava koje se javljaju pri primjeni te zbog interakcija s drugim lijekovima.

Antidepresivi su često propisivani lijekovi u starijoj životnoj dobi. Kao kod svih lijekova jako je bitno pri propisivanju voditi računa o promjenama u farmakodinamici i farmakokinetici lijekova kod starijih osoba. Pri tome je fiziološka promjena u farmakodinamici lijekova kod starijih osoba najodgovornija za neželjena djelovanja pri primjeni antidepresiva. Najpropisivaniji antidepresivi kod starijih su SSRI. Iako su učinkoviti, *paroksetin* i *fluoksetin* nisu prva linija lijekova koji se propisuju starijima. Razlog leži u tome što *fluoksetin* ima jako dugo poluvrijeme života, a *paroksetin* jake antikolinergičke učinke (68). TCA su učinkoviti kod starijih pacijenata ali zbog svoje moguće kardiotoksičnosti u slučajevima predoziranja trebali bi se upotrebljavati samo kod pacijenta kod kojih su se već postigli dobri rezultati pri njihovoj uporabi. Također je kod TCA važno napomenuti da su kontraindicirani kod starijih pacijenata koji su već preboljeli infarkt miokarda, koji imaju problema u kardio provodljivosti, glaukom, ortostatsku hipotenziju, zadržavanje urina, hipertrofiju prostate ili kognitivno oštećenje (69). MAO inhibitori imaju usku terapijsku širinu te brojne nuspojave zbog čega bi se s oprezom trebali propisivati starijim bolesnicima (70). Ovo poglavlje će ući u dubinu problema pogrešne uporabe antidepresiva te će se fokusirati upravo na nuspojave i interakcije antidepresiva prilikom čega dolazi do terapijskih problema u starijih osoba. Upravo je to dio problema pogrešne uporabe antidepresiva na koje farmaceut može svojim opservacijama utjecati te upozoriti pacijenta ili liječnika na potencijalan problem.

4.2.1. Nuspojave antidepresiva

Mortalitet i predoziranje

Mortalitet je jedan od velikih problema koji se pojavljuje pri uzimanju antidepresiva. Pritom treba voditi računa o povećanju mortaliteta zbog pacijentovog depresivnog stanja, dobi i

komorbiditeta (pogotovo dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti koje su česte u ovoj dobi). Treba također voditi računa da mortalitet može biti povišen zbog predoziranja, koje može biti nenamjerno ili namjerno s ciljem samoubojstva. Svakako, prospektivne studije su pokazale poveznicu između depresije kao bolesti i povećanog mortaliteta kod starijih osoba (71). Prema tome uzimanje antidepresiva svakako bi trebalo smanjiti mortalitet u bolesnika sa depresijom. TCA su lijekovi koji se najčešće koriste za suicid predoziranjem obzirom da imaju usku terapijsku širinu stoga prilikom liječenja s TCA treba voditi računa o tome. Početni učinci predoziranja TCA su ekscitacija i delirij, te mogu biti praćeni konvulzijama. Zatim slijede koma i respiratorna depresija. Karakteristični su atropinski učinci s crvenilom kože, suhoćom usta, inhibicijom pražnjenja crijeva i mokraćnog mjehura. Može doći i do zastoja srca uzorkovanog ventrikularnom fibrilacijom. Svi ovi simptomi predoziranja upućuju na antimuskarinske učinke na što nam ukazuje i činjenica da su simptomi akutnog trovanja TCA vrlo slični trovanju atropinom. Stoga ne čudi da se pri liječenju koristi kao jedan od lijekova i inhibitor acetilkolinesteraze *fizostigmin*. Pri uzimanju, SSRI su relativno sigurni lijekovi sa minimalnim rizikom predoziranja (72). Unatoč tome treba paziti na potencijalni rizik od suicidalnog ponašanja pogotovo na početku liječenja. Također kad govorimo o predoziranju, važno je pratiti pacijente koji uzimaju TCA i *venlafaksin* zbog moguće kardiotoksičnosti, te pacijente koji uzimaju *citalopram* i *escitalopram* zbog moguće prolongacije QT intervala pri predoziranju (73,74).

Kardiovaskularni rizici

Kardiovaskularni rizici povezani s uporabom antidepresiva su vrlo dobro dokumentirani brojnim studijama i istraživanjima. Posebice dobro su dokumentirani slučajevi kardiotoksičnosti prilikom predoziranja TCA. TCA ispoljavaju antimuskarinske učinke i inhibiciju ponovne pohrane noradrenalina. Usporavaju provođenje srčanih impulsa, produljuju PR, QRS i QT interval te mogu izazvati aritmije (tahikardije i ventrikularne aritmije) te srčani blok. TCA, *mirtazapin*, *trazodon* i *venlafaksin* bi trebalo izbjegavati kod starijih pacijenata koji imaju rizik od aritmija, trebaju česte EKG i kontrole krvnog tlaka. *Mirtazapin* se zbog mogućnosti produljenja QT intervala, što može dovesti do aritmije opasne po život, ne smije davati pacijentima s poznatom kardiovaskularnom bolešću. Neke studije povezuju blago, ali statistički značajno povećanje rizika od infarkta miokarda pri uzimanju TCA čak i pri terapijskim dozama (75). SSRI su svakako prvi lijekovi izbora kod starijih pacijenta sa kardiovaskularnim bolestima. Pokazano je da su *sertralin*, *fluoksetin*, *citalopram* i *bupropion* antidepresivi najsigurnijeg profila za uzimanje nakon preboljenog infarkta miokarda. Pritom uzimanje *sertralina* može imati i kardioprotektivno

djelovanje. *Paroksetin* i *citalopram* su lijekovi dobrog sigurnosnog profila u pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću (76). Međutim treba napomenuti da su SSRI povezani s većom incidencijom rizika od moždanog udara, rizik je veći nego kod ostalih antidepresiva (77). Česta kardiovaskularna nuspojava antidepresiva kao što su TCA, MAOI, *trazodona*, *mirtazapina* i *nefazodona* je ortostatska hipotenzija. Ona nastaje zbog blokade α_1 adrenergičkih receptora te je zbog nje povećan rizik od padova i fraktura kod starije populacije (78). S druge strane antidepresivi kao što su *reboksetin*, *duloksetin* i *venlafaksin* mogu pogoršati hipertenziju u starijih pacijenata najvjerojatnije blokadom ponovne pohrane noradrenalina te njegovom povećanom količinom (76). Zbog mogućnosti nastanka po život opasnih aritmija *trazodon* se ne smije propisivati pacijentima s poznatim aritmijama, hipokalijemijom, hipomagnezijemijom te kod uzimanja lijekova koji produljuju Q-T interval.

Rizici od krvarenja

Postoji moguća veza između uzimanja SSRI i SNRI te krvarenja u gastrointestinalnom traktu. Pokazano je da SSRI posjeduju antitrombotski učinak, smatra se da smanjenjem razine serotonina u trombocitima dolazi do smanjenja njihove sposobnosti nakupljanja i vezanja. Rizik od povećanja mogućnosti krvarenja u gastrointestinalnom traktu je srednji i ovisi o dobi pacijenta, prisutnosti prethodnih rizičnih faktora kao što su povijest GI krvarenja, čir na želucu ili dvanaesniku, uzimanje NSAID, oralnih koagulanasa, antitrombotika i kortikosteroida te poslije operacija uključujući ortopedske operacije (79).

Antikolinergički, ekstrapiramidalni, kognitivni i psihološki problemi

Antimuskarinski učinci koje posjeduju TCA i *paroksetin* uvelike pridonose lošem podnošenju antidepresiva kod starije populacije. To se posebice odnosi na neke psihičke nuspojave koje nastaju prilikom uzimanja tih lijekova. Kod starijih osoba već postoji smanjenje kolinergičke transmisije zbog fiziološkog starenja, no uporabom antidepresiva s izraženijim antikolinergičkim djelovanjem taj se učinak pojačava i dovodi do većeg broja neželjenih nuspojava. Antimuskarinski efekti se mogu ispoljavati na periferiji i centralno. Periferni efekti uključuju tahikardiju i suhoću usta. Konstipacija koja se može pojaviti uvelike otežava život starijim pacijentima koji već ionako imaju usporenu probavu radi fiziološkog starenja. Antimuskarinski periferni efekti također uključuju urinarnu retenciju, zamagljivanje vida (što može još dodatno pogoršati vid u starijih osoba, već narušen mogućom mrenom), makularnu degeneraciju te često i glaukom. Svi antidepresivi mogu pogoršati glaukom zatvorenog kuta te ih se treba s oprezom koristiti pri ovom komorbiditetu. Centralni efekti se očituju u nuspojavama na razini CNS-a. Kod tricikličkih antidepresiva *amitriptilin*, *doksepin* i *imipramin* pokazuju najveći antimuskarinski učinak pri čemu uz svoj antihistaminski učinak izazivaju u

velikoj mjeri sedaciju i problem s motornom koordinacijom. Antimuskarinski učinci se isto pojavljuju pri primjeni MAOI, iako u manjoj mjeri u odnosu na TCA. Ostale nuspojave prekomjerne stimulacije CNS-a prilikom primjene MAOI su tremor, nesanica, uzbuđenje pa čak mogu nastati i konvulzije. *Trazodon* može ispoljiti svoje antikolinergičke učinke poput ortostatske hipotenzije pogotovo kod starih osoba. Pokazano je da SSRI, *bupropion* i SNRI ne pridonose pogoršanju kognitivnih funkcija (80). Kod starijih ljudi SNRI su lijekovi izbora kad se želi smanjiti antikolinergički učinak antidepresiva obzirom da ga oni skoro pa ne pokazuju (81). Iako je *duloksetin* povezan s najviše slučajeva ekstrapiramidalnih nuspojava. TCA i SSRI mogu pogoršati psihotične simptome u shizofrenih bolesnika. Muskarinska blokada centralno može u starijih ljudi izazvati poremećaje pamćenja, konfuziju i delirij. Rizik od nastanka delirija je najveći kod pacijenta koji imaju demenciju kao komorbiditet te dugotrajnu depresiju. U jednoj studiji je pokazano da incidencija delirija uzrokovanog TCA iznosi 1,2% , a da je 6% ispitanika razvilo znake toksičnosti CNS-a (82). Također procjenjuje se da oko 5% starijih pacijenta liječenih *amitriptilinom* ili *imipraminom* razvija delirij (83). Kod svih antidepresiva je također potreban oprez kod liječenja pacijenata sa bipolarnim poremećajem jer mogu uzrokovati stanje hipomanije, a postoje indikacije da neki antidepresivi kao SSRI i SNRI bar u početku terapije mogu uzrokovati nesanicu (84). Novija istraživanja su usmjerena na povezivanje stanja demencije s uporabom antidepresiva. Tako se jedna retrospektivna studija bavila sa pojavom demencije kod pacijenta koji su dugo uzimali TCA, SSRI, MAOI i druge antidepresive. Pokazano je da je uporaba SSRI i MAOI povezana s većom incidencijom pojave demencije, dok je uporaba TCA čak i u višim dozama povezana s manjom incidencijom pojave demencije (85). Druga studija je pokazala puno veću incidenciju pojave demencije u pacijenata s migrenom u skupinama antidepresiva: SNRI, NDRI te kod *mirtazapina* (86).

