

Metaboličke nuspojave lijekova

Bičanić, Ian

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:502444>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-13**



Repository / Repozitorij:

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



Ian Bičanić

Metaboličke nuspojave lijekova

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegij Farmakologija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky.

Zahvaljujem se svojoj mentorici na stručnom vodstvu, strpljenju, pomoći i savjetima tijekom pisanja diplomskog rada.

Zahvaljujem svojim prijateljima i kolegama što su mi svojim prisustvom i druženjima olakšali i uljepšali studiranje. Zahvaljujem svojoj obitelji, posebice roditeljima i mojoj djevojci Antoneli na neizmjenoj ljubavi, podršci i strpljenju. Bez svih vas ne bih bio osoba kakva sam danas.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. METABOLIČKE NUSPOJAVE LIJEKOVA.....	3
2. OBRAZLOŽENJE TEME.....	4
3. MATERIJALI I METODE.....	5
4. RASPRAVA.....	6
4.1. PODJELA METABOLIČKIH NUSPOJAVA.....	6
4.2. LIJEKOVI KOJI UZROKUJU METABOLIČKE NUSPOJAVE.....	19
4.2.1. ANTIPSIHOTICI.....	19
4.2.2. ANTIEPILEPTICI.....	34
4.2.3. KORTIKOSTEROIDI.....	38
4.2.4. INHIBITORI PROTEAZE.....	41
4.2.5. OSTALI LIJEKOVI.....	43
5. ZAKLJUČAK.....	45
6. LITERATURA.....	46
7. SAŽETAK.....	50
8. SUMMARY.....	51

1. UVOD

1.1. METABOLIČKE NUSPOJAVE LIJEKOVA

Metabolički sindrom obuhvaća čimbenike usko povezane s povećanim rizikom od razvoja kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa tipa II. Temeljeno na podacima prikupljenima u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) između 1988. i 1994. Godine, procjenjuje se kako 24 % odrasle populacije u SAD-u zadovoljava sve preduvjete za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma. Dvije danas najprihvaćenije definicije metaboličkog sindroma su od Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organisation*, WHO) i američkog Nacionalnog edukacijskog programa o kolesterolu (engl. *National cholesterol education program*, NCEP). Definicija predložena od strane WHO-a obuhvaća inzulinsku rezistenciju i s njom povezani dijabetes tipa II kao temeljne komponente koje dolaze u kombinaciji s barem dvoje od sljedećeg: pretilost, hipertenzija, mikroalbuminurija, hipertrigliceridemija i/ili niski kolesterol visoke gustoće (HDL-C). NCEP je 2001. godine definirao metabolički sindrom kroz prisutnost barem tri od pet poremećaja: pretilost centralnog tipa, hipertrigliceridemija, nizak HDL-C, hipertenzija i hiperglikemija natašte. Prema mišljenju NCEP-a, metabolički sindrom ne uključuje diabetes mellitus tipa II, već mu prethodi, dok je WHO stava kako se ta dva patološka stanja preklapaju. Prema NCEP-ovom panelu za liječenje odraslih III (engl. *Adult Treatment Panel*, ATP III), pacijentu se može dijagnosticirati metabolički sindrom kada ima tri ili više od navedenih stanja: hipertenzija; prisutnost visceralnog masnog tkiva definirana kroz opseg struka veći od 102 cm za muškarce, odnosno 88 cm za žene; razina triglicerida u plazmi veća od 150 mg/dL; HDL-C manji od 40 mg/dL za muškarce, odnosno manji od 50 mg/dL za žene; razina glukoze u plazmi natašte veća od 110 mg/dL, što ukazuje na inzulinsku rezistenciju. Postoje brojna suprotstavljena stajališta treba li pojam metaboličkog sindroma biti primarno usmjeren na inzulinsku rezistenciju, metaboličke posljedice pretilosti, rizik od kardiovaskularnih bolesti ili jednostavno sačinjavati veliku skupinu povezanih čimbenika. Danas je većinom usuglašeno da temeljna obilježja metaboličkog sindroma obuhvaćaju prisutnost značajnije količine visceralnog masnog tkiva, tj. pretilost centralnog tipa, dislipidemiju, inzulinsku rezistenciju i njome izazvanu hiperglikemiju te hipertenziju (Wofford i sur., 2006).

Mehanizmi koji dovode do nastanka metaboličkog sindroma nisu potpuno jasni. Vjerojatno je riječ o složenom međudjelovanju primarne bolesti, farmakoloških svojstava lijeka(ova) te niza drugih promjenjivih i nepromjenjivih čimbenika rizika. U nepromjenjive čimbenike rizika za nastanak metaboličkog sindroma ubrajaju se dob, spol (u liječenih žena se češće opažaju promjene), prisutnost pretilosti, dijabetesa i kardiovaskularnih oboljenja u obitelji, rasna i etnička pripadnost (veći rizik kod pacijenata ne-europskog podrijetla) te genetske osobitosti pojedinca. Promjenjivi čimbenici rizika su prekomjerna tjelesna masa pacijenta, pušenje, prekomjerna konzumacija alkohola, tjelesna neaktivnost te loše prehrabene navike (Wofford i sur., 2006).

Poveznica između primjene lijeka i razvoja metaboličkog sindroma sve se više uočava kod mnogih učestalo korištenih lijekova. Postoje dokazi koji ukazuju na sinergistički odnos komponenti metaboličkog sindroma, posebice dislipidemije, hipertenzije i hiperglikemije, a lijekovi koji se primjenjuju za različita stanja mogu utjecati na jednu ili više komponenti metaboličkog sindroma. Primjena određenih skupina lijekova može utjecati na povećanje tjelesne mase te uzrokovati promjene u metabolizmu glukoze i/ili lipida, što potencijalno doprinosi razvoju metaboličkog sindroma (Wofford i sur., 2006).

Metabolički poremećaji, posebice povećanje tjelesne mase, povezuju se s primjenom mnogih psihotropnih lijekova primjerice antidepresiva, lijekova koji utječu na raspoloženje i antipsihotika, što može dugoročno imati vrlo štetne posljedice za zdravlje pacijenata i povećati mortalitet (Tschoner i sur., 2007).

Pacijenti s teškim psihičkim poremećajima poput shizofrenije imaju veću učestalost razvoja metaboličkog sindroma od ostatka populacije, a povećana incidencija u skupini psihičkih bolesnika može se pripisati samom psihičkom poremećaju, prisutnosti čimbenika rizika za kardiovaskularne bolesti i dijabetes tipa II kao što su pretilost, nezdrava prehrana bogata zasićenim mastima i siromašna vlaknima, nedovoljno tjelesne aktivnosti, pušenje (sve navedeno je vrlo učestalo u pacijenata sa shizofrenijom) i između ostalog nuspojavama terapije antipsihoticima (Amogne i sur., 2021).

