

Utjecaj antipsihotika i antidepresiva na produljenje QT intervala

Koričan Baltić, Stela

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:163:348107>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-29**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Stela Koričan Baltić

UTJECAJ ANTIPSIHOTIKA I ANTIDEPRESIVA NA PRODULJENJE

QT-INTERVALA

Specijalistički rad

Zagreb, 2020.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Stela Koričan Baltić

UTJECAJ ANTIPSIHOTIKA I ANTIDEPRESIVA NA PRODULJENJE

QT-INTERVALA

Specijalistički rad

Zagreb, 2020.

Poslijediplomski specijalistički studij: Klinička farmacija

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

Specijalistički rad obranjen je 29.09.2020. godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Sveučilišta u Zagrebu pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić

2. doc. prim. dr. sc. Miroslav Herceg, dr. med.spec.psihijatar

3. prof. dr.sc. Vesna Bačić Vrca, mag.pharm., spec.kliničke farmacije

Rad ima 72 lista.

Rad je izrađen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu
poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija pod stručnim vodstvom
doc. prim. dr. sc. Miroslava Hercega, dr. med.spec.psihijatar.

Zahvala:

Zahvaljujem mentoru doc. prim. dr. sc. Miroslavu Hercegu na iskazanom povjerenju, stručnoj
pomoći i savjetima tijekom izrade i pisanja ovog specijalističkog rada.

SAŽETAK

Cilj ovog specijalističkog rada je pregledno prikazati antidepresive i antipsihotike koji mogu utjecati na produljenje QT-intervalu koji posljedično može dovesti do iznenadne srčane smrti, te ukazati na važnost uloge farmaceuta u savjetovanju prilikom njihove primjene. Sustavno je pregledana relevantna znanstvena i stručna literatura, te baze lijekova kao što je Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europske agencije za lijekove (EMA). Antipsihotici prve generacije imaju višu tendenciju produžavanja QT intervala u usporedbi s antipsihoticima druge generacije. Visoki rizik pokazuju tioridazin, pimozid, sulftoprid, droperidol, a u manjoj mjeri i haloperidol i klorpromazin. Atipični antipsihotici koji nose visok rizik od produljenja QT intervala su sertindol i ziprasidon. Risperidon ima nešto niži rizik, a kvetiapin, klozapin i olanzapin imaju zanemariv učinak na QT interval. Triciklički antidepresivi se češće povezuju s produljenjem QT intervala od ostalih skupina antidepresiva. Druga skupina antidepresiva koja može dovesti do produljenja QT intervala su SSRI. Citalopram produljuje QT interval više nego ostali SSRI. Prilikom propisivanja navedenih antipsihotika i antidepresiva moraju se uzeti u obzir i drugi faktori rizika koji mogu dovesti do produljenja QT intervala kao što su ženski spol, starija životna dob, genetika, kardiovaskularni status pacijenata i disbalans elektrolita. Poseban oprez je potreban kada se navedeni antipsihotici i antidepresivi istodobno primjenjuju s lijekovima za koje je poznato da nose rizik od produljenja QT intervala (npr. antiaritmici IA i III skupine, antibiotici, antihistaminici i dr.). Pravilnim savjetovanjem od strane farmaceuta mogao bi se rizik od ove nuspojave značajno smanjiti.

SUMMARY

The aim of this paper is to present antidepressants and antipsychotics that can affect the prolongation of the QT interval, which can lead to sudden cardiac death, and to point out the importance of the role of pharmacists in counseling when applying this group of drugs. Relevant scientific and professional literature, as well as drug databases such as the Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices (HALMED) and European Medicines Agency (EMA) have been systematically reviewed. First-generation antipsychotics have a higher tendency to prolong QT intervals compared with second-generation antipsychotics. Thioridazine, pimozide, sulftoprid and droperidol show a high risk, and haloperidol and chlorpromazine show risk to a lesser extent. Atypical antipsychotics that carry a high risk of QT prolongation are sertindole and ziprasidone. Risperidone has a slightly lower risk, and quetiapine, clozapine, and olanzapine have a negligible effect on the QT interval. Tricyclic antidepressants are more commonly associated with QT prolongation than other groups of antidepressants. Another group of antidepressants that can lead to QT prolongation are SSRIs. Citalopram prolongs the QT interval more than other SSRIs. Other risk factors that may lead to QT prolongation, such as female gender, older age, genetics, cardiovascular status of patients, and electrolyte imbalance, must be considered when prescribing these antipsychotics and antidepressants. Special caution is required when these antipsychotics and antidepressants are co-administered with drugs known to carry a risk of QT prolongation (e.g., group IA and III antiarrhythmics, antibiotics, antihistamines, etc.). Proper advice from a pharmacist could significantly reduce the risk of this side effect.

SADRŽAJ	
SAŽETAK	III
SUMMARY.....	IV
SADRŽAJ.....	V
1. UVOD	1
1.1. PRODULJENJE QT INTERVALA	1
1.2. ANTIPSIHOTICI	4
1.2.1. Klasifikacija antipsihotika	4
1.2.2. Mehanizam djelovanja antipsihotika	5
1.2.3. Klinički učinci antipsihotika	6
1.2.4. Nepoželjni učinci antipsihotika.....	8
1.3. ANTIDEPRESIVI	11
1.3.1. Klasifikacija antidepresiva.....	11
1.3.1. Mehanizam djelovanja antidepresiva.....	12
1.3.3. Klinički učinci antidepresiva	17
1.3.4. Nepoželjni učinci antidepresiva	22
2. CILJ.....	28
3. MATERIJALI I METODE	29
4. RASPRAVA.....	30
4.1. Utjecaj antipsihotika na produljenje QT intervala.....	30
4.2. Utjecaj antidepresiva na produljenje QT intervala	36
4.3. Uloga farmaceuta prilikom primjene lijekova koji mogu produljiti QT interval	44
5. ZAKLJUČAK	47
6. LITERATURA.....	50
7. ŽIVOTOPIS	60
8. PRILOZI.....	62
8.1. POPIS TABLICA	62
8.2. POPIS SLIKA.....	62
8.3. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA	62

1. UVOD

1.1. PRODULJENJE QT INTERVALA

Sindrom dugog QT intervala je primarni aritmijski poremećaj koji može dovesti do pojave malignih ventrikularnih aritmija tipa *torsades de pointe* (TdP) i iznenadne srčane smrti. Obilježja u elektrokardiogramu (EKG) uključuju produljenje korigiranog QT intervala i abnormalnosti T-vala [1].

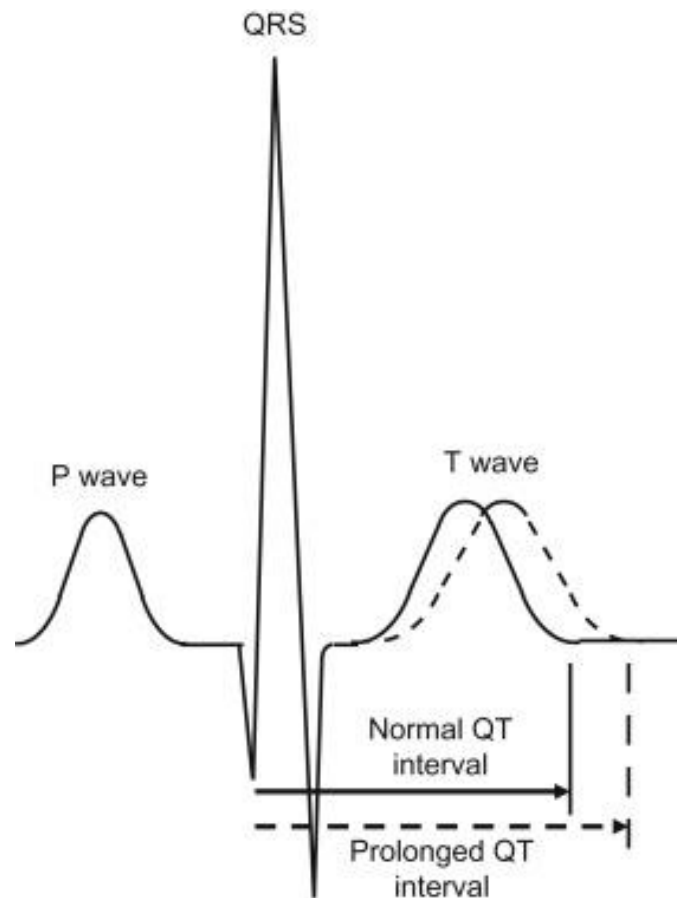
QT interval je sastavni dio elektrokardiografskog zapisa električne aktivnosti miokarda. To je vremenski razmak između početka aktivacije (depolarizacije) i završetka oporavka (repolarizacije) ventrikula. Mjerimo ga od početka Q zupca (ili R zupca ako nema Q zupca) do kraja T vala. U muškaraca je QT interval kraći zbog utjecaja testosterona, a fiziološke vrijednosti su 262 ± 31 ms, dok je u žena 316 ± 31 ms. Odnos QT intervala i srčane frekvencije je obrnut i prikazujemo ga kao korigirani QTc prema Bazettovoj formuli: $QTc = QT / \sqrt{RR}$, pa je QTc za muškarce do 309 ms, a za žene do 440 ms. Produljenje QT intervala jest trajanje dulje od 440 ms u muškaraca i dulje od 460 ms u žena [2].

Klinička manifestacija produljenja QT intervala varira od potpune odsutnosti simptoma do iznenadne sinkope i/ili nagle smrti [2].

Lijekovi koji mogu produljiti QT interval su antiaritmici skupine Ia (kinidin, prokainamid, dizopiramid) i skupine III (amiodaron, dofetilid, ibutilid, sotalol), antipsihotici (npr. haloperidol, klorpromazin i tioridazin, ziprasidon), triciklički antidepresivi (amitriptilin, dezipramin, imipramin), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (citalopram, escitalopram), makrolidni antibiotici (eritromicin, klaritromicin), fluorokinoloni, antimikotici, antimalarici, antihistaminici i metadon [3].

Uzrok produljenog QT intervala može biti i elektrolitski disbalans (hipokalemija, hipokalcemija, hipomagnezijemija), povećani intrakranijalni tlak i hipotermija [4]. Također bitni faktori za nastanak produljenja QT intervala su i starija životna dob, ženski spol, strukturne bolesti srca, genetska predispozicija [5].

Ukoliko je uzrok produljenju QT intervala lijek, njegovo davanje se prekida, no bolesnik s čestim ili dugim napadajima *torsades de pointes* zahtijeva bolničko liječenje radi skraćanja QT-intervalu, dok se lijek u potpunosti ne odstrani. Budući da povećanje srčane frekvencije skraćuje QT-interval, učinkoviti su privremena elektrostimulacija i/ ili izoproterenol IV. Dugoročno je liječenje potrebno bolesnicima s kongenitalnim sindromom dugog QT-intervalu. Izbor liječenja obuhvaća β -blokatore, trajnu elektrostimulaciju ili kombinaciju navedenog. Potrebno je snimiti EKG i članovima obitelji [6].



Slika 1. Produljenje QT-intervalu uzrokovano lijekovima [preuzeto iz (7)]



Slika 2. Usporedba *torsades de pointes* i normalnog sinus ritma (gornja slika prikazuje normalni sinus ritam, a donja *torsades de pointes*) [preuzeto iz (8)]

1.2. ANTIPSIHOTICI

1.2.1. Klasifikacija antipsihotika

U kliničkoj upotrebi najčešća je podjela na tipične i atipične antipsihotike [9]. Razlike između tipičnih i atipičnih skupina nisu jasno definirane, već počivaju na razlici u vezanju na receptore; razlici u incidenciji izazivanja ekstrapiramidnih nuspojava (manja u atipičnih); razlici u djelotvornosti kod bolesnika rezistentnih na terapiju; razlici u djelotvornosti u odnosu na negativne simptome shizofrenije [10].

Tipični antipsihotici (klorpromazin, tioridazin, promazin, haloperidol, flufenazin, flupentiksol, klopentiksol), koji se često nazivaju i klasični antipsihotici, imaju snažan afinitet za dopaminske receptore te zbog toga u nigrostrijatalnom sustavu uzrokuju pojavu ekstrapiramidnih nuspojava [9,10]. Djeluju na pozitivne simptome shizofrenije i imaju slab učinak na negativne simptome, a katkad ih čak mogu i potaknuti [9].

Noviji atipični antipsihotici (klozapin, amisulprid, risperidon, olanzapin, kvetiapin, aripiprazol, ziprasidon, sertindol) pokazuju selektivniji afinitet za mezolimbičke dopaminske receptore i afinitet prema 5-HT₂-receptorima zbog čega uzrokuju znatno manje ekstrapiramidnih nuspojava te djeluju podjednako na pozitivne i negativne simptome shizofrenije [9,10]. Međutim, većina uzrokuje metabolički sindrom [9].

Danas se rabi podjela antipsihotika koja se bazira na vremenskom slijedu pojavljivanja pa razlikujemo antipsihotike prve generacije (klorpromazin, haloperidol, perfenazin, flufenazin, promazin, levomepromazin, zuklopentiksol) i antipsihotike druge generacije (klozapin, olanzapin, kvetiapin, asenapin, zotepin, risperidon, paliperidon, ziprasidon, iloperidon, lurasidon, sertindol). Otkrićem aripiprazola, kao parcijalnog D₂-agonista, možemo govoriti o trećoj generaciji antipsihotika u koju spada i karpiprazin. Razlika između

antipsihotika druge i treće generacije bazira se upravo na različitim mehanizmu djelovanja. Kao odstupanja od ove podjele valja istaknuti sulpirid i amisulprid, molekule vrlo slične strukture, otkrivene kao tipični (sulpirid), odnosno atipični antipsihotici (amisulprid), a koji pri određenim dozama dijele svojstva parcijalnih agonista [9].