Hiponatrijemija i nepravilna sekrecija ADH

Neki antidepresivi, u prvom redu SSRI, SNRI i TCA uzrokuju pretjerano otpuštanje antidiuretskog hormona iz hipofize. To može uzrokovati hiponatrijemiju koja se manifestira kroz slabost, mučninu, glavobolju, letargiju, mišićnu bol, konfuziju, može dovesti i do gubitka svijesti i napadaja. Posebno je opasno neprepoznavanje simptoma u početku, kad se letargija uzrokovana hiponatrijemijom može zamijeniti s pogoršanjem depresije ili nedovoljnim odgovorom na liječenje, što posljedično može dovesti do povećanja doze antidepresiva a time i daljnje pogoršanje hiponatrijemije. Prevalencija hiponatrijemije uzrokovane SSRI, prema nekim podacima iznosi 12-25%, pri čemu oko 9% ima kliničke simptome. Mortalitet uzrokovan hiponatrijemijom kod starije populacije se može popeti i do 25% (87). Kod SSRI i *venlafaksina* se hiperskrecija ADH najviše opaža u prvom mjesecu uporabe, stoga je uputno savjetovanje starijih

pacijenta o smanjenju unosa natrija u tom periodu da bi se izbjegle nuspojave. Nuspojava hiponatrijemije je pri uzimanju ovih lijekova dodatno pogoršana uzimanjem diuretika te stanjem hipotireoze i zatajenjem srca što zahtjeva stalno praćenje razine natrija u krvi. Od svih SSRI pokazalo se da je *paroksetin* povezan sa najvećim rizikom od pojave hiponatrijemije (88). *Vortoksetin* također povećava rizik od nastanka hiponatrijemije. Kod *reboksetina* postoji opasnost od hipokalijemije i hipokalcijemije pogotovo u kombinaciji s diureticima Henleove petlje te tiazidnim diureticima. Jedna od opasnijih nuspojava *trazodona* je hiponatrijemija. Pacijenti koji imaju najveći rizik od hiponatrijemije su stariji pacijenti pogotovo oni koji koriste diuretike. *Trazodon* se ne smije propisivati pacijentima sa hipokalijemijom i hipomagnezijemijom jer može pogoršati stanje.

Seksualna disfunkcija

Iako se smatra drugačije, seksualna aktivnost ostaje jedan od važnih dijelova života starijih osoba. Iako depresija uzrokuje smanjenje seksualnu aktivnost starijih osoba pokazano je da i neki antidepresivi tome mogu pridonijeti. Primjerice, pacijenti koju uzimaju SSRI, posebice, *escitalopram* i *paroksetin* te *venlafaksin* imaju najveći postotak seksualne disfunkcije što se objašnjava stimulacijom 5-HT₂ i 5HT₃ receptora radi povećane količine serotonina. TCA su također povezani sa smanjenjem seksualne funkcije. *Bupropion*, *mirtazapin* i *agomelatin* su povezani sa manje slučajeva seksualne disfunkcije stoga mogu biti korisna alternativa (89).

Rizik od osteoporoze i padova

Neke su studije pokazale da je uporaba SSRI povezana s rizikom od osteoporotskih prijeloma. Taj je rizik najvjerojatnije povezan s inhibicijom ponovne pohrane serotonina u osteoblastima, osteoklastima i osteocitima. Pokazano je također da on veći kod SSRI u usporedbi s TCA i ostalim antidepresivima (90, 91). Također prema meta analizi 28 opservacijskih studija donesen je zaključak da SSRI i TCA nose visoki rizik od padova te da je taj rizik neznatno veći pri uporabi SSRI (92). *Nefazodon* je antidepresiv koji se često, u supterapijskim dozama, propisuje kao lijek protiv nesanice. Sa svojim sedativnim djelovanjem može povećati rizik od padova i prijeloma kod starijih osoba.

Tablica 7. Antidepresivi, doziranje kod starije populacije te učestale nuspojave. [preuzeto iz (93)]

LUEK	Preporučena gerijatrijska početna dnevna doza (mg)	uobičajena dnevna doza (mg)	Najčešće nuspojave po skupinama lijekova (svaki se lijek u skupini može razlikovati po jačini nuspojave)
<i>inhibitori ponovne pohrane serotonin (SSRI)</i>			<i>seksualna disfunkcija, GI-problemi, povećanje tjelesne težine</i>
FLUOKSETIN	5-10	5-40	
SERTRALIN	12-5-25	12.5-150	
PAROKSETIN	5-10	5-40	
CITALOPRAM	10-20	10-20	
ESCITALOPRAM	5-10	5-20	
FLUVOKSAMIN	25-50	25-200	
<i>inhibitori ponovne pohrane serotoninina i noradrenalina (SNRI)</i>			<i>blagi antikolinergički učinci, GI-problemi omamljenost, aritmije</i>
VENLAFKIN	12.5-37.5	50-225	
DULOKSETIN	40	40-60	
<i>Triciklički antidepresivi (TCA)</i>			<i>Smatraju se neprikladnima za primjenu kod starijih ljudi Koriste se samo kod OKP poremećaja kod starijih ljudi Seksualna disfunkcija, porast težine, antikolinergički učinci, GI-poremećaji omamljenost, ortostatska hipotenzija</i>
DOKSEPIN	10-25	25-75	
KLOMIPRAMIN	10-25	50-150	
IMIPRAMIN	10-25	50-150	
MAPROTILIN	25	50-75	
NORTRIPTILIN	10-25	oko 75	
PROTRIPTILIN	5-10	15-20	
AMITRIPTILIN	10-25	25-150	
DEZIPRAMIN	10-25	75-150	
<i>inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (NDRI)</i>			<i>Nije utvrđena maksimalna gerijatrijska doza. Moguće aritmije, GI-problemi visoki rizik od epileptičkih napadaja u dozama iznad 450 mg</i>
BUPROPION	75-100	75-300	
<i>serotoninski antagonisti i inhibitori ponovne pohrane serotoninina (SAR)</i>			<i>Blagi antikolinergički učinci, aritmije, omamljenost, ortostatska hipotenzija, GI-problemi, porast tjelesne težine, jaka hepatotoksičnost</i>
NEFAZODON	100	200-400	
TRAZODON	25	75-150	
<i>Noraadrenergički i specifični serotonergički antidepresiv (NASSA)</i>			<i>Blagi antikolinergički učinci, aritmije, omamljenost, ortostatska hipotenzija, porast tjelesne težine</i>
MIRTAZAPIN	7.5	15-30	

GI- gastrointestinalni, OKP- opsesivni kompulzivni poremećaj,

4.2.2. Interakcije antidepresiva

Interakcije antidepresiva s drugim lijekovima mogu biti farmakokinetičke i farmakodinamičke. Najviše farmakokinetičkih interakcija se zbiva na razini metabolizma ili preko CYP enzima ili rjeđe preko sistema glukuronidacije (Tablica 9.). To će ovisi o vrsti antidepresiva i njegovom metaboličkom putu. Također, klinička važnost takve interakcije biti će ovisna o dozi primijenjenih lijekova, njihovoj terapijskoj širini, genetskom polimorfizmu enzima koji ih metabolizira i o prisutnosti eventualnih aktivnih metabolita. Primjerice TCA imaju veliki potencijal nastanka klinički važnih farmakokinetičkih interakcija jer se metaboliziraju putem CYP enzima koji mogu biti inhibirani i inducirani te imaju usku terapijsku širinu. SSRI se

također predominantno metaboliziraju CYP sustavom, no zbog svoje su velike terapijske širine manje podložni klinički značajnim interakcijama uzrokovanih indukcijom ili inhibicijom CYP enzima od strane drugog supstrata, osim *fluoksetina* koji zbog svog dugog poluvremena eliminacije ima tendenciju nakupljanja u organizmu. SSRI s druge strane imaju svojstvo jakih inhibitora CYP enzima stoga imaju brojne klinički značajne interakcije s lijekovima koji se metaboliziraju tim sustavom. Pritom svaki od njih ima različit afinitet za određene CYP enzime (Tablica 8).