Povećanje težine, osobito kad se prikazuje intraabdominalnom pretilošću (koja se procjenjuje opsegom struka), ima značajnu ulogu u razvoju poremećaja karakterističnih za metabolički sindrom, iako hiperlipidemija i hiperglikemija mogu nastati i bez očitog porasta tjelesne težine (Wofford i sur., 2006).

Istraživanje provedeno u Ujedinjenim Arapskim Emiratima (UAE) ukazuje na učestalost metaboličkog sindroma od 58,9 %, 44,2 %, odnosno 34,2 % kod pacijenata oboljelih od shizofrenije, bipolarnog poremećaja, odnosno depresivnog poremećaja. Prilikom navedenog istraživanja su uočeni faktori koji su često prisutni kod pacijenata koji su razvili metabolički sindrom: starija dob, pretilost, ženski spol, dijabetes u obiteljskoj anamnezi, dulje razdoblje mentalnog oboljenja i terapija psihotropnim lijekovima. Čimbenici rizika za razvoj metaboličkog sindroma kod mentalnih bolesnika često se zanemaruju/podcjenjuju i nisu pravilno i pravovremeno liječeni, što prati i činjenica da pacijenti s teškim mentalnim poremećajima imaju 2-3 puta veći mortalitet u odnosu na opću populaciju. Time se pokazalo da je liječenje antipsihoticima izazvanih metaboličkih nuspojava potencijalno jednako značajno za dobrobit pacijenata koliko i liječenje same psihičke bolesti (Amogne i sur., 2021).

Epilepsija kao patološko stanje također se povezuje s povišenim rizikom za kardiovaskularna oboljenja. Kod osoba oboljelih od epilepsije terapija antikonvulzivima može doprinijeti razvoju pretilosti i metaboličkog sindroma (Rakitin i sur., 2016).

Sukladno tome, zdravstvenim institucijama se nameće važnost prepoznavanja i razumijevanja uzročno-posljedične veze između primjene određenih lijekova i rizika razvoja metaboličkog sindroma te u konačnici odgovornog praćenja terapije i uvođenje mogućih mjera prevencije kod rizičnih pacijenata. Posebnu pozornost potrebno je pridati odabiru terapije kod visokorizičnih pacijenata - pretilih te onih koji imaju druge čimbenike rizika za razvoj šećerne bolesti i kardiovaskularnih oboljenja (Wofford i sur., 2006).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Metabolički sindrom postaje sve ozbiljniji zdravstveni problem o čemu svjedoči i činjenica da su s njim povezane komplikacije (bolesti kardiovaskularnog sustava i dijabetes) među najčešćim uzrocima smrti današnjice. Dok su nezdravi, stresan način života i genetske predispozicije obično u središtu pozornosti pri određivanju uzroka metaboličkih poremećaja, utjecaj lijekova na metabolički disbalans te s time povezane nuspojave često su podcijenjene i zanemarene. Primjerice, lijekovi za liječenje različitih patoloških stanja koja danas postaju sve raširenija među mlađom populacijom, kao što su psihički poremećaji, predstavljaju značajan rizik od razvoja metaboličkog sindroma, a potencijal za razvoj metaboličkih nuspojava imaju i lijekovi široke terapijske primjene, kao što su primjerice kortikosteroidi. Velika raširenost i terapijska nezamjenjivost određenih skupina lijekova, kao i nerazumijevanje točnih mehanizama kojima dovode do razvoja metaboličkih nuspojava predstavljaju ozbiljan zdravstveni izazov. Praćenjem učestalosti nastanka metaboličkih nuspojava uzrokovanih pojedinim skupinama lijekova te razumijevanjem mehanizama njihova nastanka bilo bi moguće djelovati preventivno, odnosno spriječiti njihov nastanak te minimalizirati negativne posljedice na zdravlje pacijenta, što pozitivno utječe na terapijske ishode.

U okviru ovog rada sistematizirano su prikazane skupine lijekova koje imaju izraženije metaboličke nuspojave te su opisani mehanizmi njihova nastanka. Metaboličke nuspojave lijekova zaslužuju pozornost kliničara koji lijekove propisuju, ali i farmaceuta koji lijekove izdaju budući da se pravilnim odabirom lijekova za svakog pojedinog pacijenta, kao i pravilnim savjetovanjem pacijenta o terapiji i nefarmakološkim mjerama mogu smanjiti rizici metaboličkih komplikacija.

3. MATERIJALI I METODE

Tijekom pisanja ovog diplomskog rada korištena je online baza podataka, prvenstveno Web of Science Core Collection i Scopus te Science direct. Osim toga, pregledana je dostupna znanstvena literatura i internetske stranice zdravstvenih organizacija uključujući Hrvatsku agenciju za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), Svjetsku zdravstvenu organizaciju (WHO) i Američku agenciju za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration, FDA). Na analitički i kritički način proučavana je literatura prema temi istraživanja. U pretraživanju znanstvene literature korištene su ključne riječi na engleskom jeziku: *metabolism, metabolic side effects, metabolic syndrome, drug induced metabolic syndrome, antipsychotics, antiepileptics, corticosteroids, diuretics, beta-blockers*, itd. Temeljitim proučavanjem znanstvenih članaka odabrani su relevantni rezultati, rasprave i zaključci. Na temelju tih podataka (saznanja) formirana su vlastita razmatranja vezana za problematiku odabrane teme diplomskog rada.

4. RASPRAVA

4.1. PODJELA METABOLIČKIH NUSPOJAVA

Povećanje tjelesne mase/pretilost

Utjecaj prekomjerne tjelesne mase/pretilosti na razvoj metaboličkog sindroma opće je prepoznat. Sve više rastuća zastupljenost pretilosti u svjetskoj populaciji dodatno otežava situaciju pretvarajući se u epidemiju globalnih razmjera. Prema podacima koje navodi WHO, u 2016. godini više od 1,9 milijardi odraslih osoba starijih od 18 godina imaju prekomjernu tjelesnu težinu (BMI = 25-29,9), a od toga je 650 milijuna odraslih osoba pretilo (BMI \geq 30). Svjetska zastupljenost pretilosti gotovo se utrostručila od 1975. godine do 2016. godine (WHO, 2021).

Epidemija pretilosti prisutna u djece i adolescenata još je više zabrinjavajuća te zahvaća 15 % mlađih od 18 godina. Ukoliko se navedeni trendovi rasta pretilosti ne zaustave, posebice kod djece i adolescenata, doći će do daljnjeg porasta udjela pretilih osoba u odrasloj populaciji i posljedično do porasta incidencije metaboličkog sindroma. Štoviše, prema nekim procjenama do 2030. godine 38 % svjetskoga stanovništva bi moglo imati prekomjernu tjelesnu masu (Wofford i sur., 2006).