1.2.2. Mehanizam djelovanja antipsihotika

PET-studije su osigurale dokaze bazirane na izvornoj pretpostavci da oboljeli od shizofrenije pokazuju pojačanu supkortikalnu dopaminsku aktivnost s povećanim otpuštanjem, sintezom i pohranjivanjem dopamina [9]. Antipsihotici ostvaruju svoj terapijski učinak blokadom D₂-receptora [10]. Za antipsihotični učinak potrebna je blokada barem 60% D₂-receptora, dok se kod zasićenosti veće od 80% razvija potencijal za ekstrapiramidne nuspojave [9]. Većina antipsihotika blokira i ostale receptore za monoamine, posebno 5-HT₂-receptore. Klozapin blokira i D₄-receptore. Stariji spojevi imaju veći afinitet za D₂-receptore nego za D₁-receptore; dok su noviji lijekovi (npr. sulpirid) vrlo selektivni za D₂-receptore [10]. Stupanj blokade D₂-receptora značajno se razlikuje između lijekova [11]. Antipsihotička potentnost sukladna je aktivnosti na D₂-receptore, ali učinci na druge receptore mogu utjecati na profil nuspojava [10]. Ekstrapiramidni učinci (EPS) su čvrsto povezani s visokom D₂ potentnošću [11], dok fenotijazinski antipsihotici (npr. klorpromazin) pokazuju štetne učinke zbog blokade α -adrenoreceptora, muskarinskih, H₁-histaminskih i 5-HT₂ receptora [11].

Potrebno je nekoliko tjedana da antipsihotici ostvare svoj klinički učinak, iako blokiranje receptora nastupa trenutačno. Pri kroničnoj primjeni antipsihotika prisutan je početni, prolazni porast aktivnosti dopaminergičnih neurona koji popušta nakon otprilike tri tjedna i ustupa mjesto inhibiciji [10].

Osim izravnog učinka na dopaminski sustav, valja naglasiti i utjecaj antipsihotika na serotoninski, histaminski, adrenergički i kolinergički sustav te posredni učinak na GABA-u (gama-aminomaslačnu kiselinu) i glutamatni sustav, a, u konačnici, i na ekspresiju brojnih gena. Sve to čini mehanizam djelovanja antipsihotika izrazito kompleksnim [9].

Zajedničko atipičnim antipsihoticima (npr. klozapin i kvetiapin) jest slab antagonizam D₂- receptora i mnogo potentnija blokada serotoninergičkih 5-HT₂-receptora. Oni su inverzni agonisti 5-HT₂-receptora, tj. blokiraju konstitutivnu aktivnost tih receptora. Ti receptori moduliraju otpuštanje dopamina u korteksu, limbičkoj regiji i strijatumu [11], te je antagonizam na 5-HT₂-receptorima odgovoran za antipsihotični učinak, poboljšanje negativnih simptoma, redukciju EPS-a i smanjenje hiperprolaktinemije [9].

Dakle, noviji antipsihotici imaju veći afinitet prema 5-HT₂-receptorima nego prema D₂- receptorima, te se zbog toga pretpostavlja da serotoninergički sustav ima važnu ulogu u etiologiji shizofrenije i djelovanju ovih lijekova [11].

Antipsihotici svoj učinak na adrenergički sustav ostvaruju preko α 1 i α 2-receptora koji su široko rasprostranjeni u središnjem i perifernome živčanom sustavu. Blokada α 1-receptora antipsihotikom može suprimirati pozitivne simptome, a blokada α 2-receptora, kao jedan od prominentnih učinaka klozapina te jednim dijelom i risperidona, može biti uključena u slabljenje negativnih i kognitivnih simptoma [9].

1.2.3. Klinički učinci antipsihotika

Temeljna indikacija za antipsihotike je shizofrenija, ali se također koriste i u bipolarnom poremećaju, psihotičnoj depresiji i depresiji rezistentnoj na liječenje. Indicirani

su i u shizoafektivnom poremećaju. Psihotropni dio bolesti zahtijeva liječenje antipsihoticima koji se mogu rabiti s drugim lijekovima, poput antidepresiva, litija ili valproične kiseline.

Manična faza bipolarnog afektivnog poremećaja može se liječiti antipsihoticima. Olanzapin i kvetiapin su odobreni kao monoterapija u liječenju akutne faze (do 4 tjedna) manije. Atipični antipsihotici se uobičajeno rabe i u terapiji održavanja iako se povlačenjem manije, antipsihotik može ukinuti. Antipsihotici su indicirani i kod Tourettovog sindroma, te poremećaja ponašanja u Alzheimerovoj bolesti. [11].

Stariji atipični antipsihotici imaju jaki antiemetični učinak zbog blokade dopaminergičkih receptora u kemoreceptorskoj okidačkoj zoni medule i u želucu. Fenotijazini se koriste za olakšanje pruritusa zbog blokade H₁-receptora. Droperidol se u kombinaciji s opioidom fentanilom koristi u neuroleptanalgeziji. Prometazin se koristi kao postoperativni sedativ [11].

Na izbor antipsihotika u terapiji shizofrenije, utječe procjena kliničke situacije i dostupnost antipsihotika na tržištu. Svi antipsihotici su se pokazali jednako djelotvorni u liječenju pozitivnih simptoma, dok su se atipični antipsihotici pokazali bolji u djelovanju na negativne, kognitivne i afektivne simptome. Najveća potvrđena razlika među antipsihoticima je profil nuspojava, te može biti odlučujući čimbenik u izboru terapije [12].

U prvoj psihotičkoj epizodi kao prva linija može se primjeniti bilo koji tipični ili atipični antipsihotik. Za ocjenu terapijskog odgovora mora proći od 6-8 tjedana primjene u terapijskoj dozi. Izuzetak je klopazin koji je druga linija terapije i za ocjenu terapijskog odgovora potrebno je 3 do 6 mjeseci. Atipični antipsihotici imaju prednost jer imaju manje nuspojava te je bolja suradljivost pacijenata; te ako u kliničkoj slici prevladavaju negativni simptomi [12]. Terapija održavanja treba trajati jednu do dvije godine, a ako se javljaju

ponavljajuće epizode, terapija treba trajati pet godina. U slučaju suicidalnog i agresivnog ponašanja terapija održavanja treba trajati i dulje od pet godina [12].

1.2.4. Nepoželjni učinci antipsihotika

Nuspojave antipsihotika koje se javljaju prilikom njihove primjene u terapijskoj dozi posljedica su njihova afiniteta za različite neurotransmitterske sustave u središnjem živčanom sustavu [12]. Antipsihotici s većim afinitetom za blokadu D₂-receptora uzrokuju ekstrapiramidalne nuspojave (akatziju, distoniju, parkinsonizam, tardivnu diskineziju) [12]. Parkinsonizam se liječi antiparkinsoničnim lijekovima antimuskarinskog tipa. Akatzija i distonija se mogu liječiti primjenom sedativnih antihistaminika s antikolinergičnim svojstvima (npr. difenhidramin). Pacijenti s tardivnom diskinezijom se trebaju prebaciti na atipične lijekove, kvetiapin ili klozapin, jer imaju najmanju vjerojatnost za ovu nuspojavu. Može se i sniziti doza lijekova [11].

Antimuskarinski neželjeni učinci antipsihotika su retencija urina, ortostatska hipotenzija, umanjena ejakulacija [11], suhoća usta, opstipacija, tahikardija, hipertenzija i zamućeni vid [9].

Endokrini učinak antipsihotika je hiperprolaktinemija (može dovesti do amenoreje-galaktoreje, neplodnosti, impotencije, osteoporoze). Aripiprazol ne povisuje razinu prolaktina te je lijek izbora kod hiperprolaktinemije [11].

Blokada 5-HT_{2C}-receptora i manjim dijelom 5-HT₃, može uzrokovati nuspojave koje su svojstvene antipsihoticima druge generacije, a to su povećanje tjelesne težine, metaboličke

nuspojave (hiperlipidemija, hiperglikemija, inzulinska rezistencija, dijabetes melitus) i kardiovaskularne bolesti. Kao dodatne nuspojave valja istaknuti vrtoglavicu i sedaciju [9].

Antipsihotici prilikom blokade H_1 -receptora mogu uzrokovati nuspojave od kojih su najčešće sedacija i porast tjelesne težine [9].

Neki antipsihotici mogu uzrokovati agranulocitozu, kolestatsku žuticu i kožne erupcije. Klozapin uzrokuje agranulocitozu u 1-2% liječenih [11], te je potrebno pratiti bijelu krvnu sliku. Ne preporučuje se kombinacija klozapina s benzodiazepinima i karbamazepinom [12].

Također, neki antipsihotici mogu uzrokovati očne komplikacije [11].

Neuroleptični maligni sindrom je po život opasni poremećaj čiji su simptomi mišićna rigidnost, visoka temperatura, stresna leukocitoza, autonomna nestabilnost s promijenjenim krvnim tlakom i bilom, povišene vrijednosti mišićne kreatin-kinaze. Taj je sindrom posljedica prevelike brze blokade dopaminergičkih receptora. Nakon toga slijedi jaki oblik ekstrapiramidnog sindroma [11].

Neki antipsihotici blokadom α_1 -receptora mogu se izazvati nuspojave poput hipotenzije, vazodilatacije, pospanosti i sedacije, dok su za α_2 -receptore karakteristične hipertenzija i pojačana budnost. Najsnažniji blokatori α_1 -receptora jesu klozapin, kvetiapin, iloperidon, risperidon, paliperidon, asenapin, promazin, a α_2 -receptora asenapin, risperidon, paliperidon, klozapin i promazin [9].

Nuspojave atipičnih antipsihotika su: povećanje tjelesne težine, vrtoglavica, posturalna hipotenzija, hiperprolaktinemija, produljenje QTc- intervala, ekstrapiramidalne nuspojave [12].

Tablica 1. Prikazuje učinak blokade pojedinih receptora [preuzeto iz 13]

Blokada receptora	Učinak
Histaminski H1	Porast apetita/tjelesne težine, sedacija, vrtoglavica pri naglom ustajanju, anksioliza, poboljšanje spavanja, ublažavanje EPS i akatizije, poboljšanje učenja i memorije
α 1 adrenergički	Hipotenzija, refleksna tahikardija, ublažavanje benigne hipertrofije prostate, strijatalne hiperdopaminergije na presinaptičkoj razini
α 2 adrenergički	Antidepresivni učinak, \uparrow dopamina u PFC, Hipertenzija, Pojačana budnost
M1 kolinergički	Ublaživanje ekstrapiramidnih simptoma uzrokovanih blokadom D2 receptora; Centralni učinci (oštećenje pamćenja i učenja)
M2-M4 kolinergički	Periferni učinci (suhoća usta, opstipacija, tahikardija, hipertenzija, zamučeni vid, retencija urina)
5-HT1A serotonergički	\uparrow izlučivanja dopamina
5HT2C serotonergički	Blokada osjećaja sitosti: Porast apetita/tjelesne težine, Anksiolitički učinak, Antidepresivni učinak, Poboljšanje kognitivnih funkcija, ? Redukcija hiperprolaktinemije
5HT2A serotonergički	Povećanje dopamina u frontalnom korteksu, Ublaživanje negativnih simptoma; Ublažavanje EPS; Seksualne smetnje
5HT6 serotonergički	Povećanje sekrecije BDNFa, Povećanje aktivnosti kolinergičkog sustava-kolinergički učinak, Poboljšanje kognitivnih simptoma

1.3. ANTIDEPRESIVI

1.3.1. Klasifikacija antidepresiva

Prema mehanizmu djelovanja antidepresivi se dijele u slijedeće skupine:

1. Neselektivni inhibitori ponovne pohrane monoamina (triciklički antidepresivi - TCA): amitriptilin, klomipramin, imipramin
2. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI): citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin
3. Selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina (NRI): reboksetin
4. Inhibitori monoaminooksidaze tipa A (MAOI): moklobemid, fenelzin, tranilcipromin
5. Selektivni inhibitori pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI): duloksetin, milnacipran, venlafaksin
6. Inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (NDRI): bupropion
7. Antagonisti 5-HT₂ receptora: trazodon, nefazodon
8. Tetraciklički, monociklički: maprotilin
9. Noradrenergički i specifični serotonergički (NASSA), tj. blokatori serotoninskih 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C} te noradrenergičkih α_2 receptora: mirtazapin
10. Modulatori unosa serotonina: tianeptin
11. Agonist melatonergičkih i antagonist 5-HT_{2C} receptora – agomelatin
12. Serotoninski modulator i stimulator – vortiooksetin

[11, 12, 14, 15, 16].

1.3.1. Mehanizam djelovanja antidepresiva

Smatra se da je središnji događaj u biologiji depresije manjkavost u funkciji ili količini monoamina (monoaminska hipoteza), ali postoje spoznaje da važnu ulogu imaju i neurotrofni i endokrini čimbenici (neurotrofna hipoteza).

Monoaminska hipoteza pretpostavlja da je depresija povezana sa smanjenom količinom ili funkcijom kortikalnog i limbičnog serotonina ((5–hidroksitriptamina [5–HT])), noradrenalina (NA) i dopamina (DA). Svi dostupni antidepresivi imaju značajan učinak na sustav monoamina. Čini se da sve skupine antidepresiva pospješuju dostupnost 5-HT, noradrenalina ili dopamina u sinapsi.

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina inhibiraju serotoninski transporter (SERT) te su danas najčešće propisivani antidepresivi u kliničkoj uporabi [11]. Sprječavajući presinaptičku ponovnu pohranu 5–HT, SSRI dovode do veće količine 5–HT za stimulaciju postsinaptičkih 5–HT receptora. SSRI imaju selektivno djelovanje na 5–HT sustav, ali nisu specifični za različite 5–HT receptore. Zbog toga, oni stimuliraju 5–HT₁ receptore, s antidepresivnim i anksiolitičnim učincima, ali također stimuliraju 5-HT₂, često uzrokujući anksioznost, nesanicu i poremećaj spolne funkcije, i 5–HT₃ receptore, dovodeći često do mučnine i glavobolje. Zbog toga, paradoksalno, SSRI mogu i ublažiti i uzrokovati anksioznost [17]. Jednostavno se koriste, sigurni su pri doziranju, relativno se dobro podnose, dostupne su generičke paralele i imaju široki spektar primjene [11]. Postoje razlike između SSRI. Sertralin blokira ponovnu pohranu serotonina, ali blokira i presinaptičke dopaminske receptore iz čega proizlaze dodatni pozitivni terapijski učinci, dok escitalopram blokira i primarno i alosterično veznog mjesta 5-HT-transportera, što znatno pojačava njegov učinak te ga čini jednim od danas najupotrebljavanijih SSRI. Metaanaliza Ciprianija i suradnika je analizirala 117

randomiziranih studija s oko 26.000 pacijenata, te je pokazala da escitalopram i sertralin imaju prednost i prema efikasnosti i prema podnošljivosti nad ostalim SSRI [18].