Tablica 8. Inhibicija citokrom P450 enzima inhibitorima ponovne pohrane serotonina [preuzeto iz (5)]

Lijek	Citokrom P450				
	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4
CITALOPRAM	0	0	0	+	0
FLUOKSETIN	+	++	+ do ++	+++	+ do ++
FLUVOKSAMIN	+++	++	+++	+	++
PAROKSETIN	+	+	+	+++	+
SERTRALIN	+	+	+	+ do ++	+

0= minimalna ili nikakva inhibicija, += blaga inhibicija,
 ++= umjerena inhibicija, +++= vrlo jaka inhibicija

Teoretski bi i kompeticija za vezanje za proteine plazme mogla biti uzrokom mogućih neželjenih farmakokinetičkih djelovanja obzirom da su brojni antidepresivi uključujući TCA, *fluoksetin*, *paroksetin*, *sertralin*, *duloksetin*, *vilazodon* i *vortioksetin* visoko vezani za proteine plazme (> 90%). Međutim u praksi su interakcije na toj razini klinički značajne samo onda kada su pridruženi neki drugi rizični faktori zbog činjenice da se slobodna frakcija lijeka vrlo brzo odstranjuje iz plazme. Farmakokinetičke interakcije antidepresiva se odvijaju i na razini transportnih proteina, posebice najčešće korištenog P-glikoproteina. P-glikoprotein je prijenosnik za mnoge lijekove koji se najviše može naći u crijevima, mozgu, jetri i bubrezima. Transportira brojne lijekove te im može omogućiti prijelaz krvno-moždane barijere. Jednako kao i CYP enzimi, i P-gp može biti induciran ili inhibiran lijekovima što može rezultirati promijenjenom razinom koncentracije aktivnog metabolita u tjelesnim tkivima i tekućinama. Neke studije su pokazale da SSRI, posebice *paroksetin* i *sertralin* mogu inhibirati, a *venlafaksin* inducirati P-gp. P-gp kao supstrate ima mnoge lijekove s uskom terapijskom širinom (*digoksin*, *ciklosporin* i kemoterapeutike), mnogi od njih su široko upotrebljavani kod starijih osoba, te njihova uporaba s navedenim antidepresivima može rezultirati klinički značajnim interakcijama. Farmakodinamičke interakcije se zbivaju na razini receptora, enzima, ionskog kanala ili drugog nosača na koji se veže antidepresiv te lijek s kojim može stupiti u interakciju

te može producirati aditivni, sinergistički ili antagonistički učinak. Potencijal tih interakcija, tj. hoće li one biti klinički značajne ovisi o mehanizmu djelovanja uključenih lijekova te mjestu djelovanja. Načelno, stariji antidepresivi poput TCA i MAOI imaju širi raspon mjesta djelovanja te su podložniji većem broju farmakodinamičkih interakcija u odnosu na novije antidepresive koji imaju specifičnije djelovanje. Među novijim antidepresivima treba istaknuti *bupropion* koji ima potencijal farmakodinamičkih interakcija sa dopaminskim agonistima kao što je *levodopa* (5).

Tablica 9. Interakcije antidepresiva na razini CYP enzima [preuzeto iz (94)].

Antidepresiv	glavni CYP metabolizam	Interakcije	Intervencija
LEVOMILNACIPRAM	3A4	inhibitori: •ketokonazol induktori: •karbamazepin	smanjiti dozu na max. 80 mg dnevno i pratiti nuspojave pratiti nuspojave
VORTIOKSETIN	2D6	inhibitori: •ketokonazol •flukonazol •bupropion induktori: •rifampicin •karbamazepin •fenitoin •barbiturati	smanjiti dozu za pola i pratiti nuspojave (GI-nuspojave, vrtoglavica) pratiti stanje pacijenta
VILAZODON	3A4	inhibitori: •ketokonazol •eritromicin induktori: •karbamazepin	smanjiti dozu na max. 20 mg dnevno i pratiti stanje pacijenta povećati dozu na max. 80 mg dnevno i pratiti stanje pacijenta
VENLAFAKSIN	2D6	inhibitori: •bupropion	smanjiti doziranje venlafaksina i pratiti pojavu nuspojave
DULOKSETIN	2D6 i 3A4	inhibitori: •bupropion •paroksetin •fluvoksamin	pratiti nuspojave, izbjegavati dugotrajnu uporabu paroksetina ili fluvoksamina sa duloksetinom
MIRTAZAPIN	2B6	inhibitori: •fluvoksamin induktori: •karbamazepin •fenitoin	pratiti nuspojave, moguće potrebno smanjnje doze mirtazapina moguće potrebno povećanje doze, pratiti stanje pacijenta
BUPROPION		induktori: •karbamazepin •fenitoin •rifampicin •fenobarbiton	pratiti stanje pacijenta

Interakcije s benzodiazepinima i ostalim depresorima CNS

Kako je depresija često povezana s anksioznošću i nesanicom, u terapiju se često uvodi anksiolitik – benzodiazepin. TCA ne pokazuju klinički značajne reakcije u kombinaciji s benzodiazepinima, međutim mogu kod starijih slabih ljudi uzrokovati usporenje psihomotornih performansi. Također mogu potencirati sedativni učinak alkohola i ostalih depresora CNS-a kao što su barbiturati, antihistaminici i antipsihotici, pri čemu dolazi do narušavanja psihomotornih i kognitivnih funkcija. TCA u kombinaciji s velikim količinama alkohola može uzrokovati i po

život opasnu respiratornu depresiju. SSRI ne pokazuju klinički značajne interakcije s benzodiazepinima iako teoretski utjecajem na inhibiciju CYP enzima mogu ući u interakciju s benzodiazepinima. Vjerojatno je objašnjenje velika terapijska širina benzodiazepina. *Nefazodon* povećava plazmatske koncentracije triazolobenzodiazepina kao što su *alprazolam* i *triazolam* od 100-300 % inhibirajući enzim CYP3A4 pritom izazivajući hipersedaciju. Stoga je ova kombinacija kontraindicirana za uporabu pogotovo kod starijih jer se taj obim farmakokinetike povećava sa starenjem. *Mirtazapin* pokazuje aditivni efekt sedacije te oštećenja motornih funkcija primijenjen zajedno sa benzodiazepinima ili alkoholom (5).

Interakcije sa antipsihoticima

Osim farmakodinamske interakcije (potenciranje sedativnog učinka) mnogi antipsihotici, posebice fenotiazinske skupine kompetitivno inhibiraju CYP2D6 enzim te metabolizam TCA. To može dovesti i do 100% povećanja koncentracije aktivnog oblika TCA u krvi te dovesti do toksičnih reakcija. Posebice je opasna kombinacija TCA i *tioridazina* koja bi se zbog kardiotoksičnosti trebala izbjegavati u starijih pacijenta (95). SSRI se često kombiniraju s antipsihoticima, posebno bi bili korisni u liječenju negativnih simptoma shizofrenije. Iako nemaju farmakodinamičke interakcije, jaka inhibicija CYP2D6 *fluoksetinom* i *paroksetinom* može rezultirati značajnim povećanjem plazmatskih koncentracija *haloperidola*, *flufenazina* i *perfenazina* što dovodi do ekstrapiramidnih simptoma te oštećenja psihomotorne funkcije. Iako postoji mogućnost da *fluvoksamin* i *sertralin* također ulaze u ovu interakciju, klinička značajnost je slabija. SSRI mogu utjecati na eliminaciju *klozapina* inhibirajući njegov metabolizam putem inhibicije CYP1A2 enzima, te tako *fluoksetin* može povećati koncentraciju *klozapina* u krvi 2 puta, a *fluvoksamin* čak i 5-10 puta (96). Isti učinak je klinički manje značajan sa *sertralinom* ili *paroksetinom*. Obzirom da se nove generacije antipsihotika također metaboliziraju CYP enzimima, ulaze u farmakokinetičke interakcije primijenjeni sa antidepresivima. Tako je pokazano da *fluoksetin*, *paroksetin*, *fluvoksamin* i više doze *sertralina* značajno povisuju koncentraciju *klozapina*, *risperidona*, *aripiprazola* i *iloperidona* što bi moglo utjecati na pojavu neželjenih učinaka antipsihotika (97). Istodobna uporaba fenotiazinskih antipsihotika i *bupropiona* bi trebala biti izbjegnuta obzirom da fenotiazini (isto kao i TCA) snižavaju prag epileptičkih napadaja, a *bupropion* ima kao nuspojavu mogućnost pojave napadaja.

Interakcije s antikolinergicima

Uporaba TCA u kombinaciji s antimuskarinskim lijekovima kao što su fenotiazini i antiparkinsonici aditivnim učinkom dovodi do povećanja perifernih i centralnih antikolinergičkih učinaka. Ti učinci uključuju suhoću usta, konstipaciju, zamućenje vida i oštećenje pamćenja. Kod starijih ljudi često se javljaju i stanja konfuzije, urinarna retencija, ileus te stanje akutnog

glaukoma. *Paroksetin* i *reboksetin* također mogu stupiti u interakciju s antikolinergicima uzrokujući periferne simptome (5).

Interakcije s antikonvulzivima

Antikonvulzivi kao što su *fenitoin*, *fenobarbiton* i *karbamazepin* su jaki induktori jetrenih CYP enzima. Indukcijom primarno CYP3A4 enzima utječu na povećanu demetilaciju TCA što za posljedicu ima smanjenje plazmatske koncentracije aktivnog oblika. Da bi se održala terapijska razina TCA u krvi potrebno je povećati dozu u prisustvu antikonvulziva. Također je bitno napomenuti navedenu interakciju između *karbamazepina* i TCA obzirom da se *karbamazepin* često koristi kao stabilizator raspoloženja pa se kao takav može kombinirati s TCA. Kombinacija SSRI i antikonvulziva zbog različitog učinka na CYP enzime daje konfliktne rezultate istraživanja interakcija. Prema jednom istraživanju *karbamazepin* smanjuje koncentracije aktivnih oblika u plazmi SSRI, *mirtazapina* i *bupropiona* za 25% (98). Svakako potreban je oprez i mjerenje plazmatske koncentracije *karbamazepina* pri istodobnoj uporabi s TCA i SSRI.

Interakcije s antiaritmikima

Antiaritmik *kinidin* se ne bi trebao primjenjivati u kombinaciji s TCA zbog mogućeg kardiotoksičnog aditivnog učinka radi stabilizacije stanične membrane. Također *kinidin* je i inhibitor CYP2D6 enzima što može dovesti do povećanja koncentracije TCA u krvi. TCA, SSRI (osim sertralina), SNRI i *trazodon* u kombinaciji s većinom antiaritmika pokazuju proaritmogeni učinak ili povećavaju koncentraciju antiaritmika u krvi stoga se ne bi trebali upotrebljavati u stanjima aritmije (5).