Pretilost je čimbenik rizika za razvoj inzulinske rezistencije i posljedično dijabetesa, hipertenzije i povišenih razina triglicerida. S porastom udjela masnog tkiva, posebice u abdominalnom području, proporcionalno raste i učestalost metaboličkih poremećaja. Prema rezultatima istraživanja, malo povećanje tjelesne mase uzrokuje značajni porast učestalosti dijabetesa tipa II. Štoviše, već i umjereni porast indeksa tjelesne mase (≥ 1.0) (engl. *body mass index*, BMI) pokazuje pozitivnu linearnu korelaciju s povećanom smrtnošću izazvanom kardiovaskularnim bolestima (Shirzadi i sur., 2006).

Lijekovi mogu imati nepredvidive i varijabilne učinke na tjelesnu masu: lijek koji kod jednog pacijenta izaziva povećanje tjelesne mase može uzrokovati smanjenje iste kod drugog pacijenta. Neki lijekovi pak uzrokuju smanjenje tjelesne mase u početnom periodu uzimanja, dok kod dugotrajne primjene mogu uzrokovati njen porast. Utjecaj lijeka na tjelesnu masu pacijenta često ovisi o čimbenicima kao što su medikacijska povijest, stil života, prehrana, tjelovježba te postojeća inzulinska rezistencija. Procjena utjecaja farmakološke terapije na

tjelesnu masu u kliničkim studijama je teško procijeniti zbog različitog trajanja ispitivanja (od nekoliko mjeseci do nekoliko godina), pri čemu treba uzeti u obzir da učinak lijeka na tjelesnu masu može biti i kumulativan tijekom vremena primjene (Saunders i sur., 2016).

Rezultati nekih studija pokazuju proporcionalan odnos između BMI-a i broja propisanih lijekova, kao i vrste lijekova koje bolesnik uzima, posebice antipsihotika. Farmakoterapijom potaknut porast tjelesne mase korelira s određenim čimbenicima: ženski spol, niski BMI prije početka terapije, variranje tjelesne mase tijekom odrasle dobi, pretilost u obiteljskoj anamnezi. Štoviše, iz rezultata nedavno provedenih istraživanja može se zaključiti kako su bolesnici normalne i prekomjerne tjelesne mase podložniji lijekovima izazvanom povećanju mase od pretilih pacijenata. Osobe s niskim BMI-om na početku liječenja su posebno podložni povećanju mase uključujući djecu i adolescente (Torrent i sur., 2008).

Tijekom proteklih 30 godina povećanje tjelesne mase prepoznato je kao neželjeni učinak brojnih psihofarmaka korištenih najčešće u terapiji shizofrenije i poremećaja raspoloženja. Provedena istraživanja pokazala su da tek 20 % psihijatara prati promjene u opsegu struka svojih pacijenata na terapiji psihofarmacima. Kao posljedica povećanja tjelesne težine pacijenti razvijaju negativno mišljenje o terapiji što dovodi do smanjenja adherencije i u konačnici nepovoljno utječe na tijek bolesti i ishode liječenja (povećana učestalost relapsa i hospitalizacije) (Torrent i sur., 2008).

Inzulinska rezistencija/dijabetes

Inzulinska rezistencija smatra se važnim metaboličkim poremećajem u patogenezi kroničnih kardiovaskularnih bolesti, posebice bolesti srca. Inzulinska rezistencija s vremenom često dovodi do razvoja hiperglikemije i posljedično dijabetesa. Dijabetes je kronična bolest koju karakterizira hiperglikemija izazvana nedovoljnom proizvodnjom i solobađanjem inzulina iz gušterače i/ili inzulinskom rezistencijom. Prema procjenama WHO-a, u 2019. godini dijabetes je deveti po redu uzrok smrti u svijetu, pri čemu je otprilike 1,5 milijuna smrti izravno povezanih s dijabetesom. Postoje brojni rizični čimbenici koji doprinose razvoju dijabetesa uključujući genetske predispozicije, dijabetes u obiteljskoj anamnezi, pretilost, stariju dob, nedovoljnu fizičku aktivnost, komorbiditete kao što je HIV, ali i primjena određenih lijekova

koji se povezuju s rizikom od hiperglikemije i u konačnici dijabetesa (La Preze i Robinson, 2021).

Pokazalo se kako žene s dijabetesom imaju veću učestalost razvitka kroničnih bolesti srca od muškaraca koji također boluju od dijabetesa, iz čega se može zaključiti da učinci povezani s inzulinskom rezistencijom imaju veći značaj kod ženske populacije. Promjene u razini inzulina u krvi i posljedično metabolizmu glukoze povezuju se i s menopauzom. Menopauza dovodi do razvoja vlastitog „metaboličkog sindroma“, gdje progresivni gubitak funkcije jajnika izaziva smanjeno lučenje inzulina, a organizam tu promjenu nastoji uravnotežiti povećanjem poluživota inzulina u plazmi. Menopauzom inducirana inzulinska rezistencija ne nastupa odmah, već se promjene u osjetljivosti stanica na inzulin javljaju postupno i s vremenom postaju izraženije. Povećanje inzulinske rezistencije prati pojačano lučenje inzulina kao odgovor na prisutnost glukoze. Kao neželjeni učinak menopauze javlja se i promjena u tjelesnom sastavu: povećano odlaganje masnog tkiva u abdominalnom području (inače dominantno područje odlaganja masnog tkiva kod muškog spola) i smanjeno odlaganje masnog tkiva u području bokova i bedara (inače uobičajena područja za ženski spol). Navedene promjene u odlaganju masnog tkiva dodatno potiču razvoj abnormalnosti u metabolizmu lipida i glukoze te lučenju i osjetljivosti tkiva na inzulin. Daljnjim napredovanjem menopauze povećava se inzulinska rezistencija koja u kombinaciji s promjenama u metabolizmu lipida i lipoproteina pogoduje stvaranju ateroma i razvoju ateroskleroze (Stevenson, 2004).

Hiperglikemija uzrokuje oštećenja kardiovaskularnog sustava aktivacijom signalnih puteva koji dovode do povećanja oksidativnog stresa. Predložena su četiri mehanizma nastanka s glikemijom povezanih oštećenja krvnih žila: povećano stvaranje krajnjih produkata glikozilacije, smanjena proizvodnja glutationa aktivacijom poliolskog puta, povećana aktivacija heksozaminskog puta i aktivacija puta preko protein kinaze C. Sve navedene mehanizme međusobno povezuje inhibicija glikolitičkog enzima gliceraldehid-3 fosfat dehidrogenaze (GADPH) izazvana prekomjernom produkcijom superoksida što rezultira povećanjem koncentracije uzvodnih glikolitičkih intermedijera i glukoze. Hiperglikemijom izazvanim oštećenjima krvnih žila posebice su podložni periferni živci, glomeruli bubrega, retina te arterije u mozgu, srcu i udovima. Njihova izloženost reaktivnim kisikovim spojevima dovodi do razvoja kardiomiopatije, ateroskleroze, pa čak i bubrežne disfunkcije (Yuen i sur., 2021).