Selektivni inhibitori pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) i triciklički antidepressivi (TCA) djeluju kao kombinirani inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina na živčanim završecima i pospješuju transmisiju [10,11]. U dozama do 150 mg venlafaksin blokira 5-HT-transporter, a u višim dozama blokira noradrenalinski transporter [18]. SNRI se vežu za serotoninski (SERT) i noradrenalinski (NAT) transporter, kao i TCA; ali za razliku od TCA nemaju značajniji afinitet za druge receptore. Imipramin ima visoku antikolinergičnu aktivnost i relativno je jak inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina [11]. TCA djeluju na muskarinske receptore za acetilkolin, receptore za histamin i 5-HT receptore. Antimuskarinski učinak je odgovoran za nuspojave tih lijekova [10]. Danas se TCA koriste za liječenje depresija koje ne reagiraju na novije antidepressive. Pokazuju lošiju podnošljivost u odnosu na novije antidepressive, teškoće u uporabi i smrtni ishod u slučaju predoziranja [11].

Primarni metabolit trazodona - m-klorfenilpiperazin i metabolit nefazodona – hidroksinefazodon su inhibitori 5-HT₂ receptora i sprječavaju ponovnu pohranu 5-HT i noradrenalina . Nefazodon slabo blokira i SERT, te može znakovito ometati jetrene enzime koji metaboliziraju lijekove i povezan je sa zatajenjem jetre [11,17]. Trazodon je srodan nefazodonu ali ne inhibira presinaptičku ponovnu pohranu 5-HT. Kao α 1-noradrenergični blokator može uzrokovati ortostatsku (položajnu) hipotenziju i ima jako sedacijsko djelovanje [17].

Inhibitori monoaminoooksidaze ireverzibilno inhibiraju jedan ili oba podtipa enzima monoaminoooksidaze (MAO-A ili MAO-B) u mozgu i na taj način povećavaju unutarstanično nakupljanje i pohranu noradrenalina i 5-HT u živčanim završecima. Naime, MAO-A kao supstrat preferira 5-HT i glavna je meta za MAOI. MAO-B kao supstrat preferira

feniletilamin, a obje izoforme za supstrat imaju noradrenalin i dopamin. Inhibicija MAO-A korelira s antidepresivnim učinkom. Većina MAOI-a su neselektivni. Moklobemid je specifični inhibitor MAO-A. MAO je važan za razgradnju endogenih i egzogenih amina iz hrane (primjerice tiramina). Tiramin je supstrat za MAO-A i MAO-B i ulazi u interakciju s MAOI. Ako se MAOI uzimaju s hranom koja sadrži tiramin mogu izazvati tešku hipertenzivnu krizu – „cheese“ reakcija. Naime, inhibicija MAO uzrokuje da se tiramin apsorbira iz crijeva i pojačava mu simpatomimetički učinak. Dolazi do akutne hipertenzije, zatim glavobolje i može nastupiti intracerebralno krvarenje. Ta reakcija se ne dešava prilikom upotrebe moklobemida [10]. Za sprječavanje hipertenzije i febrilnih kriza, bolesnici koji uzimaju MAOI trebaju izbjegavati simpatomimetike (npr. pseudoefedrin), dekstrometorfan, rezerpin i meperidin, kao i malt piva, Chianti vina, sherry, likere i prezrelu hranu koja sadrži tiramin ili dopamin (npr. banane, bob, ekstrakte kvasca, konzervirane smokve, grožđice, jogurt, sir, kiselo vrhnje, soja sos, ukiseljene haringe, kavijar, jetra, izrazito omekšana mesa). Bolesnici mogu pri ruci imati 25–mg tablete klorpromazina te, čim se pojave znakovi hipertenzivne reakcije, uzeti 1 ili 2 tablete na putu do najbliže zdravstvene ustanove [17].

Maprotilin blokira ponovnu pohranu noradrenalina i pojačava središnju adrenergičnu sinapsu [12].

Mehanizam djelovanja tianeptina nije jasan, ali dovodi do povećanja pohrane serotonina.

Reboksetin je selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina [12].

Mirtazapin blokira serotoninske 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C} te noradrenergičke α_2 receptore [12]. Ima bolju serotonergičnu i pojačana adrenergičnu funkciju, ali zbog H₁ (histaminske) blokade izaziva sedaciju i debljanje [17]. Sedacija se se često iskorištava za terapijske učinke [18].

Bupropion selektivno inhibira ponovnu pohranu noradrenalina i dopamina (katekolamina) u neuronima, s minimalnim učinkom na ponovnu pohranu serotonina [12]. Ne utječe na 5-HT sustav [17].

Agomelatin je agonist melatonergičkih (MT₁ i MT₂ receptora) i antagonist 5-HT_{2C} receptora. Ponovno usklađuje cirkadijski ritam. Specifično povećava otpuštanje noradrenalina i dopamina u području frontalnog korteksa i ne utječe na izvanstaničnu razinu serotonina [12]. Prema studijama agomelatin se može prema efikasnosti usporediti s drugim antidepresivima prve linije uz prednost vrlo dobrog profila nuspojava [18].

Vortiooksetin uz blokadu serotoninskog transportera antagonizira 5-HT₃ i 5-HT₇-receptore te agonizira 5-HT_{1A} i 5-HT_{1B}-receptore [18]. Pokazuje svoj antidepresivni učinak preko inhibiranja 5-HT₃ receptora [12]. Ima učinak i na kognitivne funkcije [18].

Svim antidepresivima treba barem dva tjedna da pokažu svoj antidepresivni učinak, unatoč tome što njihov učinak na monoaminergičnu neurotransmisiju nastupa odmah [10].

U tablici 2. sažeto su prikazane skupine antidepresiva i njihovi mehanizmi djelovanja kao i predstavnici iz svake skupine.

Tablica 2. Skupine antidepresiva prema mehanizmu djelovanja [preuzeto iz (19)]

Skupina antidepresiva	Mehanizam djelovanja	Predstavnici
Triciklički antidepresivi (TCA)	Inhibicija ponovne pohrane serotonina (5HTT) i noradrenalina (NA), ali i djelovanje na druge receptorske sustave (antihistaminski i antimuskarinski učinak, blokada natrijevih kanala, blokada adrenergičkih α 1-receptora)	amitriptilin, klomipramin, tetraciklički antidepresiv maprotilin, dezipramin, dotiepin
Inhibitori monoaminooksidaze (MAO)	Inhibicija mitohondrijskog enzima MAO-tipa A, dovode do porasta koncentracije serotonina, noradrenalina i dopamina	moklobemid
Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS)	Blokada SERT-a, te posljedični porast koncentracije serotonina u sinapsi	citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin
Blokatori ponovne pohrane noradrenalina (NRI)	Blokada NET-a, te posljedični porast koncentracije noradrenalina u sinapsi	reboksetin, maprotilin
Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)	Blokada SERT-a i NET-a, te posljedični porast koncentracije serotonina i noradrenalina u sinapsi	duloksetin, venlafaksin
Inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (NDRI)	Blokada NET-a i DAT-a, te posljedični porast koncentracije noradrenalina i dopamina u sinapsi	bupropion
Noradrenergički i specifični serotonergički (NASSA) antidepresivi	Blokatori serotoninskih 5HT _{2A} i 5HT _{2C} te noradrenergičkih α 2-receptora	mirtazapin
Modulatori unosa serotonina	Indirektan utjecaj na dopaminski i glutamatni sustav	tianeptin
Agonisti melatoninskih receptora i antagonisti 5HT _{2c} -receptora	Agonizam na melatoninske receptore tipa 1 i 2 i indirektan utjecaj na dopaminski sustav	agomelatin

1.3.3. Klinički učinci antidepresiva

Većina je antidepresiva odobrena za akutno i za dugotrajno liječenje velikoga depresivnog poremećaja (engl. *major depressive disorder*, MDD), te je to primarna indikacija za njihovu primjenu. MDD je jedan od vodećih uzroka nesposobnosti za rad ili svakodnevno funkcioniranje, te je često povezan sa drugim medicinskim stanjima (npr. kronična bol ili koronarna bolest) [11].

Drugo područje primjene antidepresiva su anksiozni poremećaji. Brojni SSRI i SNRI su odobreni za anksiozne poremećaje kao što su posttraumatski stresni poremećaj (engl. *post-traumatic stress disorder*, PTSD), opsesivno-kompluzivni poremećaj (engl. *obsessive-compulsive disorder*, OCD), socijalni anksiozni poremećaji, generalizirani anksiozni poremećaj (engl. *generalized anxiety disorder*, GAD) i panični poremećaji. Antidepresivi su jednako učinkoviti kao i benzodiazepini u dugotrajnom liječenju generalizirane anksioznosti i napadaja panike, te za razliku od benzodiazepina ne uzrokuju ovisnost i toleranciju. Za OCD i PTSD su odobreni SSRI, dok je za socijalni anksiozni poremećaj osim SSRI odobren i venlafaksin [11].

Antidepresivi se često rabe i za liječenje bolnih poremećaja kao što su neuropatska bol i bol povezana s fibromijalgijom, te za liječenje premenstrualnih disforičnih poremećaja (koriste se SSRI, a fluoksetin i sertralin su odobreni za tu indikaciju). Za liječenje boli se koriste TCA, te SNRI. SNRI lijek duloksetin je prvi antidepresiv koji je FDA (Food and Drug Administration) odobrila za liječenje boli povezane s dijabetičkom neuropatijom i fibromijalgijom. Također se antidepresivi koriste za ublažavanje vazomotoričkih simptoma u menopauzi i liječenje urinarne stresne inkontinencije (koristi se duloksetin). Bupropion je

odobren za liječenje odvikavanja od pušenja i također se može rabiti za liječenje seksualnih nuspojava povezanih s uporabom SSRI-a, dok je fluoksetin odobren za liječenje bulimije [11].

Prilikom odabira antidepresiva potreban je individualni pristup svakom pacijentu. Dakle, u obzir se uzima prijašnji odgovor na antidepresive, druge tjelesne bolesti, aktualna terapija i suicidalni rizik. Koji antidepresiv će se uzeti o obzir najviše ovisi o njegovom profilu nuspojava i o somatskim poremećajima u bolesnika, a zatim i o terapijskom učinku izabranog lijeka. Antidepresiv mora biti učinkovit, siguran, prihvatljiv za bolesnika i mora se dobro podnositi. Pacijente je potrebno upozoriti da djelovanje antidepresiva nastupa s latencijom od tri do šest tjedana [12].

Antidepresivi prvog izbora u liječenju depresije su SSRI i antidepresivi s dualnim djelovanjem (serotoninergičko-noradrenergičkim, noradrenergičko-dopaminergičkim), te se po potrebi dodaju anksiolitici (alprazolam) [12]. Kao drugi izbor liječenja depresije koriste se tetraciklički i triciklički antidepresivi, atipični antipsihotici (npr. kvetiapin, olanzapin, aripiprazol) i litij. Treći izbor u liječenju depresije uključuje druge atipične antipsihotike poput, risperidona, ziprasidona i klozapina, stabilizatore raspoloženja: lamotrigin, valproična kiselina i karbamezapin i hormone štitnjače. Na našem tržištu nema neselektivnih inhibitora monoamino oksidaze (MAO) kao trećeg izbora. Prisutan je samo moklobemid, koji može biti i prvi izbor u liječenju [19].

Farmakološko liječenje blage i srednje teške epizode depresije liječi se s jednim antidepresivom prvog izbora. U slučaju da nije adekvatan odgovor na izabrani antidepresiv prvog izbora povećava se doza u okviru dozvoljenih terapijskih doza te je potrebno pratiti bolesnika u razmaku od dva do četiri tjedna. Ako povećanjem doze nije postignut zadovoljavajući odgovor, potrebno je u terapiju uvesti drugi antidepresiv različitog mehanizma djelovanja (SSRI-a se tretiraju kao da imaju različiti mehanizam djelovanja) iz skupine prvog izbora i davati ga u adekvatnoj terapijskoj dozi u razdoblju od dva do četiri

tjedna. Dalje, može se izabrati promjena antidepresiva prvog izbora ili antidepresiv drugog izbora. Kada nema odgovora na prvi i drugi izbor, u trećem izboru mogu se uvesti atipični antipsihotici, stabilizatori raspoloženja i hormoni štitnjače. Kada postoji djelomičan odgovor na liječenje možemo se odlučiti ili na promjenu drugog antidepresiva prvog izbora – monoterapija drugim antidepresivom različitog mehanizma djelovanja – ili na dodavanje drugog antidepresiva različite kemijske skupine, atipičnih antipsihotika ili litija, kao i lamotrigina što je dosta rašireno u hrvatskoj kliničkoj praksi [19].

Kada nema povoljnog odgovora na monoterapiju s više antidepresiva prvog izbora u uzastopnim pokušajima, osobito kada je odgovor djelomičan, postoje dokazi prvog stupnja za dodavanje litija i atipičnih antipsihotika [19].

Kada se dodaju antidepresivi u trećem izboru liječenja, treba koristiti sigurnije kombinacije, primjerice: bupropion, mirtazapin u kombinaciji sa selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI) i selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI). S kombinacijama antidepresiva raste rizik za pojavu nuspojava [19].

Neka istraživanja antidepresiva kod težih kliničkih slika depresije daju prednost agomelatinu, duloksetinu, escitolopramu i paroksetinu te venlafaksinu. Prema podacima kanadskog algoritma duloksetin, escitolopram, mirtazapin, sertralin i venlafaksin pokazuju nešto superiornije rezultate u odnosu na druge antidepresive [19].

Subdoziranje antidepresiva je jedan od čestih razloga terapijske rezistencije. Lijek treba davati 4 do 6 tjedana u adekvatnoj terapijskoj dozi. Nakon povlačenja prve depresivne epizode, liječenje treba nastaviti 12 mjeseci. Kod ponavljajućih epizoda, terapiju treba nastaviti tijekom pet godina, a ponekad i doživotno [12]. Prije prelaska na drugi antidepresiv potrebno je utvrditi uzima li pacijent lijek, uzima li preporučenu terapijsku dozu lijeka i uzima li lijek dovoljno dugo [19]. Prijevremeni prekid terapije je česti uzrok pojave novih

epizoda. Kada se želi ukinuti liječenje antidepresivima, ukidanje se mora provoditi postupno, tijekom najmanje dva tjedna pa do dva mjeseca [12].