Interakcije s antihipertenzivima

TCA mogu smanjiti učinak centralno djelujućih antihipertenziva kao što su *klonidin* i *metildopa*, najvjerojatnije blokiranjem α_2 adrenoreceptora. Blokatori kalcijevih kanala *verapamil* i *diltiazem* su supstrati CYP3A4 enzima te se pokazalo da mogu povećati bioraspoloživost imipramina. *Fluoksetin* može ući u klinički značajne interakcije s blokatorima kalcijevih kanala *verapamilom*, *diltiazemom* i *nifedipinom* inhibicijom CYP3A4 enzima te posljedičnim povećanjem plazmatskih koncentracija blokatora kalcijevih kanala. Interakcija može u početku biti vidljiva stvaranjem perifernih edema te je potrebno pri prvim znakovima interakcije smanjiti dozu blokatora kalcijevih kanala. SSRI i *duloksetin* imaju potencijal klinički značajne interakcije s beta blokatorom *propranololom* i *metoprolom* inhibicijom CYP2D6 izoenzima, pri čemu može doći do povećanja plazmatske koncentracije *propranolola* i *metoprolola* te posljedične bradikardije, smanjenja dijastoličkog tlaka pa čak i kardio bloka (99). *Trazodon* može ući u interakciju s *digoksinom* pri čemu može povećati koncentraciju *digoksina* te se ne bi trebao

istodobno upotrebljavati s tim lijekom. SSRI, SNRI i TCA u kombinaciji sa diureticima, pogotovo diureticima henleove petlje i tiazidnim diureticima mogu dovesti do opasne hiponatrijemije. *Reboksetin* u kombinaciji s diureticima Henleove petlje te tiazidnim diureticima može dovesti do hipokalijemije i hipokalcijemije.

Interakcije s oralnim antikoagulantima i NSAID

SSRI, u prvom redu *fluoksetin*, *fluvoksamin* i *paroksetin*, povećavaju plazmatsku koncentraciju *varfarina* inhibicijom CYP2C19 te mogu produljiti protrombinsko vrijeme. *Citalopram* i *sertralina* imaju mali potencijal interakcija s varfarinom. SSRI primijenjeni u kombinaciji s NSAID ili *acetilsalicilnom kiselinom* koji također imaju antitrombotsko djelovanje mogu uzrokovati krvarenje u gastrointestinalnom traktu. Pokazano je da uzimanje SSRI istodobno sa NSAID višestruko povećava rizik od krvarenja (100). Uzimanje *vortioksetina*, *vilazodona* i *trazodona* zajedno sa NSAID i *acetilsalicilnom kiselinom* može rezultirati povećanjem rizika od krvarenja u GI traktu.

Interakcija s antimigrenicima (Triptanima)

Lijekovi koji pojačavaju sertonergičku transmisiju te uzrokuju nakupljanje serotonina u sinaptičkim pukotinama ulaze u interakciju s triptanima koji svojim vezanjem za serotoninske 5HT1 receptore uzrokuju pojačanje serotoninskog učinka. Takva interakcija je poznata pod nazivom serotoninski sindrom i može biti po život opasno stanje. U takvu interakciju s triptanima ulaze MAOI, SSRI i SNRI. SSRI još dodatno farmakokinetičkom interakcijom sa triptanima, pri čemu inhibicijom CYP2D6, 2C19, 1A2 i 3A4, enzima kojima se metaboliziraju i triptani, mogu dovesti do povećanja plazmatske koncentracije aktivnog oblika triptana. Svakako kod administracije ovih lijekova sa triptanima treba odvagati prednosti suzbijanja migrene od štetne moguće pojave serotoninskog sindroma (5).

Interakcije s ostalim antidepressivima

Interakcija MAOI i TCA je već odavno poznata. Istodobna uporaba može izazvati hipertenziju, hiperpireksiju, konvulzije pa čak i komu, povećanjem bioloških amina u sinaptičkoj pukotini. SSRI i SNRI također ulaze u interakciju s MAOI u vidu mogućeg nastanka serotoninskog sindroma. Iako novija generacija MAOI – *moklobemid* pokazuje manji afinitet za takve interakcije, ipak su opisani slučajevi nastanka po život opasnog stanja pri istodobnoj primjeni s *citalopramom* i *klomipraminom* (101). Ukoliko se preporuča uzimanje antidepressiva nakon uzimanja ireverzibilnog MAOI, treba proći bar 2 tjedna od zadnjeg uzimanja MAOI da bi se započelo s primjenom drugog antidepressiva. Zato treba voditi računa pri primjeni *fluoksetina* koji radi aktivnog metabolita ima jako dugo djelovanje 24-96 sati. Prestankom njegove primjene u krvi se zadržava jako dugo i treba čekati bar 2 tjedna nakon prestanka uzimanja da bi se započelo s

primjenom nekih drugih antidepresiva primjerice MAOI ili TCA. SSRI ulaze u klinički značajnu interakciju s TCA pri čemu *fluoksetin* i *paroksetin*, u prvom redu, jakim inhibicijom CYP2D6 enzima sprječavaju demetilaciju TCA te može doći 100-300% povećanja plazmatskih koncentracija TCA te toksičnog učinka (5,102). Također *fluvoksamin* učinkom preko ostalih CYP enzima može do 4 puta povećati plazmatske koncentracije *amitriptilina*, *imipramina* i *klomipramina* (5). *Sertralin* također ulazi u ovu interakciju no puno je manja i nije toliko klinički značajna, međutim zbog genetskog polimorfizma raznih enzima ipak je potreban oprez pri primjeni *sertralina* s TCA pogotovo kod starijih i već slabih osoba. Jedna od klinički važnih farmakodinamičkih interakcija u koju ulazi istodobna primjena antidepresiva je serotoniniski sindrom. Serotoniniski sindrom se može pojaviti istodobnom primjenom SSRI, MAOI, TCA, *venlafaksina*, *mirtazapina*, *vilazodona* te *triptofana*. Također *bupropion* je inhibitor enzima CYP2D6, te treba paziti kod istodobne primjene sa SNRI, SSRI i TCA koji se metaboliziraju tim enzimom (5).

Interakcije s ostalim lijekovima i manje klinički značajne interakcije

Azolni antifungici (*ketokonazol*, *flukonazol* i *itrakonazol*) su jaki inhibitori CYP3A4, stoga smanjenjem demetilacije TCA mogu uzrokovati njihovu toksičnost, što je pokazano na primjeru *imipramina* (5).

Potreban je i oprez pri istodobnoj primjeni SSRI s lijekovima uske terapijske širine kao što su *digoksin*, *teofilin*, *astemizol*, *terfenadin* i *cisaprid* pri čemu zbog povećanja plazmatskih koncentracija ovih lijekova može doći do toksičnosti (5).

Nefazodon je također jaki inhibitor CYP3A4 te kao i kod SSRI ne bi trebao biti primijenjen sa *astemizolom*, *terfenadinom* i *cisapridom* (97).

Bupropion u kombinaciji sa dopaminergičkim antiparkinsonicima (*levodopom*) može ući u farmakodinamičku interakciju pri čemu se potencira dopaminski učinak. Pritom može doći do uznemirenosti, konfuzije, halucinacija, mučnine i povraćanja (97).

Treba istaknuti i moguću hipertenzivnu krizu uzrokovanu interakcijom MAOI i TCA u kombinaciji s nazalnim dekonjestivima primjerice oralno uzetim *presudoefedrinom* ili ostalim simpatomimeticima (5).

Paroksetin, *fluoksetin* i *bupropion* kao jaki inhibitori CYP2D6 enzima mogu smanjiti metabolizam *tamoksifena* te njegovu pretvorbu u aktivni oblik, stoga bi žene liječene *tamoksifenom* trebale izbjegavati istodobnu uporabu s ovim SSRI, dok je ta interakcija s drugim SSRI manje značajna (103).

Citalopram i *escitalopram* mogu ući u interakciju s *omeprazolom* pri čemu dolazi do inhibicije metabolizma tih antidepresiva te posljedičnog povećanja koncentracije u krvi, što se može spriječiti smanjenjem koncentracije antidepresiva (5).

Starije varijante MAOI, ireverzibilni MAOI ulaze u interakciju s hranom bogatom tiraminom pri čemu nastaju neugodne reakcije hipertenzivne krize: glavobolje, ukočenost vrata, znojenje, mučnina i povraćanje, visoki krvni tlak, aritmije pa čak koma i smrt (5).

4.3. INTERAKCIJA ANTIDEPRESIVA I OPIOIDNIH ANALGETIKA I SEROTONINSKI SINDROM

Procjena je da se oko 65% pacijenta sa depresijom žali na neku vrstu boli, također jasno je da jaka bol nosi sa sobom veću incidenciju depresivnih poremećaja čak do pet puta veću nego kod stanja bez boli (104). Stoga ne čudi da je kombinacija antidepresiva i opijatnih analgetika česta kombinacija pogotovo kod starijih ljudi. Ipak ta kombinacija nije bezazlena te sa sobom nosi rizike od farmakodinamičkih i farmakokinetičkih klinički značajnih interakcija. Serotoninski sindrom je jedna od opasnijih farmakodinamičkih interakcija koja se javlja istodobnom primjenom antidepresiva i opioidnih analgetika. Interesantno je da je prvi slučaj pojave serotoninskog sindroma opisan u stručnoj literaturi nastao kombinacijom MAOI i opioida *petidina* (105).