Nekontrolirana hiperglikemija i dijabetes znatno povećavaju rizik od navedenih mikro- i makrovaskularnih komplikacija što čini pravovremeno prepoznavanje i prikladnu intervenciju ključnima u zaustavljanju potencijalnih zdravstvenih problema pri propisivanju lijekova koji mogu uzrokovati inzulinsku rezistenciju i s njom povezane poremećaje u metabolizmu glukoze (La Preze i Robinson, 2021).

Lijekovima izazvana hiperglikemija ili dijabetes mogu nastati različitim mehanizmima koji između ostalog uključuju povećanu hepatičku produkciju glukoze, intoleranciju na glukozu i autoimuno razaranje beta-stanica gušterače, inzulinsku rezistenciju i smanjeno lučenje inzulina. Skupine lijekova čiju je primjenu važno pratiti zbog rizika od izazivanja dijabetesa navedeni su u Tablici 1. Pritom je važno naglasiti da se lijekovima izazvan dijabetes uobičajeno javlja kod duže primjene i viših doza rizičnih skupina lijekova (La Preze i Robinson, 2021).

Tablica 1 Lijekovi koji uzrokuju poremećaj u metabolizmu glukoze. Prilagođeno iz LaPreze i Robinson (2021)

Skupina lijekova	Lijekovi	Mehanizmi utjecaja na metabolizam glukoze	Učestalost razvitka hiperglikemije ili dijabetesa	Reverzibilnost metaboličke nuspojave kod kratkotrajnog uzimanja
antipsihotici	tipični- klorpromazin, fenotiazini i perfenazin atipični- kvetiapin, paliperidon, risperidon, klozapin, olanzapin	oštećenje beta-stanica gušterače, smanjeno lučenje inzulina i inzulinska rezistencija	10-30 %	reverzibilno
tiazidni diuretici	klorotiazid, hidroklorotiazid, klortalidon, indapamid	povećanje postojeće inzulinske rezistencije, deficit kalija koji uzrokuje smanjeno lučenje inzulina	10 %	reverzibilno
glukokortikoidi	prednizolon, metilprednizolon, deksametazon, prednizon	povećana aktivacija PPAR-gama receptora, inzulinska rezistencija, povećana glukoneogeneza u jetri	40-65 %	reverzibilno
imunosupresivi	takrolimus, sirolimus, everolimus, ciklosporin, basiliksimab	intolerancija na glukozu, smanjeno lučenje inzulina	15-30 %	reverzibilno
hipolipemici	statini, niacin	statini: inzulinska rezistencija, smanjen unos glukoze u skeletne mišićne stanice, smanjeno lučenje inzulina	statini: 7-48 % niacin: 6,8-19,8 %	statini: nepoznato dolazi li do reverzibilnosti niacin: reverzibilno

		niacin: promjene u metabolizmu glukoze u jetri		
beta-blokatori	atenolol, metoprolol, propranolol	povećana glukoneogeneza, smanjena osjetljivost na inzulin, smanjeno lučenje inzulina	22 %	reverzibilno
kemoterapija	PI3K inhibitor: alpelisib PD-1/PDL1 inhibitori: pembrolizumab, nivolumab, dostarlimab, atezolizumab, avelumab	PD-1/PDL1 inhibitori: autoimuna reakcija na beta stanice pankreasa alpelisib: smanjena inzulinska rezistencija	PD-1/PDL1 inhibitori: 0,8-1,9 % alpelisib: 63 %	PD-1/PDL1 inhibitori: nije reverzibilno alpelisib: reverzibilno
antiviroci s djelovanjem na retroviruse	nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze: zidovudin, stavudin Inhibitori proteaze: darunavir, atazanavir, indinavir, lopinavir	inzulinska rezistencija, metabolički sindrom, lipodistrofija	3-17 %	nije reverzibilno

Legenda: PI3K – fosfoinozitol-3-kinaza; PD-1 - *programmed cell death protein 1*; PDL1 - *programmed cell death protein 1*; PPAR-gama - receptor aktivator proliferacije peroksisoma gama (engl. *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*)

U nekim slučajevima, lijekovima izazvana hiperglikemija i dijabetes mogu se otkloniti prestankom uzimanja terapije ili uvođenjem alternativne terapije koja ima manji rizik od izazivanja metaboličkih nuspojava. Propisivanje rizičnih skupina lijekova zahtijeva primjenu strategija racionalne terapije u svrhu smanjenja rizika od razvoja hiperglikemije i dijabetesa (La Preze i Robinson, 2021).

U SAD-u 2003. godine FDA zahtijevala je od proizvođača atipičnih antipsihotika da u uputu o lijeku uvrste upozorenje o mogućoj vezi između primjene lijeka i dijabetesa tipa II (Shirzadi i sur., 2006).

Iznimno je važno da farmaceuti, ali i drugi zdravstveni djelatnici razumiju mehanizme djelovanja i nastanka poremećaja u metabolizmu glukoze koje mogu izazvati rizične skupine lijekova i da zatim ta znanja mogu primijeniti pri savjetovanju pacijenta kako bi oni također bolje razumjeli koristi i rizike terapije koju primjenjuju, što pozitivno utječe i na adherenciju prema terapiji. Pacijenti koji su upoznati sa svojom terapijom tako mogu i sami na vrijeme prepoznati simptome hiperglikemije i potražiti stručnu pomoć prije nastupa značajnijih komplikacija uzrokovanih nuspojavama lijekova (La Preze i Robinson, 2021).

Osim u praćenju terapije, farmaceuti mogu sudjelovati u analizi laboratorijskih nalaza kao i u nadziranju životnog stila pacijenta. Dakle, uz pravilnu edukaciju o pacijentovom stanju i terapiji koju uzima te uz brojne dostupne antidijabetike na tržištu, inzulinska rezistencija izazvana lijekovima i stanja vezana uz nju mogu se uspješno kontrolirati ukoliko se lijek zaslužan za poremećaje u metabolizmu glukoze ne može izostaviti iz pacijentove terapije ili zamijeniti drugim (La Preze i Robinson, 2021).