Trenutno se na temelju kliničkog odgovora titrira doza antidepresiva za svakog pojedinog bolesnika. Taj spori način određivanja doze bi se mogao zamijeniti s terapijskim praćenjem lijekova (TDM). Unatoč dokazima koji podupiru potencijalnu korist TDM-a u kliničkoj praksi, ono se nedovoljno koristi i nedovoljno je razvijeno u području psihijatrije. Malo je vjerojatno da će TDM postati standard skrbi za sve antidepresive i sve bolesnike, ali bi se u budućnosti trebalo odrediti za koje su antidepresive, za koje bolesnike i pod kojim okolnostima isplativija od tradicionalnog titriranja doze. Korištenje TDM-a za optimiziranje učinkovite uporabe odabranih antidepresiva može potencijalno osloboditi zdravstvene resurse i omogućiti financiranje drugih važnih tretmana [20].

Tablica 3. Antidepresivi i drugi lijekovi, koji se mogu koristiti u liječenju depresije, a prisutni su na našem tržištu [preuzeto iz (19)]

Antidepresivi	Mehanizam djelovanja	Doze
Prvi izbor		
Citalopram	SIPPS	20-60 mg
Escitalopram	SIPPS	10-20 mg
Fluoksetin	SIPPS	20-80 mg
Fluvoksamin	SIPPS	100-300 mg
Paroksetin	SIPPS	20-60 mg
Sertralin	SIPPS	50-200 mg
Bupropion	NDRI	150-300 mg
Duloksetin	SNRI	60-120 mg
Venlafaksin	SNRI	75-375 mg
Mirtazapin	NASSA	30-60 mg
Reboksetin	SNRI	8-12 mg
Agomelatin	MT1 i MT2 agonist; 5-HT2 antagonist	25-50 mg
Moklobemid	IMAO (RIMA)	300-600 mg
Tianeptin	Modulator unosa serotonina	25-50 mg
PRIRODNI* Aktivin H, Melatonin	SSRI melatoninski receptori	2 mg
Drugi izbor		
TETRACIKLIČKI AD Maprotilin	NRI	25-150 mg
TRICIKLIČKI AD Amitriptilin Klomipramin	Neselektivni serotoninski i noradrenalinski	25-150 mg 25-150 mg
ANTIPSIHOTIK Kvetiapin Olanzapin Aripiprazol Lamotrigin Litij	5HT, DA, NA-receptori 5HT, DA	150-300 mg 5-20 mg
Treći izbor		
ANTIPSIHOTICI Ziprasidon Risperidon Klozapin	5HT, DA 5HT, DA	40-120 mg 2-6 mg
STABILIZATORI RASPOLOŽENJA Litij Lamotrigin Valproat	Stabilizacija membrane i drugi mehanizmi	600-1200 mg 50-200 mg 300-1500 mg
HORMONI Hormoni štitnjače	Stimulacija štitnjače	20 do 50 µg

*Za Aktivin H i melatonin prema kanadskom algoritmu postoje dokazi III. stupnja za njihovu primjenu kod blažih kliničkih slika depresije

1.3.4. Nepoželjni učinci antidepresiva

Antidepresivi se znatno razlikuju prema učestalosti nuspojava, te se početni odabir antidepresiva u velikom dijelu oslanja na njihovu podnošljivost i sigurnost, cijenu lijeka, te iskustvo pacijenata u prethodnom liječenju antidepresivima [21].

Triciklički antidepresivi djeluju antagonistički na histaminske (H1), muskarinske i α 1-adrenergičke receptore te pritom izazivaju sedaciju, povećanje tjelesne težine, opstipaciju, poremećaje pamćenja, ortostatsku hipotenziju, vrtoglavicu, znojenje i aritmije [19,22]. Antikolinergični učinci u obliku suhih usta, zamagljenog vida i retencije urina javljaju se najviše tijekom terapije tricikličkim antidepresivima i reboksetinom. Rjeđe su zabilježeni kod paroksetina, venlafaksina, duloksetina i mirtazapina [19].

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina se bolje podnose od TCA. Međutim, indirektnim djelovanjem serotonina na specifične receptore, oni neizbježno stvaraju određene poremećaje [22]. Stimuliraju 5-HT1 receptore, s antidepresivnim i anksiolitičnim učincima, ali i 5-HT2 receptore, uzrokujući anksioznost, nesanicu i poremećaj spolne funkcije, i 5-HT3, dovodeći do mučnine i glavobolje [17]. Unutar tjedan dana od početka primjene SSRI ili prilikom povećavanja doze, neki bolesnici se mogu doimati jače agitiranima, deprimiranima ili anksioznima što se mora strogo nadzirati jer takvi bolesnici mogu postati jače suicidalni. Do poremećaja spolne funkcije dolazi u $\geq 1/3$ bolesnika [17]. Seksualne nuspojave su najviše izražene za fluoksetin i paroksetin, a najmanje za citalopram, escitalopram i fluvoksamin. Također se javljaju kod terapije venlafaksinom. Agomelatin, bupropion i mirtazapin gotovo da nemaju seksualne nuspojave. TCA, kao i SSRI, također često uzrokuju ovakve nuspojave [19].

SSRI često uzrokuju gastrointestinalne nuspojave. Neki uzrokuju debljanje, dok neki u prvih nekoliko mjeseci uzrokuju anoreksiju (npr. fluoksetin). Gubitak tjelesne težine je uočeni i kod liječenja bupropionom, duloksetinom, sertalinom i venlafaksinom. Druge gastrointestinalne nuspojave su: mučnina, povraćanje, opstipacija i proljev. Mučnina se također može pojaviti kod uzimanja duloksetina i venlafaksina [19]. SSRI imaju neke antikolinergične i adrenolitičke učinke i učinke na srčanu provodljivost. Sedacija je minimalna ili je nema, no u ranim tjednima liječenja, neki su bolesnici pospani danju [17].

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) i inhibitori ponovne pohrane serotonina noradrenalina (SNRI) razlikuju se u mjeri u kojoj su povezani s štetnim događajima. Dostupni podaci sugeriraju da liječenje depresije escitalopramom (SSRI) može rezultirati manjim nuspojavama od citaloprama ili paroksetina (drugi SSRI) ili venlafaksina (SNRI). Nuspojave se smanjuju s vremenom tijekom dugotrajnog liječenja escitalopramom, a u jednom istraživanju, nakon 52-tjednog liječenja escitalopramom, manje od 10% pacijenata povuklo se zbog štetnih događaja. Escitalopram se dobro podnosi tijekom dugotrajnog liječenja i čini se da se bolje podnosi nego neki drugi SSRI i venlafaksin [23].

Sedacija se osim kod TCA javlja i kod mirtazapina i fluvoksamina, a u manjem stupnju i kod agomelatina, dok se nesanica javlja osim kod SSRI i kod venlafaksina, duloksetina, bupropiona [19].

Povišeni krvni tlak može se pojaviti kod venlafaksina, osobito kod primjene viših doza, kada se povećava rizik i za aritmiju. Također, postoji rizik za pogoršanje hipertenzije kod primjene duloksetina [19].

Ekstrapiramidne nuspojave (EPS) uključuju parkinsonizam, distoniju i akatiziju, a najteži oblik EPS-a je tardivna diskinezija (TD), koja može postati ireverzibilna. Ekstrapiramidne nuspojave se mogu pojaviti tijekom liječenja sa SSRI. Nuspojava u obliku

tremora opisana je u terapiji tianeptinom, sertralinom, paroksetinom, fluvoksaminom i fluoksetinom [24].

Maprotilin može izazvati grčeve kada se doza povisi prebrzo ili se tijekom dužeg vremena uzima visoka doza. Klomipramin može sniziti prag za grčeve [24].

SSRI je povezan s povećanim rizikom krvarenja iz gastrointestinalnog trakta kod starijih ljudi i kod primjene lijekova koji imaju potencijal da oštete gastrointestinalnu mukozu ili interferiraju s procesima koagulacije. Prema smjernicama NICE (National Institute for Health and Care Excellence) treba razmotriti prepisivanje gastroprotektivnih lijekova kod starijih osoba koje uzimaju nesteroidne protuupalne lijekove (NSAID) ili acetilsalicilnu kiselinu [19].

Serotoninski sindrom karakterizira mnoštvo simptoma koji uključuju promjene mentalnog statusa, uznemirenost, miokloniju, hiperrefleksiju, znojenje, drhtavicu, tremor, proljev, nedostatak koordinacije i vrućicu [25]. Ovaj sindrom nastaje zbog prekomjerne aktivacije centralnih i perifernih serotoninskih receptora kao rezultat visoke razine serotonina [26].

Antidepresivi koji mogu uzrokovati serotoninski sindrom su: buspiron, litij, inhibitori monoamino oksidaze (npr. fenelzin), inhibitori ponovne pohrane serotonina, inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina, blokatori serotoninskih 2a receptora, gospina trava i triciklički antidepresivi. Klinička slika može varirati od potencijalno životno ugrožavajućeg stanja do blagih i umjerenih slučajeva intoksikacije, ali je najčešće karakterizirana promjenama u psihičkom statusu, nestabilnosti autonomnog živčanog sustava i neuromuskularnoj hiperaktivnosti [19]. Liječenje uključuje isključenje lijeka za koji se vjeruje da je prouzročio serotoninski sindrom i u osnovi je simptomatsko kod blažih

slučajeva. U slučaju teže kliničke slike potrebna je hitna hospitalizacija. Benzodiazepini se mogu koristiti u liječenju agitacije i tremora, a ciproheptadin se može dati kao antidot [19].

Prijavljeni su slučajevi ozbiljnih reakcija u bolesnika koji su primali SSRI u kombinaciji s neselektivnim ireverzibilnim inhibitorima monoaminoooksidaze, te u bolesnika koji su nedavno prekinuli liječenje sa SSRI i započeli s liječenjem MAOI. U pojedinim slučajevima, bolesnik je razvio serotoninski sindrom. Zbog rizika od serotoninskog sindroma, kombinacija escitaloprama s MAO-A inhibitorima npr. moklobemidom je kontraindicirana. Antibiotik linezolid je reverzibilni neselektivni MAO-inhibitor i ne smije se davati bolesnicima liječenim escitalopramom. Zbog rizika od razvijanja serotoninskog sindroma kod kombinacije escitaloprama sa selegilinom (ireverzibilnim MAO-B inhibitorom) potreban je oprez. Istodobna primjena escitaloprama sa serotoninergičnim lijekovima (npr. tramadol, sumatriptan i drugi triptani) može dovesti do pojave serotoninskog sindroma [27].

Nuspojave antidepresiva su sažeto prikazane u tablici 4.

Tablica 4. Nuspojave antidepresiva [preuzeto iz (24)]

Nuspojava antidepresiva	Antidepresivi koji je najčešće uzrokuju
Suha usta	TCA, reboksetin
Konstipacija	TCA, reboksetin
Inkontinencija urina	TCA, reboksetin
Smetnje vida	TCA, reboksetin
Delirantna stanja	TCA
Sedacija	TCA, trazodon, nefazodon, mirtazapin
Povećanje tjelesne težine	TCA, mirtazapin, IMAO
Mučnina, povraćanje	SIPPS, bupropion, venlafaksin
Nesanica	SIPPS, bupropion, reboksetin
Agitacija	SIPPS, venlafaksin
Mioklonusi	TCA, IMAO
EPS, tardivna diskinezija	amoksapin, SIPPS
Konvulzije	bupropion, amoksapin
Glavobolja	SIPPS, bupropion
Eretilna disfunkcija	SIPPS, venlafaksin, TCA
Poremećaj orgazma	SIPPS, venlafaksin, IMAO, TCA
Prijapizam	trazodon
Serotoninski sindrom	IMAO u kombinaciji sa SIPPS, venlafaksinom i dr. serotoninergičkim lijekovima
Agranulocitoza	mirtazapin

Antidepresivi kompetitivno inhibiraju i metaboliziraju se putem nekoliko enzima citokroma P450: CYP 1A2, CYP2D6, CYP 3A4 i dr. O utjecaju pojedinih SSRI-a na citokrom P450 treba misliti kada govorimo o interakcijama antidepresiva s lijekovima iz drugih skupina jer tijekom terapije psihofarmacima bolesnik u terapiji uzima i neke druge lijekove. In vitro podaci pokazuju da je citalopram, slab inhibitor CYP 1A2, 2D6 i 2C19, a ne

inhibira CYP3A4 te je stoga najsigurniji što se interakcija tiče u usporedbi s drugim SSRI-ima [24].

Niski potencijal za interakcije imaju citalopram, escitalopram, mirtazapin, velafaksin. Umjereni potencijal imaju agomelatin, bupropion, duloksetin, a visoki potencijal fluoksetin, fluvoksamin, moklobemid, paroksetin, sertralin.

Prema novijim istraživanjima, povećan je rizik krvarenja kada se SSRI uzima s antikoagulantima (npr. acetilsalicilna kiselina, varfarin) [19].

Vrlo važna interakcija zbog široke primjene u starijoj populaciji je interakcija SSRI-a i nesteroidnih antireumatika (diklofenak, ibuprofen, indometacin, ketoprofen, naproksen, piroksikam) budući da serotonin koji otpuštaju trombociti ima važnu ulogu u hemostazi. Pojačan rizik od krvarenja može biti posljedica smanjenog ponovnog unosa serotonina u trombocite. Istodobna primjena NSAID-a i SSRI-a može dovesti do krvarenja iz gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava, a rizik je ovisan o dozi i veći kod SSRI-a s većim afinitetom za serotoninški prijenosnik, kao što su fluoksetin, paroksetin i sertralin [19].

2. CILJ

Cilj ovog specijalističkog rada je pregledno prikazati antidepresive i antipsihotike koji mogu utjecati na produljenje QT-intervalu koji posljedično može dovesti do iznenadne srčane smrti. Posebnu pozornost je potrebno obratiti ako se takvi lijekovi kombiniraju s drugim lijekovima za koje je poznato da produžuju QT interval. Jedan od ciljeva ovog rada je i osvrnuti se na važnost uloge ljekarnika u savjetovanju i ukazivanju na moguće interakcije koje bi mogle dovesti do *torsades de pointes*.