4.3.1. Serotoninski sindrom

U pozadini patofiziološkog mehanizma nastanka serotoninskog sindroma nalazi se aktivacija serotoninskih 5HT_{2A} receptora i sveukupno snažno pojačanje serotonergičke transmisije. To rezultira perifernim i centralnim simptomima serotoninske hiperstimulacije. Neuromuskularni simptomi uključuju: klonulost mišića, hiperrefleksivnost, drhtanje, nekoordinaciju pokreta i mišićnu rigidnost. Kognitivni i simptomi poremećaja ponašanja uključuju: konfuziju, hipomaniju, uznemirenost, dezorijentaciju, letargiju pa čak i stanje kome. Autonomni simptomi uključuju: dijareju, visoku temperaturu, tahikardiju, mučninu, povraćanje, hipertermiju, proširene zjenice i dijaporezu. Postoje brojni kriteriji prema kojima se određuje pojava stanja serotoninskog sindroma. Ti kriteriji uključuju Sternbachove kriterije, Randomski kriterije te HTSC kriterije (106). Svakako je pokazano da ni jedni kriteriji nisu superiorniji prema drugima te da je izrazito teško postaviti vrlo sigurne kriterije prema kojima se može točno definirati postojanje serotoninskog sindroma. To djelomično leži u činjenici da serotoninski sindrom može varirati u jačini od blagih preko srednje jakih do jakih simptoma serotoninske toksičnosti. Pritom simptome jake serotoninske toksičnosti nazivamo serotoninska kriza. Svakako je uz dijagnostiku seroto-

ninskog sindroma važna i procjena jačine, obzirom da liječenje te oporavak ovisi o tome. Serotoninski sindrom može početi vrlo brzo ili čak tjednima nakon uzimanja lijekova koji ga uzrokuju, ono što je važno jest da neće proći bez intervencije. Nakon uklanjanja lijekova koji ga uzrokuju iz terapije važno je suportivno liječenje u vidu snižavanja tjelesne temperature, smirivanje pacijenta najčešće benzodiazepinima te primjene lijekova koji suprimiraju serotoninski sustav kao što je ciproheptadin. Lijekovima inducirani serotoninski sindrom može nastati inhibicijom ponovne pohrane serotonina ili inhibicijom metabolizma serotonina, povećanjem sinteze i presinaptičkog otpuštanja serotonina i aktivacijom serotoninskih receptora. Serotoninski sindrom nastao inhibicijom ponovne pohrane serotonina može nastati uzimanjem SSRI, SNRI, TCA, *bupropiona* i opioida (*tramadol*, *dekstrometorfan*, *petidin* i *fentanil*) te njihovom kombinacijom. Inhibicijom serotoninskog mehanizma djeluju MAOI i triptani pri čemu se njihovim korištenjem ili kombinacijom javljaju slučajevi serotoninske toksičnosti jači po simptomima te mogu čak dovesti i do smrtnih slučajeva (107,108). Najteži slučajevi serotoninskog sindroma opisani su prilikom uzimanja MAOI sa SSRI ili SNRI (109). Pritom je postalo jasno da bilo koja kombinacija MAOI sa antidepresivima, *dekstrometofanom*, *triptanima*, *linezolidom* ili *petidinom* uvelike pojačava rizik od nastanka serotoninskog sindroma. Serotoninski sindrom još može nastati uporabom ili kombinacijom lijekova koji potiču otpuštanje serotonina kao što su *dihidroergotamin*, triptani, opiodi (*petidin* i *fentanil*), antidepresivi *mirtazapin* i *trazodon*, *bupiron* i *litij*. Važno je napomenuti da osim kombinacijom serotonergičkih lijekova, serotoninski sindrom može nastati i pri uzimanju samo jednog lijeka sa serotonergičkim sposobnostima, međutim serotoninski sindrom se u tom slučaju najčešće javlja pri uzimanju jako visokih doza tog lijeka ili prilikom predoziranja. Farmakokinetičke interakcije lijekova također dovode do nastanka serotoninskog sindroma (110). U ovu skupinu reakcija je potrebno istaknuti istodobnu primjenu antidepresiva i opioidnih analgetika. SSRI mogu inhibirati metabolizam lijekova koji imaju serotonergičko djelovanje inhibicijom CYP enzima u jetri (kao što su CYP3A4 i CYP2D6) što dovodi do nakupljanja takvih lijekova u organizmu i porasta razine serotonina. Također što je doza SSRI veća, jača je blokada metabolizma serotonergičkih lijekova te traje duže. Interesantno je da u 15% svih predoziranja SSRI antidepresivima dolazi do pojave serotoninske toksičnosti (106,111). U slučaju uzimanja triptana zajedno s SSRI postoji generalni stav da iako postoji mogućnost nastanka serotoninskog sindroma mali je rizik te se mogu zajedno upotrebljavati (112). Pokazano je da su opiodi kao što su *fentanil*, *tramadol*, *dekstrometorfan* i *propoksifen*, slabi inhibitori ponovne pohrane serotonina, upleteni u mnoge slučajeve prijavljenih serotoninskih toksičnosti (113). *Morfin* i analozi koji nemaju svojstva ponovne pohrane serotonina ne pokazuju puno slučajeva pojave serotoninskog sindroma. *Tapentadol* u

kombinaciji sa SNRI *venlafaksinom* također može izazvati serotoninski sindrom iako nije povezan sa mnogo slučajeva serotoninskog sindroma u uporabi sa antidepresivima (114). Kod *petidina* situacija je mnogo ozbiljnija. Poznati su brojni, pogotovo teški slučajevi pojave serotoninskog sindroma pri istodobnoj uporabi *petidina* i MAOI, štoviše pojavila se bojazan da uporaba *petidina* u bolnicama u kombinaciji sa serotonergičkim lijekovima dovodi u opasnost veliki broj pacijenta (115). Pritom treba posebno obratiti pozornost na primjenu dugodjelujućih SSRI sa *petidinom*. Opisani su slučajevi u kojih oksikodon u kombinaciji sa SSRI *sertralinom* te *fluvoksaminom* pokazuje simptome serotoninske toksičnosti kod osoba starije životne dobi (116). *Fentanil* u obliku flastera, pogotovo ukoliko se poveća doza te brzina zamjene flastera, može u kombinaciji sa *mirtazapinom* te SSRI pogotovo *citalopramom*, SNRI i *bupropionom* dovesti do pojave serotoninskog sindroma (117, 118). Također, *fentanil* i *tramadol* su obilježeni kao opiodi uz čiju se uporabu najčešće veže serotoninski sindrom. Postoji pretpostavka da od opiodidnih analgetika *tramadol* u kombinaciji sa potentnim CYP2D6 inhibitorom antidepresivom - *paroksetinom* najčešće u kombinaciji ovih skupina lijekova uzrokuje serotoninski sindrom (119). Postoje prijavljeni slučajevi serotoninskog sindroma i pri uporabi *tramadola* i SNRI, *bupropiona*, *mirtazapina*, *vilazodona* i *trazodona* (120, 121). *Tramadol* u kombinaciji sa antidepresivima često uzrokuje serotoninski sindrom u starijih pacijenata. Više od polovice slučajeva serotoninskog sindroma povezanih s primjenom *tramadola* uključuje pacijente starije od 65 godina (122). Visoke doze *tramadola* u kombinaciji sa SSRI ili SNRI povećavaju broj slučajeva serotoninskog sindroma. *Dekstrometorfan* također u povećanim dozama u kombinaciji sa SSRI može izazvati serotoninski sindrom. Ipak kako se *dekstrometorfan* koristi u manjim dozama u preparatima za prehladu i protiv kašlja, do tih interakcija rijetko dolazi baš zbog manjih doza *dekstrometorfana*.

5.3.2. Ostale interakcije

Oksikodon se metabolizira CYP2D6 izoenzimom u aktivni metabolit te CYP3A4 izoenzimom u neaktivni metabolit te bi teoretski jaki inhibitori CYP2D6 kao što je primjerice *paroksetin* u prisutnosti jakih inhibitora CYP3A4 mogli utjecati na učinak *oksikodona* te povećati mogućnost njegovih nuspojava. Međutim treba pričekati više studija da bi se mogao dovesti zaključak postoji li ovakva klinički važna interakcija kako u prisustvu *paroksetina* tako i u prisustvu drugih CYP2D6 inhibitora kao što su *bupropion* i *fluoksetin* (123, 124). Slična interakcija je moguća između *hidrokodona* i *kodeina* koji se metaboliziraju CYP2D6 enzimom u aktivni oblik *hidromorfon* i *morfin*. No zbog manjka kliničkih studija na tom polju i nemogućnosti određivanja

kliničkih implikacija takve interakcije ne savjetuje se primjena *hidrokodona* i *kodeina* sa inhibitorima CYP2D6. *Tramadol* se također metabolizira CYP2D6 enzimom u aktivne oblike te CYP3A4 enzimom u neaktivni oblik. Postoje međutim studije koje povezuju uporabu *paroksetina* u kombinaciji s *tramadolom* pri čemu se aktivnost *tramadola* smanjila. Pri povećanju koncentracije *paroksetina* smanjio se metabolizam pretvorbe tramadola u aktivne metabolite, pri čemu se koncentracija aktivnih metabolita smanjila čak za 67% te se smanjila učinkovitost lijeka (125, 126).