Dislipidemija

Dislipidemija je stanje karakterizirano povišenom plazmatskom koncentracijom kolesterola i/ili triglicerida te smanjenom koncentracijom HDL-C, što u konačnici doprinosi razvoju ateroskleroze. Uzroci dislipidemije se dijele na primarne i sekundarne. Primarni uzroci dislipidemije obuhvaćaju jednu ili više genskih mutacija što izaziva pretjerano stvaranje odnosno poremećeno uklanjanje triglicerida i lipoproteina niske gustoće (LDL-C) ili smanjeno stvaranje odnosno pretjerano uklanjanje HDL-C. Sekundarni uzroci češće doprinose razvoju dislipidemija kod odraslih. Najznačajniji sekundarni uzrok dislipidemije u

visokorazvijenim zemljama je sjedilački način života uz visoko kalorijsku prehranu bogatu zasićenim mastima, kolesterolom i trans-mastima. Ostali česti sekundarni uzroci dislipidemije su diabetes mellitus, kronična bubrežna bolest, alkoholizam, pušenje, hipotiroidizam, kolestatske bolesti jetre i određeni lijekovi (Davidson i Pulipati, 2021).

Dislipidemija se može podijeliti i s obzirom na promjene u razini određenih vrsta lipida na: hiperkolesterolemiju (povišena razina kolesterola), hipertrigliceridemiju (povišena razina triglicerida) i kombiniranu ili miješanu hiperlipidemiju (povišene razine kolesterola i triglicerida) (Davidson i Pulipati, 2021).

Dislipidemija ima štetne učinke na funkciju endotela i značajno povećava rizik od razvoja bolesti koronarnih arterija, posebice kod osoba koje boluju od dijabetesa. Oštećenja endotela krvnih žila nastaju kao posljedica prekomjernog nakupljanja lipida u zidu arterija, što s vremenom dovodi do oštećenja endotelne stanice krvnih žila i razvoja ateroskleroze. Štoviše, monociti i pomagački T-limfociti prolaze između disfunkcionalnih endotelne stanice i tako prodiru u lumen krvnih žila što rezultira proliferacijom glatkih mišićnih stanica u stijenci krvnih žila i nakupljanjem lipidima ispunjenih makrofaga, u konačnici formirajući fibrozne plakove karakteristične za aterosklerozu. Također, uočena je korelacija između povišenih lipida u serumu i povećanja tjelesne mase, no ovdje je potrebno provesti dodatna istraživanja za potvrdu teze (Herink i Ito, 2018).

Terapija dislipidemija uključuje nefarmakološke (pravilna prehrana, tjelovježba) i farmakološke (hipolipemici) mjere. Prema kliničkim smjernicama, preporuča se provesti temeljitu analizu pacijentovog stanja i prepoznati moguće uzroke sekundarne dislipidemije prije započinjanja terapije, jer je ciljanim nefarmakološkim mjerama moguće djelovati na dislipidemiju bez potrebe uvođenja lijekova. Jedan od sekundarnih uzroka promijenjenih razina lipida i lipoproteina u plazmi je terapija lijekovima propisanim za druge indikacije. Lijekovi koji utječu na metabolizam lipida navedeni su u Tablici 2. Određeni lijekovi mogu pozitivno, odnosno negativno utjecati na serumske razine lipida djelujući na razine lipida izravno ili neizravno preko učinaka na tjelesnu masu ili metabolizam glukoze. Ponekad svi lijekovi iz iste farmakoterapijske skupine imaju isti učinak na metabolizam lipida, dok se u nekim slučajevima učinci lijekova unutar iste skupine razlikuju (npr. beta-blokatori). Različite učinke na razine lipida u plazmi koje ostvaruju određeni lijekovi posebice je važno uzeti u obzir pri odabiru terapije kod visokorizičnih pacijenata. Kod takvih pacijenata lijekove koji imaju rizik od uzrokovanja dislipidemije potrebno je zamijeniti prikladnom zamjenom ili

ukoliko to nije moguće smanjiti dozu propisanog lijeka prije razmatranja uvođenja dugoročne terapije hipolipemicima. Kod pacijenata koji su na politerapiji potrebno je obratiti pozornost na negativan učinak svih primijenjenih lijekova na koncentraciju lipida koji se u takvim kombinacijama može dodatno pojačati (Herink i Ito, 2018).

Tablica 2 Lijekovi koji utječu na metabolizam lipida. Prilagođeno iz Herink i Ito (2018).

Lijekovi	Utjecaj na razinu lipida u plazmi
amiodaron	varijabilni utjecaj na LDL-C, najčešće povećanje
diuretici Henleove petlje	LDL-C povećan za 5-10 %, trigliceridi povećani za 5-10 %
tiazidni diuretici (visoke doze)	LDL-C povećan za 5-10 %, trigliceridi povećani za 5-15 %
beta-blokatori	trigliceridi povećani za 10-40 %, HDL-C smanjen za 5-20 %
inhibitori kotransportera natrij/glukoza 2	LDL-C povećan za 3-8 %, trigliceridi ponekad smanjeni, varijabilan utjecaj na HDL-C, uglavnom povećan HDL-C
estrogen	LDL-C smanjen za 7-20 %, trigliceridi povećani za 40 %, HDL-C povećan za 5-20 %
progestini	varijabilni utjecaj na LDL-C, uglavnom povećan LDL-C, varijabilni utjecaj na trigliceride, uglavnom smanjeni trigliceridi, HDL-C smanjen za 15-40 %
selektivni modulatori estrogenskih receptora	LDL-C smanjen za 10-20 %, trigliceridi povećani za 0-30 % (za tamoksifen, ne za raloksifen)
danazol	LDL-C povećan za 10-40 %, HDL-C smanjen za 50 %
anabolički steroidi	LDL-C povećan za 20 %, HDL-C smanjen za 20-70 %
kortikosteroidi	varijabilan učinak na LDL-C i trigliceride, uglavnom povećani
inhibitori HIV proteaze	LDL-C povećanje za 15-30 %, trigliceridi povećani za 15-200 %
ciklosporin i takrolimus	LDL-C povećan za 0-50 %, trigliceridi povećani za 0-70 %, HDL-C povećan za 0-90 %
antipsihotici 1. generacije	trigliceridi povećani za 22 %, HDL-C smanjen za 20 %
antipsihotici 2. generacije	trigliceridi povećani za 20-50 %
antikonvulzivi	varijabilni učinak na LDL-C i HDL-C, uglavnom povećani
retinoidi	LDL-C povećan za 15 %, trigliceridi povećani za 35-100 %, varijabilni učinak na HDL-C
hormon rasta	LDL-C povećan za 10-25 %, HDL-C nema učinka ili povećanje do 7 %

Hipertenzija

Hipertenzija predstavlja čimbenik rizika koji najviše doprinosi povećanju mortaliteta na svjetskoj razini i usko se povezuje s povećanom učestalošću razvoja brojnih kardiovaskularnih oboljenja uključujući zatajenje srca, završni stadij bubrežnog zatajenja, moždani udar, infarkt miokarda (Masi i sur., 2019).