3. MATERIJALI I METODE

Napravljen je sustavni pregled relevantne znanstvene i stručne literature, baze lijekova Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) te Europske agencije za lijekove (EMA). Pregledane su trenutno važeće terapijske smjernice, publikacije stručnih udruga i institucija te drugi raspoloživi izvori. Ključne riječi za pretraživanje baza podataka (PubMed, ScienceDirect, Cochrane, Hrčak) uključivale su sljedeće pojmove: antidepressants, antipsychotics, QT prolongation, sudden cardiac death, *torsades de pointes*. Pregledom dostupne literature identificiran je utjecaj antipsihotika i antidepresiva na produljenje QT-intervalu.

4. RASPRAVA

4.1. Utjecaj antipsihotika na produljenje QT intervala

Kardiovaskularni morbiditet i smrtnost veći su kod psihijatrijskih bolesnika nego u općoj populaciji. U bolesnika sa shizofrenijom bez povijesti kardiovaskularne bolesti, dugi QT interval glavni je faktor rizika za *torsades de pointe* i iznenadnu smrt [28]. Smrtnost povezana s navedenim aritmijama se procjenjuje na deset posto [29]. Produljenje intervala QT je ozbiljna i podcijenjena nuspojava ovisna o dozi koju izazivaju nekoliko psihotropnih lijekova i kliničke situacije kao što su polimedikacija, metadonsko održavanje, elektrolitički poremećaji, kardiovaskularna povijest i prirođeni dugi QT sindromi [28]. Sustavno mjerenje intervala QT preporučuje se kada se uvode psihotropni lijekovi za koje se zna da ih produžuju, kao i u kliničkim situacijama u riziku [28]. Produljenje QT intervala vjerojatno će nastati zbog utjecaja lijekova na kalijeve kanale i human ether-a-go-related (hERG) gene. Kako kalijevi kanali ostaju duže otvoreni, ventrikularna repolarizacija se produžuje, te posljedično i QT interval [29].

Antipsihotici koja nose visoki rizik od aritmija, povezano s njihovim učinkom na QT interval su tioridazin, pimozid, sulftoprid, droperidol, a u manjoj mjeri i haloperidol i klorpromazin. U slučaju novih atipičnih antipsihotika; najveći rizik ima sertindol, ziprasidon ima nešto niži rizik, slijedi risperidon i na kraju kvetiapin, klozapin i olanzapin koji imaju zanemariv učinak na QT interval [30]. Ozeki i suradnici zaključili su da klorpromazin, levomepromazin i IV haloperidol statistički značajno povećavaju interval QT. Općenito se sugerira da antipsihotici druge generacije imaju nižu tendenciju produžavanja intervala QT u usporedbi s antipsihoticima prve generacije [29].

Dokazano je više rizičnih čimbenika koji mogu dovesti do produljenja QT intervala, posebice: hipokalijemija i hipomagnezijemija, bradikardija, urođeni sindrom dugog QT-a i bilo koja osnovna srčana patologija. Konačno, rizik povezan s bilo kojim antipsihotičkim agensom povećava se ako se kombinira s bilo kojim drugim lijekom za koji se zna da produžuje QT interval i izaziva *torsades de pointes*, ili s bilo kojim lijekom koji može inhibirati hepatski metabolizam antipsihotičkog sredstva [30]. Kontraindicirane su kombinacije haloperidola, sertindola, amisulprida i ziprasidona s drugim lijekovima koji produžuju QTc-interval [31].

Klinička ispitivanja su pokazala da sertindol produljuje QT interval u većoj mjeri u odnosu na neke druge antipsihotike, te se smije upotrebljavati samo kod bolesnika koji ne podnose najmanje jedan od ostalih antipsihotika. Prilikom propisivanja potrebno je pridržavati se propisanih mjera sigurnosti. Ne smije se davati bolesnicima s prirođenim sindromom dugog QT intervala, onima s pozitivnom obiteljskom anamnezom ove bolesti, kao niti bolesnicima s poznatim stečenim produljenjem QT intervala. Kontraindiciran je kod bolesnika koji primaju lijekove za koje se zna da značajno produljuju QT interval, a to su: skupina Ia i III antiaritmika (npr. kinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid), neki antipsihotici (npr. tioridazin), neki makrolidi (npr. eritromicin), neki antihistaminici (npr. terfenadin, astemizol), neki kinolonski antibiotici (npr. gatifloksacin, moksifloksacin). Praćenje EKG-a je obavezno učiniti prije početka terapije sertindolom, nakon što se postigne stanje dinamičke ravnoteže, te ponovno nakon 3 mjeseca liječenja. Tijekom terapije održavanja EKG je nužan svaka 3 mjeseca, te se mora snimiti prije i nakon svakog povećanja doze. Preporučljivo je provjeriti EKG i nakon dodavanja, odnosno povećanja doze istodobno primjenjivanih lijekova, koji mogu uzrokovati povećanje koncentracije sertindola u krvi. Ukoliko se tijekom liječenja sertindolom uoči QTc interval veći od 500 msec, mora se prekinuti liječenje sertindolom. Liječnik je obavezan napraviti hitnu procjenu stanja bolesnika, uključujući i EKG, u slučaju

pojave simptoma koji mogu upućivati na pojavu aritmija: palpitacije, konvulzije ili sinkope [32].

Od atipičnih lijekova, ziprasidon ima najveći rizik od produljenja QT-intervalu [11]. Ovaj lijek uzrokuje blago do umjereno, s dozom povezano produljenje QT- intervala [12]. Ne smije se kombinirati s ostalim lijekovima koji produljuju QT-interval, uključujući tioridazin, pimozid, te antiaritmike klase IA ili III [11]. Također se ne smije primjenjivati kod prirođenoga sindroma dugog QT- intervala, nedavno preboljelog infarkta miokarda i srčane dekompenzacije [12]. Prije početka liječenja sa ziprasidonom, potrebno je korigirati poremećaje elektrolita jer povećavaju opasnost od zloćudnih aritmija [12].

Prema Sažetku opisa svojstava lijekova produljenje QT intervala vrlo je rijetko prijavljeno nakon stavljanja risperidona u promet. Kao i kod drugih antipsihotika, potreban je oprez kada se propisuje bolesnicima koji u povijesti bolesti imaju srčano-žilne bolesti, kod bolesnika koji u obiteljskoj anamnezi imaju produljeni QT interval, kod bolesnika s bradikardijom ili poremećajem elektrolita (hipokalemija, hipomagnezijemija) jer sva navedena stanja mogu povećati rizik od aritmogenog učinka. Oprez je potreban i u slučaju istodobne primjene lijekova za koje je poznato da produljuju QT interval [33].

Potreban je oprez i kad se paliperidon propisuje bolesnicima koji imaju druge čimbenike rizika koji mogu produljiti QT interval. [34].

Čini se da primjena asenapina nije povezana s klinički značajnim produljenjem QT-intervalu; ipak potreban je oprez kao i kod drugih antipsihotika kada se koristi u slučajevima kada postoje drugi faktori rizika za produljenje QT intervala. [35].

Potreban je oprez kada se amisulprid primjenjuje u bolesnika s utvrđenom kardiovaskularnom bolešću ili s produljenjem QT intervala u obiteljskoj anamnezi. Potrebno

je izbjegavati istodobnu primjenu drugih antipsihotika. Amisulprid inducira produljenje QT intervala ovisno o dozi [36].

U kliničkim ispitivanjima aripiprazola, incidencija produljenja QT intervala bila je usporediva s placeboom. Aripiprazol se mora koristiti s oprezom u bolesnika koji u obiteljskoj anamnezi imaju produljenje QT intervala [37].

Droperidol je kontraindiciran u bolesnika u kojih je utvrđeno postojanje ili sumnja na produljeni QT interval. Ovoj skupini pripadaju bolesnici s kongenitalnim produljenjem QT intervala, bolesnici s pozitivnom obiteljskom anamnezom na kongenitalno produljenje QT intervala i bolesnici koji uzimaju lijekove koji mogu produljiti QT interval [38].

Predoziranje tioridazinom praćeno je teškim ventrikularnim aritmijama, npr. *torsades de pointe*, blokom srčane provodljivosti i iznenadnom smrću. Nije sigurno uzrokuje li tioridazin te iste poremećaje kada se rabi u terapijskim dozama [11].

Kao i ostali antipsihotici, promazin može uzrokovati produljenje QT-intervalu. Stoga promazin treba primijeniti s oprezom u osjetljivih bolesnika (s hipokalijemijom, hipomagnezijemijom ili genetičkom predispozicijom) te u bolesnika s anamnezom kardiovaskularnih poremećaja, npr. produljenje QT-intervalu, značajne bradikardije (<50 otkucaja/min), svježim infarktom miokarda, nekompensiranim srčanim zatajenjem ili srčanom aritmijom [39].

Levomepromazin može uzrokovati produljenje QT-intervalu ovisno o dozi. Taj učinak, za koji se zna da povećava rizik od razvoja teških ventrikularnih aritmija, pojačan je u bolesnika s bradikardijom ispod 55 otkucaja u minuti, hipokalijemijom i kongenitalnim ili stečenim produljenjem QT-intervalu. Ne preporuča se koristiti ovaj lijek u kombinaciji s antiparaziticima koji mogu uzrokovati *torsades de pointes* (halofantrin, lumefantrin, pentamidin), metadonom, drugim neurolepticima (amisulprid, klorpromazin, ciamemazin,

droperidol, flupentiksol, flufenazin, propericiazin, haloperidol, pimozyd, pipotiazin, pipamperon, sertindol, sulpirid, sultoprid, tiaprid, zuklopentiksol) i lijekovima koji mogu uzrokovati *torsades de pointes* (citalopram, escitalopram, antiaritmici klase Ia (kinidin, hidrokinidin, dizopiramid) i klase III (amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), arsen, bepridil, cisaprid, difemanil, dolazetron i.v., eritromicin i.v., mizolastin, vinkamin i.v., moksifloksacin, spiramicin i.v. i toremifen) [40].

Sulpirid može uzrokovati produljenje QT intervala, te se preporučuje prije primjene i ako je moguće, ovisno o kliničkom stanju bolesnika, praćenje čimbenika koji mogu pogodovati pojavi poremećaja ritma. Primjerice, ne preporučuje se kombinacija s lijekovima koji uzrokuju bradikardiju kao što su beta blokatori, blokatori kalcijevih kanala koji uzrokuju bradikardiju kao što su diltiazem i verapamil, klonidin, guanfacin, digitalis, te lijekovima koji dovode do neravnoteže elektrolita, osobito koji uzrokuju hipokalemiju: diuretici, laksativi, i.v. amfotericin B, glukokortikoidi, tetrakosaktidi [41].

Kod primjene haloperidola prijavljeni su produljenje QTc intervala i/ili ventrikularne aritmije, kao i iznenadna smrt. Čini se da se rizik od tih događaja povećava kod većih doza, visokih plazmatskih koncentracija, predisponiranih bolesnika ili parenteralne primjene, osobito intravenske. Preporučuje se oprez u bolesnika s bradikardijom, srčanom bolešću, produljenjem QTc intervala u obiteljskoj anamnezi ili značajnom konzumacijom alkohola u osobnoj anamnezi. Opres je potreban i u bolesnika koji bi mogli imati visoke plazmatske koncentracije. Preporučuje se provesti EKG snimanje prije početka liječenja. U svih se bolesnika tijekom liječenja mora procijeniti potreba za EKG praćenjem zbog mogućeg produljenja QTc intervala i ventrikularnih aritmija. Preporučuje se smanjiti dozu haloperidola tijekom liječenja ako je QTc interval produljen, a liječenje se mora prekinuti ako QTc interval premaši 500 ms. Neravnoteže elektrolita, kao što su hipokalijemija i hipomagnezijemija, povećavaju rizik od ventrikularnih aritmija i moraju se korigirati prije nego što se započne

liječenje haloperidolom. Stoga se preporučuje odrediti početnu razinu elektrolita i kontrolirati je tijekom liječenja. Kontraindiciran je u kombinaciji s lijekovima za koje se zna da produljuju QTc interval. Produljenja QTc intervala opažena su kada se haloperidol primjenjivao zajedno s kombinacijom metaboličkih inhibitora ketokonazola (400 mg na dan) i paroksetina (20 mg na dan) [42].

Flufenazin pripada skupini najjačih neuroleptika čija kardiotoksičnost ovisi o dozi, te može doći do produljenja QT- intervala i T-vala, ali su aritmije, ventrikularna tahikadija i fibrilacija ventrikula rijetkost [12].

Kao mjera opreza, primjena litija mora se izbjegavati u bolesnika s kongenitalnim sindromom dugog QT, te u bolesnika koji istodobno primaju druge lijekove za koje je poznato da produljuju QT interval [43].

U osoba s mentalnim poremećajima koji su upućeni na liječenje atipičnim antipsihoticima, kako bi se izbjeglo produženje QT-a i smanjio rizik od ventrikularne tahikardije, liječnici mogu preporučiti aripiprazol i olanzapin u dozvoljenim dozama [44].

U studiji u kojoj se uspoređivala duljina QT intervala kod pacijentica koji su na monoterapiji antipsihotikom ili antidepresivom i pacijentica koje uzimaju antipsihotik u kombinaciji s antidepresivom; nakon dva tjedna liječenja antipsihoticima i / ili antidepresivima; nije pronađeno značajno produženje QT. Duljina intervala QTc nije se značajno razlikovala u skupini monoterapije i politerapije. Više od trećine uključenih žena premašilo je graničnu vrijednost graničnog intervala QTc (450 ms) prije početka liječenja. Ovo istraživanje je pokazalo oprez pri propisivanju lijekova psihijatrijskim pacijentima ženskog spola, posebno ako imaju druge zdravstvene probleme [45].