5. ZAKLJUČAK

U Hrvatskoj i većini europskih zemalja u porastu je udio stanovništva starije životne dobi. Starenjem dolazi do raznih fizioloških promjena u organizmu. Pri primjeni lijekova dolazi do brojnih promjena u apsorpciji, metabolizmu, distribuciji i eliminaciji lijekova pri čemu su stariji ljudi podložniji raznim nuspojavama i interakcijama koje u manjoj mjeri pogađaju mlađe pacijente. Uz sve to, ljudi starije životne dobi su podložni brojnim bolestima zbog čega je najčešća medicinska intervencija propisivanje lijekova. Propisivanjem više lijekova povećava se mogućnost od pojave brojnih nuspojava i interakcija, stoga je bitno voditi računa o pravilnom propisivanju lijekova u starijoj životnoj dobi. U starijoj životnoj dobi među najčešćim psihičkim poremećajima treba izdvojiti demenciju, depresiju i delirij uzrokovan lijekovima ili nekim drugim stanjem. Demencija je kronični progresivni sindrom čiji uzrok možemo naći u oštećenju određenih dijelova mozga (smrti neurona) zbog stanja uzrokovanih vaskularnom bolešću, raznim endokrinim i imunološkim bolestima, uzimanjem psihoaktivnih tvari te kombiniranim etiologijama. Pokazano je da brojni lijekovi koji se često koriste u starijoj populaciji, kao što su antiaritmiци i antihipertenzivi mogu pogoršati simptome demencije. Delirij je čest poremećaj koji može nastati samostalno ali i u kombinaciji sa demencijom. Pripada skupini poremećaja svijesti te promjene kognicije. Karakteristika mu je fluktuacija tijekom dana, te prestanak nakon što se otkloni uzrok. Razni lijekovi koji se koriste u starijoj životnoj dobi mogu izazvati delirij. Oni uključuju: anestetike, antikoagulanse, antihipertenzive, antiparkinsonike, antikolinergike, analgetike (i opioidne analgetike) hipnotike i sedative. Depresija je psihička bolest karakterizirana poremećajem raspoloženja, uz dugotrajnu veliku tugu i gubitak interesa za svakodnevne zadatke. Brojni lijekovi i stanja mogu uzrokovati i pogoršati simptome depresije. Iz svega je razvidno da su antidepresivi i opioidni analgetici jedni od često propisivanih lijekova u starijoj životnoj dobi. Opioidni analgetici se najčešće koriste za liječenje srednje jake do jake boli. U najčešće propisivane opioidne analgetike spadaju: *kodein, oksikodon, tramadol, tapentadol, morfin, petidin/meperidin, hidromorfon, oksimorfon, fentanil, pentazocin* i *buprenorfin*. Propisivanje u Republici Hrvatskoj je strogo regulirano. Slabiji opioidi kao što je *tramadol* se jako često propisuju i za nemaligne boli što može biti problem kod starije populacije u vidu pojave interakcija i nuspojava. Jaki opioidi se pak sa strahom propisuju i u stanjima u kojima su prijeko potrebni. Najčešći terapijski problemi koji se javljaju prilikom primjene opioidnih analgetika su njihova neželjena djelovanja i interakcije. Najčešća neželjena djelovanja koja se javljaju prilikom primjene opioidnih analgetika su: konstipacija, mučnina i povraćanje, svrbež, somnolen-

cija, sedacija, psihički i kognitivni poremećaji, respiratorna depresija, tolerancija, fizička ovisnost, psihička ovisnost, suhoća usta, urinarna retencija, imunološke nuspojave, mioklonus i hiperalgezija. Kao psihičke nuspojave primjene opioidnih analgetika najčešće se javljaju sedacija, vrtoglavica i delirij. Opioidni analgetici stupaju u brojne interakcije. Obzirom da se metaboliziraju CYP jetrenim sustavom enzima, ulaze u interakcije s induktorima CYP enzima (antiepileptici i neki antibiotici) te inhibitorima CYP enzima (neki antibiotici, antifungici i inhibitori proteaza). Ulaze u farmakodinamičku interakciju sa svim depresorima CNS-a (antihistaminicima, benzodiazepinima, barbituratima, anestheticima, antipsihoticima i drugim opioidima te alkoholom). Antikolinergici i antihipertenzivi također ulaze u interakcije s opioidnim analgeticima. Opioidni analgetici u kombinaciji sa nekim antidepresivima koji su induktori ili inhibitori CYP sustava mogu za posljedicu imati pojačanje nuspojava ili smanjenje učinka. Često propisivani antidepresivi su: *amitriptilin*, *maprotilin*, *fluoksetin*, *fluvoksamin*, *citalopram*, *escitalopram*, *sertralin*, *reboksetin*, *venlafaksin*, *desvenlafaksin*, *duloksetin*, *bupropion*, *moklobemid*, *mirtazapin*, *trazodon*, *vortioksetin*, *vilazdon*, *tianeptin* i *agomelatin*. Ove godine je FDA odobrio uporabu novog antidepresiva – *esketamina*. Česti problemi primjene antidepresiva u starijoj životnoj dobi su nepropisivanje u stanjima u kojima su potrebni, prekomjerno i propisivanje van indikacije te propisivanje neprimjerenih antidepresiva za stariju životnu dob. Problematika primjene antidepresiva u starijoj životnoj dobi uključuje i njihove nuspojave te interakcije. Najčešće nuspojave uključuju: povišen mortalitet, predoziranje (TCA), kardiovaskularne rizike, rizike od krvarenja (SSRI i SNRI), hiponatrijemiju i nepravilnu sekreciju ADH (SSRI, SNRI i TCA), seksualnu disfunkciju (SSRI) te rizik od osteoporoze i padova (SSRI i TCA). Antikolinergičke, ekstrapiramidalne i psihološke nuspojave uključuju urinarnu retenciju, makularnu degeneraciju, glaukom, poremećaje pamćenja, sedaciju, konfuziju, nesanicu, delirij i pogoršanje psihotičnih poremećaja i demencije, a najčešće se javljaju kod primjene antidepresiva sa antikolinergičkim učinkom. Rizik od pojave delirija je najveći kod bolesnika koji uz depresiju imaju i demenciju kao komorbiditet. Interakcije se pojavljuju prilikom istodobne uporabe antidepresiva sa benzodiazepinima, antikolinergicima i ostalim depresorima CNS-a u vidu pojačanja sedacije, te pojave centralnih i perifernih antimuskarinskih učinaka. Antidepresivi ulaze u interakciju s antikonvulzivima (induktorima CYP enzima), antiaritmicima, antihipertenzivima i antikoagulansima. Interakcija sa triptanima, antidepresivima te opioidnim analgeticima može dovesti do po život opasno stanje koje nazivamo serotoninским sindromom. Serotoninški sindrom može nastati uporabom samo jednog od navedenih lijekova sa serotonergičkim djelovanjem ili kombinacijom dva takva lijeka. Najteži slučajevi serotoninškog sindroma se javljaju prilikom uporabe MAOI sa SSRI ili SNRI. Od opioidnih analgetika *petidin*, *fentanil* i *tramadol*

najčešće uzrokuju serotoninski sindrom istodobnom primjenom sa SSRI, SNRI i MAOI. Od izrazite je važnosti poznavanje pravilne farmakoterapije antidepresivima i opioidnim analgeticima kod starijih osoba kako bi se izbjegle brojne nuspojave te ponekad po život opasne interakcije.

6. LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Hrvatski zdravstveni-statistički ljetopis za 2017. godinu. Available at: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2019/03/Ljetopis_2017.pdf. Accessed August 16, 2019.
2. Makar-Aušperger K. Lijekovi u starijoj dobi. U: Vrhovac B i sur. (ur.) Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008:220-2.
3. Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(1):6–14.
4. Schmucker DL. Liver function and phase I drug metabolism in the elderly: a paradox. *Drugs Aging* 2001;18:837-51.
5. Spina E, Scordo MG. Clinically Significant Drug Interactions with Antidepressants in the Elderly. *Drugs Aging*. 2002;19(4):299–320.
6. Aymanns C, Keller F, Maus S, Hartmann B, Czock D. Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney. *Clin Am Soc Nephrol* 2010;5:314-27.
7. Klarin I, Wimo A, Fastbom J. The association of inappropriate drug use with hospitalization and mortality: a population based study of the very old. *Drugs Aging* 2005;22:69-82.
8. Beers Criteria Medication List. Available at: <https://dcri.org/beers-criteria-medication-list/> . Accessed August 16, 2019.
9. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(7):861–75.
10. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2014;44(2):213–18.
11. WHO: Mental health of older adults. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-of-older-adults/>. Accessed August 16, 2019.
12. Skoog I. Psychiatric Disorders in the Elderly. *Can J Psychiatry* 2011;56(7),387–97.
13. HZJZ: Mentalni poremećaji u RH, Zagreb 2018. Available at: <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/39269/> . Accessed August 16, 2019.
14. MSD priručnik dijagnostike i terapije: demencija. Available at: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/neurologija/delirij-i-demencija/demencija> . Accessed August 16, 2019.
15. Marvanova M. Drug-induced cognitive impairment: Effect of cardiovascular agents. *Ment Health Clin*. 2016 Jun 29;6(4):201-06.
16. Svjetska zdravstvena organizacija. Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema. 2. Izdanje, deseta revizija. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
17. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(5):530–38.
18. Folnegović-Šmalc V. Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje (DSM-4). 4. izdanje. Jastrebarsko: Naklada slap; 1996.

19. Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons: predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA* 1996;275(11):852-7.
20. Francis J. Delirium in older patients. *J Am Geriatr Soc* 1992;40(8):829-38.
21. Francis J. A half-century of delirium research: time to close the gap. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:585-6 .
22. Tune LE, Bylsma FW. Benzodiazepine-induced and anticholinergic- induced delirium in the elderly. *Int Psychogeriatr* 1991;3:397-408.
23. Ravena-Springer R, Dolberg OT, Hirshmann S, Grunhaus L. Delirium in elderly patients treated with risperidone: a report of three cases. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:171-2.
24. Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Lind L, et al. The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA* 1994;272(19):1518-22.
25. Moore AR, O'Keefe ST. Drug-Induced Cognitive Impairment in the Elderly. *Drugs Aging*. 1999;15(1):15–28.
26. Gray SL, Lai KV, Larson EB. Drug-Induced Cognition Disorders in the Elderly. *Drug Saf*. 1999;21(2):101–22.
27. Rang H, Ritter J, Flower R, Henderson G, Dale M. Rang and Dale's pharmacology. Edinburgh: Elsevier, Churchill Livingstone; 2016.
28. Mimica Matanović S. Farmakokinetika i farmakodinamika analgetika. *Medicus* [Internet]. 2014;(1 Fenomen boli):31-46. Available at: <https://hrcak.srce.hr/122391>. Accessed: 03.09.2019.
29. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Kodeinfosfat Alkaloid 30 mg tablete, sažetak opisa svojstava lijeka 21.12.2016.; Available at: http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-15-02-405.pdf. Accessed August 16, 2019.
30. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Targinact 20 mg/10 mg tablete s produljenim oslobađanjem 04.02.2016.; Available at: http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-15-02-427-430-12422.pdf. Accessed August 16, 2019.
31. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Lumidol 50 mg tvrde kapsule 27.02.2018.; http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-17-02-43.pdf. Accessed August 16, 2019.
32. Singh DR, Nag K, Shetti AN, Krishnaveni N. Tapentadol hydrochloride: A novel analgesic. *Saudi J Anaesth*. 2013;7(3):322–26.
33. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sevredol 10 mg filmom obložene tablete, 24.08.2018.; http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-16-02-32-33.pdf. Accessed August 16, 2019.
34. Cherny N. I. Opioid Analgesics. *Drugs*. 1996;51(5):713–37.
35. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Durogesic 50 mikrograma/sat transdermalni flaster, 15.02.2017.; http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-16-02-137-141-13409.pdf. Accessed August 16, 2019.
36. Davis MP. Twelve Reasons for Considering Buprenorphine as a Frontline Analgesic in the Management of Pain. *J Community Support Oncol* 2012;10(6):209–19.