Procjenjuje se kako 1,28 milijardi odraslih osoba u dobi od 30 do 79 godina u svijetu boluje od hipertenzije, od čega 46 % odraslih nije ni svjesno svog stanja. Razlikuju se primarna i sekundarna hipertenzija. Čimbenici rizika koji doprinose razvoju primarne hipertenzije mogu se podijeliti na one na koje se može i na one na koje se ne može utjecati. Čimbenici rizika na koje se može utjecati uključuju stres, nezdravu prehranu (pretjerani unos soli, visok unos zasićenih i trans-masti te nizak unos voća i povrća), nedovoljno fizičke aktivnosti, pretilost, konzumaciju alkohola i pušenje. Čimbenici rizika na koje se ne može utjecati uključuju genetiku, odnosno obiteljsku povijest hipertenzije i dob veću od 65 godina. Za razliku od primarne hipertenzije, sekundarna hipertenzija nastaje kao posljedica drugih bolesti koja najčešće zahvaćaju arterije, srce, bubrege i endokrini sustav, a sekundarno povišeni tlak javlja se i u trudnoći (WHO, 2021).

Povišen krvni tlak često se javlja kod osoba koje boluju od dijabetesa i kod pretilih osoba, a čak 85 % pacijenata s metaboličkim sindromom ima hipertenziju. Smatra se kako je hipertenzija prisutna kod takvih pacijenata posljedica kompenzacijskog mehanizma koji se javlja kao odgovor na nedostatak inzulina na staničnoj razini. Štoviše, slab odgovor stanica na stimulaciju inzulinom kod pacijenata s inzulinskom rezistencijom predstavlja rizični faktor za razvoj hipertenzije budući da inzulin potiče proizvodnju dušikovog oksida (NO) koji uzrokuje vazodilataciju. Smanjena osjetljivost na inzulin dovodi do hiperinzulinemije kao mehanizma kompenzacije što u konačnici izaziva hipertenziju aktivacijom renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS). Pretjerana aktivnost simpatičkog živčanog sustava, često prisutna kod pacijenata s inzulinskom rezistencijom i pretilih pacijenata, također doprinosi razvoju hipertenzije (Yuen i sur., 2021).

Unatoč širokom rasponu dostupnih lijekova za kontrolu i liječenje hipertenzije, brojna istraživanja ukazuju na često neuspješnu regulaciju krvnog tlaka u pacijenata na terapiji antihipertenzivima. Jedan od vodećih čimbenika zaslužnih za nezadovoljavajuće terapijske

ishode je korištenje lijekova i drugih tvari koje mogu uzrokovati značajni porast krvnog tlaka ili smanjenu učinkovitost antihipertenzivnih lijekova interferirajući s njihovim djelovanjem putem mehanizama koji uključuju retenciju soli i povećanje volumena izvanstanične tekućine, aktivaciju simpatičkog živčanog sustava te direktnu vazokonstrikciju (Tablica 3) (Hulisz i Lagzdins, 2008).

Mnogi su liječnici nedovoljno upoznati sa sekundarnom hipertenzijom izazvanom lijekovima. Prilikom pregleda pacijenta koji boluje od hipertenzije ili ima sklonost razvoju bitno je prikupiti medikacijsku povijest pacijenta, što uključuje sve lijekove, kao i biljne pripravke i dodatke prehrani koje pacijent primjenjuje. Detaljnim upoznavanjem pacijentove medikacijske povijesti mogle bi se prevenirati interakcije i smanjiti mogućnost razvoja lijekovima inducirane hipertenzije, ali i uspješno prepoznati uzrok sekundarne hipertenzije, čime se sprječavaju nepotrebne medicinske intervencije i uvođenje dodatne terapije. Također, farmaceuti prilikom izdavanja lijekova trebaju savjetovati pacijenta, obratiti pozornost na interakcije koje bi dovele do poremećaja krvnog tlaka i dogovoriti savjetovanje s pacijentom kako bi pratili terapijski napredak. Lijekovima inducirana hipertenzija važan je oblik sekundarne hipertenzije, stoga je bitno da farmaceuti znaju uspješno prepoznati uzročno-posljedičnu vezu između hipertenzije i terapije određenim lijekovima (Masi i sur., 2019).

Tablica 3 Lijekovi s potencijalnim djelovanjem na povišenje krvnog tlaka. Prilagođeno iz Hulisz i Lagzdins (2008).

Skupina lijekova	Lijekovi	Mehanizam povišenja krvnog tlaka
selektivni inhibitori noradrenalinskih receptora	venlafaksin, sibutramin	povišena razina noradrenalina i posljedična neurotransmisija putem noradrenergičkih receptora
kortikosteroidi	hidrokortizon, prednizon, fludrokortizon	retencija natrija i posljedična retencija tekućine
estrogeni i progestini	oralni kontraceptivi i hormonska nadomjesna terapija	estrogenom potaknuta produkcija angiotenzinogena u jetri, učinak ovisan o dozi
nesteroidni protuupalni lijekovi i inhibitori ciklooksigenaze-2 (COX)	diklofenak, ibuprofen i celekoksib	smanjena proizvodnja prostaglandina zbog inhibicije COX-1 i COX-2, retencija natrija i vode ovisna o dozi
simpatomimetici	efedrin, pseudoefedrin, amfetamini, fenilpropanolamin	stimulacija središnjeg živčanog sustava (SŽS) uslijed povećane noradrenergičke transmisije; učinak ovisan o dozi
stimulansi SŽS	kofein	stimulirajući učinak kompleksnim mehanizom
imunosupresivi	takrolimus, ciklosporin	smanjeno izlučivanje vode, natrija i kalija, povećana proizvodnja prostaglandina
biljne tvari	sladić	Inhibicija 11-beta-hidroksisteroid dehidrogenaze i posljedično smanjena lokalna inaktivacija kortizola što pojačava aktivaciju mineralokortikoidnih receptora posredovanu kortizolom u bubrezima

4.2. LIJEKOVI KOJI UZROKUJU METABOLIČKE NUSPOJAVE

4.2.1. ANTIPSIHOTICI

Antipsihotici čine temelj terapije kod pacijenata oboljelih od shizofrenije, no nažalost mnogi od lijekova iz te skupine, posebice druga generacija antipsihotika, povezuju se sa pojavom poremećaja koji doprinose razvoju metaboličkog sindroma – povećanjem tjelesne mase, dislipidemijom i poremećajima u metabolizmu glukoze. Otprilike jedna trećina pacijenata koji boluju od shizofrenije pati i od simptoma metaboličkog sindroma, a učestalost istog kod bolesnika može prema nekim procjenama doseći i do 69 %. U usporedbi s općom populacijom, učestalost pretilosti, dijabetesa tipa 2 i hiperkolesterolemije 3-5 puta je veća kod shizofreničnih pacijenata, a mortalitet kao posljedica kardiovaskularnih oboljenja dvostruko je veći. Razlika u mortalitetu između shizofreničnih pacijenata i opće populacije sve više raste iz čega proizlazi sve važnija potreba za poboljšanim razumijevanjem čimbenika koji utječu na razvoj kardiovaskularnih oboljenja kod navedene skupine pacijenata (Pillinger i sur., 2020).