4.2. Utjecaj antidepresiva na produljenje QT intervala

Triciklički i tetraciklički antidepresivi mogu izazvati tahikardiju, zaravnjenje T-valova, produljenje QT-intervalu i depresiju ST-segmenta. Ovi lijekovi produžuju vrijeme provođenja pa je zato njihova uporaba kod bolesnika s već postojećim problemima provođenja kontraindicirana [24]. Zbog učinka TCA na rad srca kod bolesnika je nužno redovito pratiti EKG [19].

TCA su češće povezani s produljenjem intervala QTc nego selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina. TCA produžuju QTc pretežno blokiranjem Na kanala. Učinak je izraženiji ako se istodobno primjenjuju lijekovi koji blokiraju kalijeve kanale. Amitriptilin, desipramin i imipramin povezani su sa TdP. Toksične doze TCA mogu rezultirati raznim EKG promjenama, poput proširenja QRS kompleksa, produženja QT i TdP. SSRI produžuju interval QT inhibiranjem IKr kanala [46].

Funai i kolege su pokazali da niske doze TCA koje se primjenjuju u liječenju neuropatske boli produljuju QT interval, ali u manjoj mjeri nego što je vidljivo prilikom primjene doza koje se koriste u liječenju depresije. Postoje dovoljni dokazi koji pokazuju da triciklički antidepresivi značajno produljuju QT interval u starijih osoba, ali njihovi antikolinergički učinci i nepovoljni sigurnosni profili pružaju snažnije opravdanje za izbjegavanje njihove upotrebe u gerijatrijskoj populaciji [47].

U razdoblju nakon stavljanja amitriptilina u promet zabilježeni su slučajevi produljenja QT intervala. Potreban je oprez u bolesnika sa značajnom bradikardijom, u bolesnika s nekompenziranim zatajenjem srca ili u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji produljuju QT interval. Poremećaji elektrolita (hipokalemija, hiperkalemija, hipomagnezemija) povećavaju proaritmijski rizik. Lijekovi koji produljuju QT interval

uključujući antiaritmike kao što je kinidin, antihistaminike astemizol i terfenadin, neke antipsihotike (posebice pimozid i sertindol), cisaprid, halofantrin i sotalol, mogu povećati vjerojatnost pojave ventrikularnih aritmija kad se uzimaju s tricikličkim antidepresivima [48].

Ventrikularna tahikardija, fibrilacija ventrikula i *torsade de pointes* vrlo su rijetko zabilježeni u bolesnika koji su liječeni s maprotilinom; no neki su od tih slučajeva bili fatalni [49].

CredibleMeds je ažuriran klinički resurs koji sadrži informacije o lijekovima koji mogu izazvati produženje QT-a i / ili *torsades de pointes*. Na temelju objavljene medicinske literature, sažetaka opisa svojstava lijeka u pakovanju lijekova i FDA-ovog (Food and Drug Administration) sustava prijavljivanja štetnih događaja, CredibleMeds, klasificira lijekove kao one s poznatim, uvjetnim ili mogućim rizikom od *torsades de pointes*. Poznati rizik od *torsades de pointes* imaju lijekovi koji produljuju QT interval i koji su jasno povezani s poznatim rizikom od TdP, čak i ako se uzimaju u preporučenim terapijskim dozama. Uvjetni rizik od *torsades de pointes* imaju lijekovi koji su povezani s TdP samo pod određenim uvjetima (npr. kod previsoke doze, u bolesnika s hipokalemijom ili kada se uzimaju s lijekovima s kojima ulaze u interakcije) ili lijekovi koji stvaraju uvjete koji olakšavaju ili izazivaju TdP (npr. izazivaju poremećaj elektrolita koji inducira TdP). Vjerojatni rizik od *torsades de pointes* imaju lijekovi koji mogu izazvati produženje QT-a, ali trenutno nema dokaza o riziku od TdP kada se uzimaju prema preporuci. Prema tome, citalopram i escitalopram su klasificirani tako da imaju poznati rizik od *torsades de pointes*, dok su fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin i sertralin su klasificirani tako da imaju uvjetni rizik od *torsades de pointes* [50].

Čini se da citalopram produljuje interval QT više nego ostali selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, iako klinički značaj ovog produljenja ostaje nejasan . U usporedbi s citalopramom, escitalopram produljuje QT interval u manjoj mjeri [51]. I

citalopram i escitalopram pokazuju produljenje QT intervala ovisno o dozi, te je korelacija između doze i QTc slična za oba lijeka neovisno o tome što citalopram ima veći utjecaj na produljenje QT intervala [52].

Citalopram je kontraindiciran u bolesnika s poznatim produženjem QT intervala ili prirođenim sindromom produženog QT intervala. Slučajevi produljenja QT intervala i ventrikularne aritmije, uključujući *torsade de pointes*, prijavljeni su za vrijeme post-marketinškog perioda, posebice u bolesnika ženskog spola, s hipokalemijom, ili s od ranije postojećim produljenjem QT intervala ili nekom drugom srčanom bolešću. Poremećaji elektrolita kao hipokalemija i hipomagnezija povećavaju rizik za razvoj malignih aritmija te se moraju korigirati prije početka terapije citalopramom.

Preporučuje se oprez u bolesnika sa značajnom bradikardijom ili u bolesnika s nedavno preboljenim akutnim infarktom miokarda ili nekompensiranim zatajenjem srca. U bolesnika sa stabilnom srčanom bolešću, potrebno je prije početka terapije citalopramom obaviti EKG. Praćenje EKG-a se savjetuje u slučaju predoziranja kod bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca/bradiaritmijama, u bolesnika koji u istodobnoj terapiji imaju lijekove koji produljuju QT interval, ili u bolesnika s izmijenjenim metabolizmom, npr. oštećenjem funkcije jetre.

Kontraindicirana je istodobna primjena citaloprama i lijekova koji produžuju QT interval, kao što su skupina antiaritmika IA i skupina antiaritmika III, antipsihotici (npr. derivati fenotiazina, pimoqid, haloperidol), triciklički antidepresivi, određeni antimikrobni lijekovi (npr. sparfloksacin, moksifloksacin, eritromicin IV, pentamidin te antimalarici (posebno halofantrin), određeni antihistaminici (astemizol, mizolastin) [53].

Nakon stavljanja fluoksetina u promet, prijavljeni su slučajevi produljenja QT intervala i ventrikularne aritmije, uključujući *torsade de pointes*. Fluoksetin se mora koristiti

s oprezom u bolesnika sa stanjima kao što su kongenitalni sindrom produljenja QT intervala, obiteljska anamneza produljenja QT intervala ili drugim kliničkim stanjima koja stvaraju predispoziciju za aritmije (npr. hipokalemija, hipomagnezija, bradikardija, akutni infarkt miokarda ili dekompenzirano zatajenje srca) ili povećavaju izloženost fluoksetinu (npr. oštećenje jetre), te kod bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove za koje je poznato da uzrokuju produljenje QT intervala i/ili *torsade de pointes* [54].

Farmakokinetička i farmakodinamička ispitivanja između fluoksetina i drugih lijekova koji produljuju QT interval nisu provedena. Ne može se isključiti aditivni učinak fluoksetina i tih lijekova. Stoga se istodobna primjena fluoksetina s lijekovima koji produljuju QT interval, mora provesti uz oprez [54].

Primjerice, amiodaron je poznat kao antiaritmički lijek klase III s potencijalom produženja QTc. Ovaj lijek je umjereni inhibitor CYP2C9 i CYP2D6, a fluoksetin se metabolizira uglavnom izoenzimom 2C9 i 2D6. Istodobna primjena fluoksetina i amiodarona može uzrokovati porast koncentracije fluoksetina u plazmi, što dovodi do povećanog rizika od Tdp kod bolesnika sa srčanim oštećenjima. Potencijalna interakcija je klinički značajna i treba razmotriti optimalnu strategiju liječenja [55].

Tablica 5. Usporedba antidepresiva ovisno o njihovom riziku za produljenje QT intervala

[preuzeto iz (56)]

Lijek	Rizik ^a
SSRI	
Citalopram	Umjereni ^b
Escitalopram	Umjereni ^b
Fluoksetin	Nizak
Paroksetin	Nizak
Sertralin	Nizak
SNRI	
Desvenlafaksin	Nizak
Duloksetin	Nizak
Levomilnacipran	Neodređen
Venlafaksin	Umjereni
TCA	
Amitriptilin	Visok
Maprotilin	Visok
Klomipramin	Umjereni
Novi antidepresivi	
Bupropion	Nizak
Mirtazapin	Nizak
Vilazodon	Neodređen

^aunutar terapijskih doza i bez drugih čimbenika rizika

^bproturječni podaci u vezi s kliničkim značajem

Fluvoksamin se ne smije primjenjivati istodobno s terfenadinom, astemizolom ili cisapridom jer se mogu povećati njihove koncentracije u plazmi, što može rezultirati povećanjem rizika za produljenje QT intervala. Zbog nedostatna kliničkog iskustva potrebno je obratiti posebnu pozornost u situaciji nakon akutnog infarkta miokarda [57].

Na temelju trenutne literature čini se da fluoksetin, fluvoksamin i sertralin imaju sličan nizak rizik za produljenje QT-a, te da paroksetin ima najmanji rizik [58].

Paroksetin se ne smije primjenjivati u kombinaciji s tioridazinom budući da, kao i ostali lijekovi koji inhibiraju jetreni enzim CYP450 2D6, paroksetin može povisiti razinu

tioridazina u plazmi. Pojedinačna primjena tioridazina može dovesti do produljenja QT intervala s pridruženom pojavom ozbiljnih ventrikularnih aritmija kao što je *torsades de pointes*, kao i iznenadnom smrću [59].

Povećanje razine pimozida (prosječno za 2,5 puta) zabilježeno je u ispitivanju istodobne primjene jednokratne male doze pimozida (2 mg) i 60 mg paroksetina. Ovo se može objasniti poznatim svojstvom paroksetina da inhibira CYP2D6. Zbog uske terapijske širine pimozida i njegovog poznatog utjecaja na produljenje QT intervala, istodobna primjena paroksetina i pimozida je kontraindicirana [59].

Tijekom primjene sertralina nakon stavljanja u promet zabilježeni su slučajevi produljenog QTc intervala i *torsades de pointes* (TdP). Većina slučajeva dogodila se u bolesnika s drugim prisutnim faktorima rizika za produljeni QTc interval/TdP. Stoga je sertralin potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika koji imaju rizične faktore za produljenje QTc intervala [60].

Istodobna primjena s lijekovima koji produljuju QTc interval (npr. neki antipsihotici i antibiotici) može povećati rizik produljenja QTc intervala i/ili ventrikularnih aritmija. Predoziranje sertralinom može dovesti do produljenja QT-intervalu te se preporučuje praćenje EKG-a u svim slučajevima predoziranja sertralinom [60].

Među SNRI-ovima, duloksetin je pokazao manjak učinka na QTc interval [61].

Nakon stavljanja venlafaksina u promet opisani su slučajevi produljenja QT intervala, TdP, ventrikularne tahikardije i fatalne srčane aritmije, posebno kod predoziranja ili u bolesnika kod kojih su prisutni drugi rizični faktori koji mogu utjecati na produljenje QT intervala/TdP [62].

Uz venlafaksin i tricikličke antidepresive, klaritromicin, eritromicin, entakapon, disopiramid povećava se rizik kardiotoksičnosti [12]. Venlafaksin može zahtijevati više

opreza, posebno u slučajevima predoziranja i u starijih bolesnika ili kod osoba s oštećenjem jetre [56].

Mirtazapin je centralno djelujući presinaptički antagonist α_2 -receptora koji povećava središnju noradrenergičku i serotoninergičku neurotransmisiju, te je njegov učinak na QTc interval ispitivan primjenom uobičajene doze od 45 mg i suprat terapijske doze od 75 mg u randomiziranoj, placebo i moksifloksacinom kontroliranoj kliničkoj studiji koja je uključivala 54 zdrava dobrovoljca. Produljenje QTc intervala je ostalo ispod praga koji se smatra klinički značajnim. Slučajevi produljenja QT intervala, *torsades de pointes*, ventrikularne tahikardije i iznenadne smrti, zabilježeni su tijekom postmarketinškog korištenja mirtazapina. Većina slučajeva koja se pojavila je povezana s predoziranjem ili u bolesnika koji imaju druge faktore rizika za produljenje QT intervala [63].

Produljenje QTc opisano je u bolesnika nakon namjernog predoziranja moklobemidom, ali takvi podaci nisu sustavno ispitivani u bolesnika koji su primali terapijske doze [64].

Terapijska primjena bupropiona vjerojatno je sigurna; međutim, predoziranje bupropiona povezano je s produženjem QT-a [56]. Zabilježena je akutna ingestija bupropiona u dozi višoj 10 puta od maksimalne terapijske doze. Simptomi predoziranja uključivali su omamljenost, gubitak svijesti i/ili promjene EKG-a poput smetnji provodljivosti (uključujući produljenje QRS-kompleksa), aritmije i tahikardije. Zabilježeno je i produljenje QT intervala, ali je ono obično bilo u kombinaciji s produljenjem QRS-kompleksa i ubrzanom srčanom frekvencijom. U ispitivanju sa zdravim dobrovoljcima nije uočen klinički značajan učinak bupropion tableta s prilagođenim oslobađanjem (450 mg/dan) na QTcF interval u usporedbi s placebo nakon 14 dana doziranja do stanja dinamičke ravnoteže [65].

Kao i s ostalim antidepresivima, i s trazodonom su vrlo rijetko opisani slučajevi produljenja QT intervala. Preporuča se oprez kada se trazodon propisuje zajedno s lijekovima koji produljuju QT interval. Trazodon treba pažljivo koristiti u bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću, uključujući i bolesti povezane s produljenjem QT intervala [66].