37. Racagni G, Popoli M. The pharmacological properties of antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol*. 2010;25(3):117–31.
38. Leonard BE. SSRI differentiation: Pharmacology and pharmacokinetics. *Hum Psychopharmacol*. 1995;10(3):149–58.
39. Hajós M, Fleishaker JC, Filipiak-Reisner JK, Brown MT, Wong EHF. The Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor Antidepressant Reboxetine: Pharmacological and Clinical Profile. *CNS Drug Reviews*. 2006;10(1):23–44.
40. Shelton RC. Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;250:145-80.
41. Stahl SM, Pradko JF, Haight BR, Modell JG, Rockett CB, Learned-Coughlin S. A Review of the Neuropharmacology of Bupropion, a Dual Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004;6(4):159–66.
42. Schwasinger-Schmidt TE, Macaluso M. Other Antidepressants. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;250:325-55.
43. Yamada M, Yasuhara H. Clinical Pharmacology of MAO Inhibitors. Safety and Future. *Adv Neurotoxicol*. 2004;25(1-2),215–21.
44. D’Agostino A, English C, Rey J. Vortioxetine (Brintellix): a new serotonergic antidepressant. *P T*. 2015;40(1):36–40.
45. Hellerstein DJ, Flaxer J. Vilazodone for the treatment of major depressive disorder: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evid*. 2015 Apr 20;10:49-62.
46. Pierz KA, Thase ME. A review of vilazodone, serotonin, and major depressive disorder. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2014;16(1):PCC.13r01554.
47. Brink C, Harvey B, Brand L. Tianeptine: A Novel Atypical Antidepressant that May Provide New Insights into the Biomolecular Basis of Depression. *Recent Pat CNS Drug Discov*. 2006;1(1):29–41.
48. Green B. Focus on agomelatine. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(4):745–49.
49. Wilkinson ST, Sanacora G. A new generation of antidepressants: an update on the pharmaceutical pipeline for novel and rapid-acting therapeutics in mood disorders based on glutamate/GABA neurotransmitter systems. *Drug Discov Today*. 2019 Feb;24(2):606-15.
50. Moore RA, McQuay HJ. Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomised trials of oral opioids. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5):R1046-51.
51. Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, Scarpi E, Raffaelli W, Tombesi P, et al. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. *J Palliat Med*. 2008;11(3):492-501.
52. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, Davis C, Fallon M, McQuay H, et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol*. 2001;19(9): 2542-54.
53. Bruera E, Franco JJ, Maltoni M, Watanabe S, Suarez-Almazor M. Changing pattern of agitated impaired mental status in patients with advanced cancer: association with cognitive monitoring, hydration, and opioid rotation. *J Pain Symptom Manage*. 1995;10(4):287-91.

54. Drexel H, Dzien A, Spiegel RW, Lang AH, Breier C, Abbrederis K, et al. Treatment of severe cancer pain by low-dose continuous subcutaneous morphine. *Pain*. 1989;36(2):169-76.
55. Fong HK, Sands LP, Leung JM. The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients: a systematic review. *Anesth Analg*. 2006;102(4):1255–66.
56. Swart LM, van der Zanden V, Spies PE, de Rooij SE, van Munster BC. The Comparative Risk of Delirium with Different Opioids: A Systematic Review. *Drugs Aging*. 2017 34(6):437–43.
57. Tsutaoka BT, Ho RY, Fung SM, Kearney TE. Comparative Toxicity of Tapentadol and Tramadol Utilizing Data Reported to the National Poison Data System. *Ann Pharmacother*. 2015;49(12),1311-16.
58. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician*. 2008 Mar;11(2):105-20.
59. Mao J, Sung B, Ji RR, Lim G. Neuronal apoptosis associated with morphine tolerance: Evidence for an opioid-induced neurotoxic mechanism. *J Neurosci*. 2002;22:7650-61.
60. Ho T, Vrabc JT, Burton AW. Hydrocodone use and sensorineural hearing loss, *Pain Physician*. 2007;10(3):467-72.
61. Labianca R, Sarzi-Puttini P, Zuccaro SM, Cherubino P, Vellucci R, Fornasari D. Adverse Effects Associated with Non-opioid and Opioid Treatment in Patients with Chronic Pain. *Clin Drug Investig*. 2012;32:53–63.
62. Smith HS, Peppin JF. Toward a systematic approach to opioid rotation. *J Pain Res*. 2014 Oct 17;7:589-608.
63. Feng XQ, Zhu LL, Zhou Q. Opioid analgesics-related pharmacokinetic drug interactions: from the perspectives of evidence based on randomized controlled trials and clinical risk management. *J Pain Res*. 2017;10:1225–39.
64. Mattila MJ. Alcohol and drug interactions. *Ann Med*. 1990;22(5):363-9.
65. Liston HL, Markowitz JS. Opioid Drug-Drug Interactions: A Review. *J Pharm Pract*. 1998;11(5):325–41.
66. Know pain educational program: Acute pain frequently asked questions. Available at: https://www.knowpaineducationalprogram.com/sites/default/files/acute_pain_frequently_asked_questions.pdf. Accessed August 16, 2019.
67. Scott K, Lawrence RM, Duggal A, Darwin C, Brooks E, Christodoulou G. Prescribing patterns for psychotic and behavioural symptoms in dementia: a national survey. *Psychiatr Bull*. 2002;26(8):288-90.
68. Álamo C, López-Muñoz F, García-García P. Treatment of depression in elderly: the challenge to success. *Int J Clin Psychiatry Ment Health*. 2014;10:77-88
69. McCue RE. Using tricyclic antidepressants in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 1992 May;8(2):323-34.
70. Volz HP, Gleiter CH. Monoamine Oxidase Inhibitors. *Drugs Aging*. 1998;13(5):341–55.
71. Schulz R, Drayer RA, Rollman BL. Depression as a risk factor for non-suicide mortality in the elderly. *Biological Psychiatry*. 2002;52(3):205–25.
72. Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, Whyte IM. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004;42(3):277-85.

73. Castro VM, Clements CC, Murphy SN, Gainer VS, Fava M, Weilburg JB, et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2013 Jan 29;346:f288.
74. Frank C. Pharmacologic treatment of depression in the elderly. *Can Fam Physician*. 2014;60(2):121–26.
75. Coupland C, Hill T, Morriss R, Moore M, Arthur A, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of cardiovascular outcomes in people aged 20 to 64: cohort study using primary care database. *BMJ*. 2016;352:i1350.
76. Taylor D. Antidepressant drugs and cardiovascular pathology: a clinical overview of effectiveness and safety. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;118(6):434–42.
77. Trifirò G, Dieleman J, Sen EF, Gambassi G, Sturkenboom MC. Risk of Ischemic Stroke Associated With Antidepressant Drug Use in Elderly Persons. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;30(3):252–58.
78. Alamo C, López-Muñoz F, García-García P, García-Ramos S. Risk-benefit analysis of antidepressant drug treatment in the elderly. *Psychogeriatrics*. 2014;14(4):261–68.
79. De Abajo FJ. Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on Platelet Function. *Drugs Aging*. 2011;28(5):345–67.
80. Clegg A, Young JB. Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age Ageing*. 2011 Jan;40(1):23-9.
81. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud RA, et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Jul;56(7):1333-41.
82. Grohmann R, Ströbel C, Rütger E, Dirschedl P, Helmchen H, Hippus H, et al. Adverse psychic reactions to psychotropic drugs: a report from the AMUP study. *Pharmacopsychiatry*. 1993;3:84-93.
83. Branconnier RJ, Cole JO. Effects of acute administration of trazadone and amitriptyline on cognition, cardiovascular function and salivation in the normal geriatric subject. *J Clin Psychopharmacol*. 1986;1(6):825-28
84. Argyropoulos SV, Wilson SJ. Sleep disturbances in depression and the effects of antidepressants. *Int Rev Psychiatry*. 2005;17(4):237–45.
85. Lee CW, Lin CL, Sung FC, Liang JA, Kao CH. Antidepressant treatment and risk of dementia: a population-based, retrospective case-control study. *J Clin Psychiatry*. 2016 Jan;77(1):117-22.
86. Lee CW, Lin CL, Lin PY, Thielke S, Su KP, Kao CH. Antidepressants and risk of dementia in migraine patients: A population-based case-control study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017;77:83–9.
87. Mannesse CK, Jansen PA, Van Marum RJ, Sival RC, Kok RM, Haffmans PM, et al. Characteristics, prevalence, risk factors, and underlying mechanism of hyponatremia in elderly patients treated with antidepressants: A cross-sectional study. *Maturitas*. 2013;76(4):357–63.
88. Movig KL, Leufkens HG, Lenderink AW, van den Akker VG, Hodiamont PP, Goldschmidt HM, et al. Association between antidepressant drug use and hyponatraemia: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2002 Apr;53(4):363-9.