Dolaskom na tržište atipičnih antipsihotika (antipsihotika druge generacije), stariji antipsihotici (antipsihotici prve generacije) koriste se značajno manje u liječenju psihoza, prvenstveno shizofrenije zbog potencijalnih nuspojava koje najčešće uključuju kognitivne i ekstrapiramidalne poremećaje. Promjene u metabolizmu su uočene već kod tipičnih antipsihotika, pogotovo kod klorpromazina, no veću pozornost metaboličke nuspojave su privukle uvođenjem atipičnih antipsihotika klozapina i risperidona kada su one postale značajno izraženije i učestalije. Noviji lijekovi, koji su na tržište došli nakon spomenutih, su također pokazali veći ili manji učinak na tjelesnu masu, glikemiju i lipidni status (Wofford i sur., 2006).

Za razliku od prethodno provedenih istraživanja koja su u središte pozornosti primarno smjestili promjene u tjelesnoj masi povezane sa antipsihoticima, nedavno provedenom meta-analizom kliničkih ispitivanja vrlo su temeljito proučene antipsihoticima izazvane metaboličke promjene. U meta-analizu uključeno je 100 relevantnih radova koji su sveobuhvatno ispitali učinke sljedećih antipsihotika na metabolizam: amisulpirida, aripirazola, asenapina, breksipirazola, karpiprazina, klozapina, flupentiksola, flufenazina, haloperidola, iloperidona, lurasidona, olanzapina, kvetiapina, risperidona, paliperidona, sertindola, ziprasidona i zotepina. Obuhvaćena istraživanja ukupno su uključivala 25952 ispitanika (od kojih je 81,4 % na terapiji antipsihoticima, a ostalih 18,6 % uzimalo je placebo)

pri čemu su 57,5 % ispitanika bili muškarci, a 42,5 % ispitanika bile žene. Prosječna dob ispitanika iznosila je 35 godina. Meta-analizom zaključeno je kako učinak antipsihotika na tjelesnu masu pacijenta, BMI, LDL-C, HDL-C, trigliceride i koncentraciju glukoze u plazmi značajno varira između lijekova unutar terapijske skupine. Kao što je i bilo očekivano, klopazapin i olanzapin pokazali su najveći potencijal za izazivanje metaboličkih poremećaja kroz gotovo sve ispitane parametre. Međutim, kod nekoliko antipsihotika uključenih u ovu meta-analizu nisu pronađeni dokazi negativnih učinaka na metabolizam pacijenta u odnosu na placebo, posebice u kontekstu metabolizma glukoze i lipida. Štoviše, neki od antipsihotika pokazali su povoljan učinak na neke od metaboličkih parametara u usporedbi sa placebo, primjerice lurasidon je uzrokovao smanjenje razine glukoze u krvi, karpiprazin smanjenje razine LDL-C u krvi, a aripiprazol i brekspiprazol povišenje razine HDL-C u krvi. Navedeno istraživanje po prvi put je ispitalo prisutnost čimbenika kojima se može predvidjeti opseg razvoja sa antipsihoticima povezanih metaboličkih poremećaja. Utvrđeno je kako veća tjelesna masa, muški spol i pripradnost drugim rasama osim bijeloj predstavlja značajan čimbenik rizika za razvoj metaboličkih nuspojava i posljedično razvoj metaboličkog sindroma kod pacijenata na terapiji antipsihoticima, a pretpostavlja se kako navedeni čimbenici predstavljaju određeni rizik za razvoj metaboličkog sindroma i u općoj populaciji. Provedenom meta-analizom nije uočena poveznica između tjelesne mase pacijenta na početku terapije i opsega antipsihoticima izazvanih metaboličkih nuspojava, za razliku od nekih prethodno provedenih ispitivanja (Pillinger i sur., 2020).

Povećanje tjelesne mase je jedna od najčešćih nuspojava antipsihotika kod odraslih, ali i djece. Klopazapin, olanzapin i tioridazin pokazuju najveći učinak na povećanje tjelesne mase, kvetiapin i risperidon imaju osrednji, a ziprasidon, flufenazin i haloperidol najmanji učinak. Porast u tjelesnoj masi uočava se u ranim fazama liječenja, već nakon kratkotrajne primjene antipsihotika (Wofford i sur., 2006).

Atipični antipsihotici u većoj mjeri izazivaju povećanje tjelesne mase od tipičnih, a najveće vrijednosti ostvaruju klopazapin i olanzapin (Shirzadi i sur., 2006).

Sustavnom meta-analizom kliničkih ispitivanja nisu pronađeni dokazi o povećanju tjelesne mase kod pacijenata na terapiji ziprasidonom, haloperidolom, flufenazinom, aripirazolom, lurasidonom, karpiprazinom i flupentiksolom u usporedbi sa placebo. Dokazi povećanja tjelesne mase povezane sa primjenom antipsihotika uočeni su kod pacijenata na terapiji brekspiprazolom, risperidonom, paliperidonom, kvetiapiinom, iloperidonom, sertindolom, olanzapinom, zotepinom i klopazapinom u odnosu na pacijente koji su uzimali placebo. Uzevši u obzir opseg povećanja tjelesne mase izazvan antipsihoticima korištenih u ovoj meta-analizi,

haloperidol je pokazao najslabiji, a klopazin najjači učinak na povećanje tjelesne mase pacijenta. U usporedbi s placebo, haloperidol i aripiprazol nisu uzrokovali promjene u BMI pacijenta, dok su povećanje BMI pacijenta uzrokovali lurasidon, risperidon, paliperidon, kvetiapin, sertindol, klopazin i olanzapin. Najjači učinak na povećanje BMI pacijenta ostvario je olanzapin, a najslabiji haloperidol (Pillinger i sur., 2020).