Istraživanje provedeno u sklopu Rotterdamske studije je obuhvatilo 3377 muškaraca i 4845 žena (> ili = 55 godina) koji su imali trogodišnji elektrokardiogram (EKG). Primarne krajnje točke studije bile su duljina QTc intervala na svakom EKG-u, razlika u intervalu QTc između uzastopnih EKG-ova kod pojedine osobe i rizik od abnormalno produženog intervala QTc. Upotreba lijekova na dan indeksa dobivena je iz automatizirane evidencije izdavanja. Povezanost je ispitana ponovljenom analizom mjerenja prilagođenom dobi, spolu, dijabetes melitusu, hipertenziji, infarktu miokarda, zatajenju srca i uporabi lijekova koji produžuju QTc. Od 8222 sudionika, 813 sudionika (9,9%) razvilo je produženje QTc-a tijekom praćenja, a 492 sudionika (74,4% žena) koristila su psihotropne lijekove u vrijeme EKG-a. Započinjanje terapije s tricikličkim antidepresivima značajno je povećalo QTc interval za 6,9 milisekundi (95-postotni interval pouzdanosti [CI], 3,1-10,7 milisekundi) između uzastopnih EKG-ova u usporedbi s uzastopnim EKG-ovima sudionika koji ne koriste tricikličke antidepresive, posebno se to odnosi na amitriptilin (8,5 milisekundi; 95% CI, 2,8-14,2 milisekunde), maprotilin (13,9 milisekundi; 95% CI, 3,6-24,3 milisekundi) i nortiptilin (35,3 milisekunde; 95% CI, 8,0-62,6 milisekundi). Započinjanje terapije litijem također je značajno povećalo QTc interval (18,6 milisekundi; 95% CI, 4,8-32,4 milisekunde). U ovom prospektivnom kohortnom istraživanju utemeljenom na populaciji, potvrđena je važnost antidepresiva i antipsihotika kao potencijalnih doprinositelja produženju QTc-a [67].

4.3. Uloga farmaceuta prilikom primjene lijekova koji mogu produljiti QT interval

Klinički farmaceut provjeravanjem i upozoravanjem na interakcije i nuspojave u multidisciplinarnoj suradnji s medicinskim zdravstvenim radnicima ima zadaću osigurati pacijentima najbolju i najsigurniju terapiju. Primjer je otkrivanje i praćenje interakcije između makrolidnih antibiotika i lijekova koje dovode do produljenja QT intervala što povećava rizik od kardijalnih aritmija [68].

Farmaceuti se često susreću s pitanjima vezano za lijekove za koje se zna da produljuju QTc interval. Iako su ove informacije često dostupne; potrebno je znati pravilno savjetovati psihijatrijske bolesnike kako prepoznati, procijeniti i primjeniti lijekove koji nose rizik od produljenja QTc [69].

U Australiji je provedeno retrospektivno istraživanje u ustanovi za njegu starijih osoba. Cilj ove studije bio je ispitati učestalost upotrebe lijekova koji produljuju QT i identificirati intervencije koje su poduzeli ljekarnici radi smanjenja rizika od produljenja QT-a prilikom provođenja pregleda lijekova u skrbi za starije osobe. Analizirano je 400 medicinskih dokumenata koje su izradili ljekarnici u Australiji. Procjena je uključivala rizik od produljenja QT-a zbog propisanih lijekova i drugih čimbenika rizika i preporuke ljekarnika za smanjenje rizika od produljenja QT-a. Među 945 propisanih lijekova koji su imali bilo kakvi rizik od produljenja QT-a, najčešći su bili antipsihotici (n = 246, 26%), zatim antidepresivi (19%) i inhibitori protonske pumpe (13%). Analizom 400 dokumenta ustanovljeno je da su 66 stanovnika imala visoki rizik od produljenja QT-a i uzimali su barem jedan lijek povezan s produljenjem QT-a; ipak su ljekarnici intervenirali u samo šest slučajeva (9%), uglavnom kad su propisana dva lijeka koji produljuju QT. Potrebno je povećati svijest farmaceuta koji provode preglede lijekova u vezi s čimbenicima rizika

povezanima s produljenjem QT-a, te je u tom području općenito potrebna daljnja edukacija [70].

Drugo istraživanje je provedeno među psihijatrijskim bolesnicima u Barnabas Health Behavioral Health Center (BHBH) i Monmouth Medical Center (MMC). Naime, malo je smjernica koje određuju kada treba obaviti elektrokardiogram i pratiti QTc-interval. Primarni cilj ovog istraživanja je bio unaprijediti uporabu EKG-a i praćenja QTc-intervalu u rizičnih psihijatrijskih bolesnika nakon primjene standardiziranog protokola praćenja. Sekundarni cilj je bio utvrditi broj intervencija od strane farmaceuta u vezi s korištenjem EKG-a i praćenjem QTc-a u BHBH. Bolesnici koji su zadovoljili kriterije za uključivanje su podvrgnuti procjeni pomoću standardiziranog algoritma za procjenu produženja QTc kako bi se utvrdilo koji su se podaci i prije ispravno pratili. Retrospektivna analiza kontrolne skupine (bez protokola) od 1. siječnja 2016. do 17. srpnja 2017. uspoređena je s prospektivnom analizom interventne skupine (s protokolom) od 11. prosinca 2017. do 11. ožujka 2018. godine. Rezultati su pokazali da je bilo više intervencija od strane farmaceuta, te da je utjecaj ovog protokola u smislu usmjeravanja EKG-a na primjerenije pacijente bio veći u BHBH-u jer se na MMC-u EKG izvodi kao dio početnog ispitivanja bolesnika, što znači da su naručeni za većinu bolesnika bez obzira na indikaciju. Studija je pokazala da u psihijatrijskoj ustanovi primjena standardiziranog protokola praćenja intervala QTc koji redovito provode farmaceuti može uvelike poboljšati primjerenost uporabe EKG-a i praćenja QTc-intervalu [71].

Farmaceuti imaju važnu ulogu u minimiziranju rizika od produženja QTc intervala i TdP-a putem poznavanja lijekova koji su povezani s poznatim ili mogućim rizikom od TdP, individualizirane procjene rizika od produženja QTc intervala izazvanim lijekom, poznavanjem interakcija lijekova koje će najvjerojatnije rezultirati TdP-om i zbog svijesti da se u bolesnika s bubrežnom bolešću mora sniziti doza onih lijekova koji produljuju QTc interval a izlučuju se renalno [8].

Jedna od mogućnosti kako smanjiti rizik od produljenja QT intervala uzrokovanog lijekovima je uvesti preventivne tehnološki napredne farmakovigilancijske aplikacije i odgovarajuće statističke metode za rutinsku analizu lijekova koji dovode do navedene nuspojave [44].

5. ZAKLJUČAK

Zbog visoke stope smrtnosti kod psihijatrijskih bolesnika koja se povezuje s produljenjem QT intervala potrebno je obratiti veću pozornost na ovu nuspojavu. Produljenje QTc intervala je poremećaj koji može dovesti do malignih ventrikularnih aritmija tipa *torsades de pointes*, te iznenadne srčane smrti. Prema trenutno dostupnim literaturnim podacima neki antipsihotici i antidepresivi mogu uzrokovati navedenu nuspojavu te je potreban oprez prilikom njihove primjene.

Smatra se da antipsihotici prve generacije imaju višu tendenciju produžavanja QT intervala u usporedbi s antipsihoticima druge generacije. Visoki rizik pokazuju tioridazin, pimozid, sulftoprid, droperidol, a u nešto manjoj mjeri i haloperidol i klorpromazin. Intravenska primjena haloperidola značajno povećava rizik od produljenja QT intervala, dok levomepromazin može uzrokovati produljenje QT-intervalu ovisno o dozi. Sulpirid može uzrokovati produljenje QT intervala, te se preporučuje praćenje faktora rizika. Prilikom primjene flufenazina može doći do ove nuspojave ali su aritmije rijetkost.

Atipični antipsihotici koji nose visok rizik od produljenja QT intervala su sertindol i ziprasidon. Risperidon ima nešto niži rizik, a kvetiapin, klozapin i olanzapin imaju zanemariv učinak na QT interval. Kod primjene amisulprida važno je znati da on uzrokuje produljenje QTc intervala ovisno o dozi, dok se za aripriprazol smatra da je siguran iako je i kod njega potreban oprez prilikom primjene u bolesnika koji u obiteljskoj anamnezi imaju kardiovaskularne bolesti.

Također, prilikom propisivanja navedenih antipsihotika moraju se uzeti u obzir i drugi faktori rizika koji mogu dovesti do produljenja QT intervala, a to su poremećaji elektrolita (hipokalemija, hiperkalemija, hipomagnezemija) koji se moraju regulirati prije primjene

navedenih lijekova, zatim urođeni sindrom dugog QT-a, pozitivna obiteljska anamneza na ovu bolest, poznate srčane bolesti, te ženski spol i starija životna dob.

Poseban oprez je potreban kada se navedeni antipsihotici istodobno primjenjuju s lijekovima za koje je poznato da nose rizik od produljenja QT intervala (npr. skupina Ia i III antiaritmika, određeni antimikrobni lijekovi, antimalarici, određeni antihistaminici itd.).

Depresivni je poremećaj jedan od najučestalijih psihijatrijskih poremećaja. Procjenjuje se da 3% populacije godišnje oboli od depresivnog poremećaja [21]. Prema procjenama globalnog opterećenja bolestima Svjetske zdravstvene organizacije, depresija će do 2020. godine postati drugi svjetski zdravstveni problem, a gledajući samo žensku populaciju, zdravstveni problem broj jedan. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo mentalni poremećaji su drugi najčešći uzrok hospitalizacija u dobi između 20 i 59 godina (12,4 %) odmah iza novotvorina (14,1 %) [72]. Kao i kod antipsihotika, potrebno je prilikom propisivanja antidepresiva obratiti pozornost na moguće nuspojave i interakcije s drugim lijekovima. Jedna od ozbiljnih nuspojava je produljenje QT intervala.

Triciklički antidepresivi se češće povezuju s produljenjem QT intervala od ostalih skupina antidepresiva. Prvenstveno se to odnosi na amitriptilin, desipramin i imipramin. Ova skupina lijekova značajno produljuju QT interval u starijih osoba, te kada se uzmu u obzir i njihovi antikolinergički učinci, zaključujemo da bi se trebali izbjegavati u gerijatrijskoj populaciji.

Druga skupina antidepresiva koja može dovesti do produljenja QT intervala su SSRI. Citalopram produljuje interval QT više nego ostali selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, te je potreban oprez u bolesnika sa stabilnom srčanom bolešću. Escitalopram, također ima poznati rizik od *torsades de pointes*, dok fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin i sertralin imaju uvjetni rizik od *torsades de pointes*. Čini se da paroksetin ima najmanji rizik.

Prilikom primjene venlafaksina potreban je oprez, posebno kod predoziranja i starije populacije. Slučajevi produljenja QT intervala mirtazapinom su uglavnom zabilježena kod predoziranja ili kada su postojali drugi faktori rizika. Primjena bupropiona se smatra sigurnom kao i primjena trazodona. Ipak potreban je oprez kod primjene kada postoje drugi faktori rizika za produljenje QT intervala.

Potrebno je obratiti poseban oprez prilikom propisivanja navedenih antidepresiva s drugim skupinama lijekova za koje je poznato da produljuju QT interval, te uzeti u obzir i druge faktore rizika jednako kao i kod antipsihotika.

Također je potrebna edukacija farmaceuta u vezi s čimbenicima rizika koji mogu dovesti do produljenja QT intervala, lijekovima koji produljuju QT interval i interakcijama lijekova koji mogu uzrokovati ovu nuspojavu i posljedično dovesti do iznenadne srčane smrti. Pravilnim savjetovanjem od strane farmaceuta mogao bi se rizik od ove nuspojave značajno smanjiti.

6. LITERATURA

1. Dembić M, Brusich S, Louise H. i sur. Sindrom dugog QT intervala — uzrok iznenadne smrti. *Cardiologia Croatica* 2012; vol. 7, br.11/12; 263-275.
2. Balenović D, Prkačin I, Cavrić G, Horvat I, Počanić D, Baotić I. Učinak trimetazidina na produljeni QT interval u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti III-IV stupnja (predijalizna kronična bubrežna bolest). *Acta Med Croatica*; 66 (2012); 153-156.
3. Assar MD, Nachimuthu S, Schusler JM. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. *Ther Adv Drug Saf*; 2012;3(5): 241-253.
4. Birnbaum I, Birnbaum Y, Levine GN. *Electrocardiography*. U: Levine GN. *Cardiology Secrets*. 5th Edition. Elsevier Inc; 2018; 21-28.
5. Nielsen J, Graff C, Kanters JK. i sur. Assessing QT interval prolongation and its associated risks with antipsychotics. *Am J Emerg Med*; 2012;30:837.
6. MSD priručnik dijagnostike i terapije: *Torsades de pointes* Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/kardiologija/aritmije-i-poremecaji-provodjenja/torsades-de-pointes>. Pristupljeno: 02.03.2020.
7. Brody T. *Clinical Trials: Study Design, Endpoints and Biomarkers, Drug Safety, and FDA and ICH Guidelines*. Second Edition. Academic Press, 2016; str.505.
8. Tisdale JE. Drug-induced QT Interval Prolongation and *Torsades De Pointes*: Role of the Pharmacist in Risk Assessment, Prevention and Management. *Can Pharm J (Ott)*. 2016;149(3):139-52.
9. Živković M. Pregled najvažnijih antipsihotika i njihovih mehanizama djelovanja. *Medicus*.2017; 26(2):133-139.

10. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmakologija, Golden marketing-Tehnička knjiga; 2006;str. 525-534.
11. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. Medicinska naklada; 2011;str.487-528.
12. Ivančan V, Makar-Aušperger K, Bilušić M, Lovrenčić-Huzjan A, Herceg M. Živčani sustav. U: Francetić I. i sur. Farmakoterapijski priručnik. 7. izdanje. Medicinska naklada; 2015; str.597-706.
13. Mihaljević-Peješ A, Šagud M. Antipsihotici u kliničkoj praksi. Medicinska naklada, Zagreb 2010.
14. Mihaljević-Peješ A., Šagud M. Antidepresivi u kliničkoj praksi. Medicinska naklada. 2009; str.19.
15. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj. Zagreb: Udruga poslodavaca u zdravstvu. 2018; str. 446.
16. Brintellix - Baza lijekova | Lijekovi : HALMED. Dohvaćeno iz HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Brintellix/10328/> . Pristupljeno: 21.05.2020.
17. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Depresivni poremećaji. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/psihijatrija/poremecaji-raspolozenja/depresivni-poremecaji>. Pristupljeno: 24.05.2020.
18. Požgain I. Kako odabrati optimalnu terapiju za depresivnog bolesnika? Medicus.2017; 26(2):193-198.
19. Kliničke smjernice za liječenje depresivnog poremećaja. Medix, Suppl. I, 2013., str. 2-23.