89. Reichenpfader U, Gartlehner G, Morgan LC, Greenblatt A, Nussbaumer B, Hansen RA, et al. Sexual dysfunction associated with second-generation antidepressants in patients with major depressive disorder: results from a systematic review with network meta analysis. *Drug Saf.* 2014;37(1):19-31.
90. Cizza G, Primma S, Coyle M, Gourgiotis L, Csako G. Depression and osteoporosis: a research synthesis with meta-analysis. *Horm Metab Res.* 2010;42(7):467–82.
91. Verdel BM, Souverein PC, Egberts TC, van Staa TP, Leufkens HG, de Vries F. Use of antidepressant drugs and risk of osteoporotic and non-osteoporotic fractures. *Bone.* 2010;47(3):604–9.
92. Hartikainen S, Lonroos E, Louhivuori K. Medication as a risk factor for falls: critical systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62(10):1172-81.
93. Buffum MD, Buffum JC. Treating depression in the elderly: An update on antidepressants. *Geriatr Nurs.* 2005;26(3):138–142.
94. Hoffelt C, Gross T. A review of significant pharmacokinetic drug interactions with antidepressants and their management. *Ment Health Clin* 2016;6(1):35-41
95. Daniel WA, Syrek M, Haduch A, Wójcikowski J. Pharmacokinetics and metabolism of thioridazine during co-administration of tricyclic antidepressants. *Br J Pharmacol.* 2000 Sep;131(2):287-95.
96. Singh H, Dubin WR, Kaur S. Drug interactions affecting clozapine levels. *J Psychiatr Int Care.* 2013;11(01):52–65.
97. Spina E, Leon J. Clinically relevant interactions between new antidepressants and second-generation antipsychotics. *Expert Opin Drug Metab.* 2014;10(5):721-46.
98. Italiano D, Spina E, de Leon J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between antiepileptics and antidepressants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014;10(11):1457-89.
99. Preskorn SH, Greenblatt DJ, Flockhart D, Luo Y, Perloff ES, Harmatz JS, et al. Comparison of duloxetine, escitalopram, and sertraline effects on cytochrome P450 2D6 function in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol.* 2007 Feb;27(1):28-34.
100. De Abajo FJ, Rodríguez LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *Br Med J.* 1999;319:1106-9.
101. Neuvonen P, Pohjola-Sintonen S, Tacke U, Vuori E. Five fatal cases of serotonin syndrome after moclobemide-citalopram or moclobemide-clomipramine overdoses. *Lancet.* 1993;342(8884):1419.
102. Leucht S, Hackl HJ, Steimer W, Angersbach D, Zimmer R. Effect of adjunctive paroxetine on serum levels and side-effects of tricyclic antidepressants in depressive inpatients. *Psychopharmacology.* 2000;147(4):378–83.
103. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, Duong-Hua M, Pritchard KI, Austin PC, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ.* 2010;340:c693.
104. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med.* 2003;163(20):2433-45.

105. Mitchell RS. Fatal toxic encephalitis occurring during iproniazid therapy in pulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med.* 1955;42(2):417-24.
106. Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM.* 2003;96:635–42.
107. Gillman PK. A review of serotonin toxicity data: Implications for the mechanisms of antidepressant drug action. *Biol Psychiatry.* 2006;59:1046–51.
108. Vuori E, Henry JA, Ojanpera I, Nieminen R, Savolainen T, Wahlsten P, et al. Death following ingestion of MDMA (ecstasy) and moclobemide. *Addiction.* 2003;98:365–8.
109. Sun-Edelstein C, Tepper SJ, Shapiro RE. Drug-induced serotonin syndrome: a review. *Expert Opin Drug Saf.* 2008;7(5):587-96.
110. Volpi-Abadie J, Kaye AM, Kaye AD. Serotonin syndrome. *Ochsner J.* 2013;13(4):533-40.
111. Isbister GK, Buckley NA. The psychophysiology of serotonin toxicity in animals and humans. Implications for diagnosis and treatment. *Clin Neuropharmacol.* 2005;28:205–14.
112. Evans RW, Tepper SJ, Shapiro RE, Sun-Edelstein C, Tietjen GE. The FDA Alert on Serotonin Syndrome With Use of Triptans Combined With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors or Selective Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors: American Headache Society Position Paper. *J Oral Facial Pain Headache.* 2010;50:1089-99.
113. Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth.* 2005;95:434–41.
114. Mancano MA. ISMP adverse drug reactions: serotonin syndrome with concomitant use of tapentadol and venlafaxine. *Hosp Pharm.* 2013;48(7):542–49.
115. Weiner AL. Meperidine as a potential cause of serotonin syndrome in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 1999;6:56–8.
116. Karunatilake H, Buckley NA. Serotonin syndrome induced by fluvoxamine and oxycodone. *Ann Pharmacother.* 2006;40:155–7.
117. Rastogi R, Swarm RA, Patel TA. Case scenario: opioid association with serotonin syndrome: implications to the practitioners. *Anesthesiology.* 2011;115:1291-8.
118. Gollapudy S, Kumar V, Dhamee MS. A case of serotonin syndrome precipitated by fentanyl and ondansetron in a patient receiving paroxetine, duloxetine, and bupropion. *J Clin Anesth.* 2012;24:251–2.
119. Abadie D, Rousseau V, Logerot S, Cottin J, Montastruc JL, Montastruc F. Serotonin syndrome: analysis of cases registered in the French Pharmacovigilance Database. *J Clin Psychopharmacol.* 2015;35:382–8.
120. Houlihan DJ. Serotonin syndrome resulting from coadministration of tramadol, venlafaxine, and mirtazapine. *Ann Pharmacother.* 2004;38:411–3.
121. Falls BA, Gurrera RJ. Serotonin syndrome in a patient on tramadol, bupropion, trazodone, and oxycodone. *Psychosomatics.* 2014;55:305–9.
122. Park SH, Wackernah RC, Stimmel GL. Serotonin Syndrome. *J Pharm Pract.* 2013;27(1),71–8.

123. Kummer O, Hammann F, Moser C, Schaller O, Drewe J, Krahenbuhl S. Effect of the inhibition of CYP3A4 or CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67(1):63-71.
124. Gronlund J, Saari TI, Hagelberg NM, Neuvonen PJ, Laine K, Olkkola KT. Effect of inhibition of cytochrome P450 enzymes 2D6 and 3A4 on the pharmacokinetics of intravenous oxycodone: a randomized, three-phase, crossover, placebo-controlled study. *Clin Drug Investig.* 2011;31(3):143-53.
125. Nielsen AG, Pedersen RS, Noehr-Jensen L, Damkier P, Broesen K. Two separate dose-dependent effects of paroxetine: mydriasis and inhibition of tramadol's O-demethylation via CYP2D6. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(7):655-60.
126. Laugesen S, Enggaard TP, Pedersen RS, Sindrup SH, Brøsen K. Paroxetine, a cytochrome P450 2D6 inhibitor, diminishes the stereoselective O-demethylation and reduces the hypoalgesic effect of tramadol. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;77(4):312-23.

7. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

UN – Ujedinjeni narodi

pH vrijednost – (lat. potentia hydrogenii) – mjera kiselosti/lužnatosti otopina

Eu(7)- PIM lista (eng. European union potentially inappropriate medication list) - potencijalno neprikladni lijekovi prema listi europske unije

STOPP kriteriji – (eng. screening tool of older persons' potentially inappropriate prescriptions) – lista potencijalno neprikladnih lijekova za primjenu u starijoj populaciji.

START kriteriji – (eng. screening tool to alert doctors to right (i.e. indicated, appropriate) treatment) – lista prikladnih lijekova za primjenu u starijoj populaciji

CNS – (eng. central nervous system) – središnji živčani sustav

EEG – elektroencefalografija

GABA – (eng. gamma-aminobutyric acid) – gama-aminomaslačna kiselina

CYP enzimi - (eng. Cytokrom P450) – citokrom P450 metabolički enzimi

UGT enzimi – (eng. Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase) - uridin difosfat glukuronil transferaza enzimi

M3G - morfin-3- glukuronid

5-HT - 5-hidroksitriptamin (serotonin)

TCA – triciklički antidepresivi

SSRI – (eng. Selective serotonin reuptake inhibitor) - selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina

NRI – (eng. norepinephrine reuptake inhibitor) – selektivni inhibitor ponovne pohrane noradrenalina

ADHD – (eng. attention deficit hiperactivity disorder) - poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću

SNRI – (eng. serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor) - inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

MAO enzim – (eng. monoamine oxidase enzyme) – enzim monoaminoksidaza

MAOI – (eng. monoamine oxidase inhibitor) - inhibitor monoaminoksidaze

NDRI – (eng. norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor) - inhibitor ponovne pohrane noradrenalina i dopamina

NASSA – (eng. noradrenergic and specific serotonergic antidepressant) - noradrenergički i specifični serotonergički antidepresiv

SARI – (eng. serotonin antagonist and reuptake inhibitor) - serotoniniski antagonist i inhibitor ponovne serotoninina

SMS – (eng. serotonin modulator and stimulator) - serotoniniski modulator i stimulator

SPARI – (eng. serotonin partial agonist/reuptake inhibitor) - parcijalni agonist serotoniniskih receptora i inhibitor ponovne pohrane serotoninina

NMDA - N-metil-D-aspartat

AMPA – (eng. alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) - alfaamino-3-hidroksi-5-metil-izoksazolpropionska kiselina

BDNF – (eng. brain-derived neurotrophic factor) - neurotofni moždani faktor

HALMED - Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

NK stanice – (eng. natural killer cells) – stanice ubojice, stanice imunskog sustava

ADH – antidiuretski hormon

P-gp – P-glikoprotein

NSAID – (eng. non-steroidal anti-inflammatory drugs) – nesteroidni protuupalni lijekovi

GI- trakt – gastrointestinalni trakt

FDA – (eng. Food and Drug Administration) - Američka Agencija za hranu i lijekove