20. Burke M.J., Preskorn S.H. Therapeutic Drug Monitoring of Antidepressants. *Clinical Pharmacokinet.*1999;37,147–165.
21. Heingsberg N. Farmakoterapija depresivnog poremećaja. U: Francetić I, Vitezić D. *Klinička farmakologija.* Medicinska naklada; 2014;str.441-49.
22. Hamon M., Bourgoin S. Pharmacological profile of antidepressants: a likely basis for their efficacy and side effects? *European Neuropsychopharmacology*; Elsevier B.V., Vol 16, Suppl.V,2006;625-632.
23. Baldwin DS. The Importance of Long-Term Tolerability in Achieving Recovery. *Int J Psychiatry Clin Pract. Suppl. 1*,2006;10:31-7.
24. Uzun S., Kozumplik O., Mimica N., Makarić G., Folnegović- Šmalc V. Nuspojave antidepresiva i interakcije s lijekovima iz drugih skupina. *Medicus* 2004.Vol. 13, No. 1, 69 – 75.
25. Mackay F.J., Dunn N.R., Mann R.D. Antidepressants and the serotonin syndrome in general practice. *Br J Gen Pract.* 1999; 49(448): 871–874.
26. Volpi-Abadie J, Kaye AM, Kaye AD. Serotonin syndrome. *Ochsner J.* 2013;13(4):533–540.
27. Elicea 20 mg filmom obložene tablete- Baza lijekova | Lijekovi : HALMED. Dohvaćeno iz HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Elicea-20-mg-filmom-oblozene-tablete/11698/>. Pristupljeno: 04.06.2020.
28. Girardin F1, Gaspoz JM. Psychiatric patients and QT interval monitoring. *Rev Med Suisse.*2007;3(106):945-8.

29. Chohan PS, Mittal R, Javed A. Antipsychotic Medication and QT Prolongation. Pak J Med Sci. 2015;31(5):1269-71.
30. Gury C, Canceil O, Iaria P. Antipsychotic drugs and cardiovascular safety: current studies of prolonged QT interval and risk of ventricular arrhythmia. Encephale. 2000;26(6):62-72.
31. Šagud M, Mihaljević Peleš A, Vuksan-Ćusa B, Klinar I. Interakcije antipsihotika – jesu li poželjne kombinacije antipsihotika?. Medicus.2017; 26:141-150.
32. Serdolect 12 mg filmom obložene tablete - Baza lijekova | Lijekovi : HALMED. Dohvaćeno iz HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Serdolect-12-mg-filmom-oblozene-tablete/14568/>. Pristupljeno: 17.05.2020.
33. Risset 1 mg filmom obložene tablete - Baza lijekova | Lijekovi : HALMED. Dohvaćeno iz HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Risset-1-mg-filmom-oblozene-tablete/11435/>. Pristupljeno: 17.05.2020.
34. Parnido 3 mg tablete s produljenim oslobađanjem- Baza lijekova | Lijekovi : HALMED. Dohvaćeno iz HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode:<http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Parnido-3-mg-tablete-s-produljenim-oslobadanjem/14594/>). Pristupljeno: 18.06.2020.
35. Sycrest. Dohvaćeno iz EMA - Europska agencija za lijekove :<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sycrest>. Pristupljeno: 18.06.2020.

36. Aktiprol 200 mg tablete - Baza lijekova | Lijekovi : HALMED. Dohvaćeno iz HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Aktiprol-200-mg-tablete/11678/>.
Pristupljeno: 17.05.2020.
37. Aripiprazol Mylan 10 mg tablete Baza lijekova | Lijekovi : HALMED. Dohvaćeno iz HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Aripiprazol-Mylan-10-mg-tablete/14832/>.
Pristupljeno: 17.05.2020.
38. Xomolix 2,5 mg/ml otopina za injekciju - Baza lijekova | Lijekovi : HALMED. Dohvaćeno iz HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Xomolix-25-mg-ml-otopina-za-injekciju/11922/>.
Pristupljeno: 18.05.2020.
39. Prazine 100 mg obložene tablete - Baza lijekova | Lijekovi : HALMED. Dohvaćeno iz HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Prazine-100-mg-oblozene-tablete/10484/>.
Pristupljeno: 18.05.2020.
40. Nozinan 100 mg filmom obložene tablete- Baza lijekova | Lijekovi : HALMED. Dohvaćeno iz HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Nozinan-100-mg-filmom-oblozene-tablete/14701/>.
Pristupljeno: 18.06.2020.
41. Eglonyl 50 mg tvrde kapsule- Baza lijekova | Lijekovi : HALMED Dohvaćeno iz HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Eglonyl-50-mg-tvrde-kapsule/12078/>.
Pristupljeno: 18.06.2020.

42. Haldol 10 mg tablete - Baza lijekova | Lijekovi : HALMED. Dohvaćeno iz HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Haldol-10-mg-tablete/12577/>. Pristupljeno: 18.05.2020.
43. Litijev karbonat JGL 300 mg tablete - Baza lijekova | Lijekovi : HALMED Dohvaćeno iz HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode:<http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Litijev-karbonat-JGL-300-mg-tablete/15042/>. Pristupljeno: 18.06.2020.
44. Aronow WS, Shamliyan TA. Effects of atypical antipsychotic drugs on QT interval in patients with mental disorders *Ann Transl Med.* 2018;6(8):147.
45. Sumić JČ, Barić V, Bilić P, Herceg M, Sisek-Šprem M, Jukić V. QTc and psychopharmacs: are there any differences between monotherapy and polytherapy. *Ann Gen Psychiatry.* 2007;6:13.
46. Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. *Ther Adv Drug Saf.* 2012; 3(5): 241–253.
47. Rochester MP, Kane AM, Linnebur SA, Fixen DR. Evaluating the risk of QTc prolongation associated with antidepressant use in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf.* 2018; 9(6): 297–308.
48. Amyzol 10 mg filmom obložene tablete - Baza lijekova | Lijekovi : HALMED. Dohvaćeno iz HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Amyzol-10-mg-filmom-oblozene-tablete/12998/>. Pristupljeno: 09.06.2020.
49. Ladiomil 25 mg filmom obložene tablete - Baza lijekova | Lijekovi : HALMED. Dohvaćeno iz HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode:

- <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Ladiomil-25-mg-filmom-oblozene-tablete/15482/>. Pristupljeno: 09.06.2020.
50. Assimon MM, Brookhart MA, Flythe JE. Comparative Cardiac Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors among Individuals Receiving Maintenance Hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology* 2019; 30(4): 611–623.
 51. Beach SR, Celano CM, Sugrue AM. i sur. QT prolongation, *torsades de pointes*, and psychotropic medications: a 5-year update. *Psychosomatics*. 2018;59(2):105–122.
 52. Hasnain M, Howland RH, Vieweg WV. Escitalopram and QTc prolongation. *J Psychiatry Neurosci*. 2013; 38(4): E11.
 53. Citalon 20 mg filmom obložene tablete - Baza lijekova | Lijekovi : HALMED. Dohvaćeno iz HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Citalon-20-mg-filmom-oblozene-tablete/11064/>. Pristupljeno: 06.06.2020.
 54. Portal 20 mg tvrde kapsule - Baza lijekova | Lijekovi : HALMED. Dohvaćeno iz HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Portal-20-mg-tvrde-kapsule/12897/>. Pristupljeno: 08.06.2020.
 55. Wei A, Peng J, Gu Z, Li J. QTc prolongation and *torsades de pointes* due to a coadministration of fluoxetine and amiodarone in a patient with implantable cardioverter–defibrillator. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(49): e9071.
 56. Murphy RL, Choi S, Bostwick JR. QT Prolongation and Antidepressants. *Psychiatric Times*. Vol 37, No 3.

57. Fevarin 100 mg filmom obložene tablete - Baza lijekova | Lijekovi : HALMED.
Dohvaćeno iz HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode:
<http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Fevarin-100-mg-filmom-oblozene-tablete/13514/>. Pristupljeno: 08.06.2020.
58. Funk KA, Bostwick JR. A comparison of the risk of QT prolongation among SSRIs. *Ann Pharmacother.* 2013;47(10):1330-41.
59. Seroxat 20 mg filmom obložene tablete - Baza lijekova | Lijekovi : HALMED.
Dohvaćeno iz HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode:
<http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Seroxat-20-mg-filmom-oblozene-tablete/11583/>. Pristupljeno: 08.06.2020.
60. Asentra 50 mg filmom obložene tablete - Baza lijekova | Lijekovi : HALMED.
Dohvaćeno iz HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode:
<http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Asentra-50-mg-filmom-oblozene-tablete/13765/>. Pristupljeno: 08.06.2020.
61. Rochester MP, Kane AM, Linnebur SA, Fixen DR. Evaluating the risk of QTc prolongation associated with antidepressant use in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf.* 2018; 9(6): 297–308.
62. Velafax 37,5 mg tablete - Baza lijekova | Lijekovi : HALMED. Dohvaćeno iz HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode:
<http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Velafax-375-mg-tablete/11255/>.
Pristupljeno: 09.06.2020.
63. Calixta 15 mg filmom obložene tablete tablete - Baza lijekova | Lijekovi : HALMED.
Dohvaćeno iz HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode:

- <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Calixta-15-mg-filmom-oblozene-tablete/11117/>. Pristupljeno: 09.06.2020.
64. Waring WS. Clinical use of antidepressant therapy and associated cardiovascular risk. *Drug Healthc Patient Saf.* 2012; 4: 93–101.
 65. Bupropion Genericon 150 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem - Baza lijekova | Lijekovi : HALMED. Dohvaćeno iz HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode:<http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Bupropion-Genericon-150-mg-tablete-s-prilagodenim-oslobadanjem/15671/>. Pristupljeno: 09.06.2020.
 66. Trittico 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem - Baza lijekova | Lijekovi : HALMED. Dohvaćeno iz HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Trittico-150-mg-tablete-s-produljenim-oslobadanjem/12660/>. Pristupljeno: 09.06.2020.
 67. Van Noord C, Straus SM, Sturkenboom MC i sur. Psychotropic drugs associated with corrected QT interval prolongation. *J Clin Psychopharmacol.* 2009; 29(1):9-15.
 68. Kuruc Poje D, Mađarić V, Janeš Poje V, Marušić S. Uloga kliničkog farmaceuta u upravljanju antimikrobnim lijekovima. *Infektološki glasnik.* 2018;38:4, 103-108.
 69. Zolezzi M, Cheung L. A Literature-Based Algorithm for the Assessment, Management, and Monitoring of Drug-Induced QTc Prolongation in the Psychiatric Population. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018;15:105-114.
 70. Christensen L, Turner R, Peterson GM i sur. Identification of Risk of QT Prolongation by Pharmacists When Conducting Medication Reviews in Residential Aged Care Settings: A Missed Opportunity? *J Clin Med.* 2019;8(11):1866.

71. Daniel NM, Walsh K, Leach H, Stummer L. Implementation of a QTc-interval monitoring protocol by pharmacists to decrease cardiac risk in at-risk patients in an acute care inpatient psychiatric facility. *Ment Health Clin.* 2019;9(2):82-87.
72. Depresija - Hrvatski zavod za javno zdravstvo. (16. lipanj 2020). Dohvaćeno iz: <https://www.hzjz.hr/sluzba-promicanje-zdravlja/depresija/>

8. PRILOZI

8.1. POPIS TABLICA

Tablica 1. Prikazuje učinak blokade pojedinih receptora [preuzeto iz 13]	10
Tablica 2. Skupine antidepresiva prema mehanizmu djelovanja [preuzeto iz (19)]	16
Tablica 3. Antidepresivi i drugi lijekovi, koji se mogu koristiti u liječenju depresije, a prisutni su na našem tržištu [preuzeto iz (19)]	21
Tablica 4. Nuspojave antidepresiva [preuzeto iz (24)].....	26
Tablica 5. Usporedba antidepresiva ovisno o njihovom riziku za produljenje QT intervala [preuzeto iz (56)].....	40

8.2. POPIS SLIKA

Slika 1. Produljenje QT-intervalu uzrokovano lijekovima [preuzeto iz (7)]	2
Slika 2. Usporedba <i>torsades de pointes</i> i normalnog sinus ritma (gornja slika prikazuje normalni sinus ritam, a donja <i>torsades de pointes</i>) [preuzeto iz (8)].....	3

8.3. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

TdP – *torsades de pointe*

EKG – elektrokardiogram

5-HT-receptor – 5-hidroksitriptamin (serotoninski) receptor

D₂-agonist – agonist dopaminskih receptora

PET studije – studije pozitronske emisijske tomografije

D₂-receptor – dopaminski receptor

D₄-receptor – dopaminski receptor

α-adrenoreceptora – noradrenergični receptor

EPS – ekstrapiramidne nuspojave

H₁-receptori – histaminski receptori

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

PFC – prefrontalni korteks

BDNF – engl. brain-derived neurotrophic factor

TCA – triciklički antidepresivi

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

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

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

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

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

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

NA – noradrenalin

DA – dopamin

SERT – serotoniniski transporter

NAT – noradrenalinski transporter

MAO-A – monoaminooksidaza A

MAO-B – monoaminooksida B

MT₁ i MT₂ receptori – melatonergički receptori

SIPPS – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

MDD – (eng. major depressive disorder) – veliki depresivni poremećaj

PTSD – (eng. post-traumatic stress disorder) – posttraumatski stresni poremećaj

OCD – (eng. obsessive-compulsive disorder) – opsesivno-kompluzivni poremećaj

GAD – (eng. generalized anxiety disorder) – generalizirani anksiozni poremećaj

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

TDM – (eng. therapeutic drug monitoring) – terapijsko praćenje lijekova

TD – tardivna diskinezija

NICE – (eng. National Institute for Health and Care Excellence) – Nacionalni institut za izvrsnost u zdravstvu

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

CYP enzimi – (eng. Citokrom P450) – citokrom P450 metabolički enzimi

HALMED – Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

EMA – (eng. European Medicines Agency) – Europska agencija za lijekove

hERG geni – human ether-a-go-related geni

IV – intravenska primjena lijeka

BHBH – Barnabas Health Behavioral Health Center

MMC – Monmouth Medical Center