Analizom rezultata istraživanja u kojem je promatran učinak antipsihotika na povećanje tjelesne mase u trajanju od 30 dana primjene, uočeno je povećanje tjelesne mase od 4,45 kg pri primjeni klopazina, 4,15 kg kod olanzapina, 2,10 kg kod risperidona i 0,04 kg kod ziprasidona (Wofford i sur., 2006). Rezultati ispitivanja provedenog na pacijentima na terapiji klopazinom pokazali su da je čak 58 % pacijenata dobilo najmanje 10 % svoje početne mase kroz period od godinu dana (Shirzadi i sur., 2006). Slični rezultati uočeni su u istraživanju koje uspoređuje učinke klopazina i haloperidola. U navedenom istraživanju pacijentima na terapiji klopazinom u trajanju od 10 tjedana u prosjeku se povećala tjelesna masa za 7 % početne mase dok su pacijenti na terapiji haloperidolom imali povećanje tjelesne mase za 1 %. Od pacijenata koji su nastavili terapiju klopazinom dulje od 10 tjedana, 58 % pacijenata bilježi povećanje mase za 10 % početne vrijednosti, a njih 20 % povećanje od čak 20 % početne vrijednosti. Povećanje tjelesne mase također se povezuje s primjenom olanzapina. Primjena olanzapina u uobičajenim propisanim dozama kroz period od jedne godine uzrokuje povećanje BMI vrijednosti od otprilike 10 %, odnosno povećanje mase za otprilike 10 kg. Prema nekim istraživanjima 40,5 % pacijenata na terapiji olanzapinom bilježi povećanje mase od 7 % početne vrijednosti (Torrent i sur., 2008). Risperidon i kvetiapin također se povezuju s povećanjem tjelesne mase u usporedbi s placebo, ali sa značajno manjim intenzitetom i učestalosti u odnosu na klopazin i olanzapin (Shirzadi i sur., 2006). Većina kliničkih ispitivanja ukazuje na manji do srednji učinak risperidona na povećanje tjelesne mase, ali i dalje značajniji učinak u odnosu na haloperidol, uzrokujući porast od 3,4 kg nakon 6 tjedana primjene. Kod kratkotrajne terapije kvetiapiinom (6 tjedana) također je zabilježen porast tjelesne mase koji iznosi više od 7 % početne vrijednosti tjelesne mase kod 25 % pacijenata na visokim dozama, odnosno kod 16 % pacijenata na niskim dozama, u odnosu na 5 % pacijenata koji su uzimali placebo tijekom provođenja istraživanja. Prema podacima prosječno povećanje tjelesne mase nakon 18-26 tjedana terapije kvetiapiinom iznosi 3,5 kg, odnosno 5,6 kg nakon jedne godine. Kratkotrajna terapija amisulpridom u trajanju od 8 tjedana rezultira prosječnim povećanjem tjelesne mase 0,4 kg odnosno 1,4 kg kod terapije u trajanju od 6 mjeseci dok za dulji period liječenja nema dovoljno podataka (Zimmermann i sur., 2003). Od svih atipičnih antipsihotika aripiprazol i ziprasidon pokazuju najslabiji učinak

na povećanje tjelesne mase. Nakon jednogodišnje terapije ziprasidonom gotovo nema promjene u tjelesnoj masi pacijenta, za razliku od olanzapina kod kojeg se bilježi povećanje tjelesne mase pacijenta i do 12 kg u istom vremenskom razdoblju. Aripiprazol također pokazuje minimalno povećanje tjelesne mase (manje od 1 kg u usporedbi s placebom) u razdoblju od jedne godine (Torrent i sur., 2008).

Trenutno dostupni podaci pokazuju na mogućnost utjecaja antipsihotika na poremećaj regulacije razine glukoze u krvi. Primjena tipičnih antipsihotika može se s određenim stupnjem pouzdanosti povezati s povećanjem rizika od hiperglikemije i posljedično dijabetesa, ali u značajno manjoj mjeri u odnosu na atipične antipsihotike. Atipični antipsihotici, posebice klopazin i olanzapin mogu uzrokovati značajne poremećaje u metabolizmu glukoze kod odraslih što je uočljivo kroz brojne slučajeve dijabetičke ketoacidoze i smrti koje kronološki slijede njihovu primjenu. Risperidon, olanzapin i kvetiapin pokazuju slične učinke i kod djece, ali zbog nedovoljno podataka i male učestalosti teško je odrediti radi li se o ponavljajućem uzorku ili izoliranim slučajevima (Fedorowicz i Fombonne, 2005).

Kroz 37 meta-analizom obuhvaćenih istraživanja uspoređeno je 16 različitih antipsihotika sa placebom po pitanju učinka na razinu glukoze u krvi izmjerene natašte. Amisulprid, asenapin, sertindol, ziprasidon, brekspiprazol, kvetiapin, risperidon, paliperidon, aripiprazol, haloperidol, kariprazin i iloperidon nisu pokazali značajan učinka na razinu glukoze u krvi u odnosu na placebo. Razina glukoze u krvi smanjila se kod pacijenata na terapiji lurasidonom, a povećala kod pacijenata na terapiji olanzapinom, zotepinom i klopazinom. Naj snažniji učinak na povećanje razine glukoze u krvi ostvario je klopazin, a najslabiji učinak lurasidon (Pillinger i sur., 2020).

Jedno je istraživanje inzulinske rezistencije koristeći oralni test tolerancije na glukozu kod 48 shizofrenih pacijenata na terapiji tipičnim odnosno atipičnim antipsihoticima u razdoblju od tri tjedna do jedne godine usporedilo rezultate s rezultatima inzulinske rezistencije u kontrolnoj skupini koju su činile 31 zdrave osobe iste dobi i podjednagog tjelesnog sastava. Razine glukoze u krvi nakon opterećenja glukozom bile su blago povišene kod pacijenata na terapiji tipičnim antipsihoticima, a značajno povišene kod pacijenata na terapiji risperidonom, klopazinom i olanzapinom u usporedbi s kontrolnom skupinom. U usporedbi sa skupinom pacijenata na terapiji tipičnim antipsihoticima, razine glukoze u krvi kod pacijenata na terapiji klopazinom i olanzapinom bile su značajno povišene, dok kod risperidona značajne razlike nije bilo u većini slučajeva (Shirzadi i sur., 2006). Provedeno je također i istraživanje utjecaja dugotrajne primjene antipsihotika na metabolizam glukoze. U navedenom istraživanju se

pratilo 82 pacijenata na dugotrajnoj terapiji antipsihoticima kroz razdoblje od 5 godina. Tijekom istraživanja u čak 36 % ispitanika dijagnosticiran je dijabetes. Prema tome, rezultati istraživanja jednoznačno ukazuju kako je učestalost smanjene tolerancije glukoze, odnosno povećane rezistencije na inzulin i posljedično učestalost dijabetesa tipa 2 kod pacijenata sa shizofrenijom veća nego kod opće populacije, a povećava se primjenom tipičnih antipsihotika i još značajnije tijekom terapije klozapinom i olanzapinom (Zimmermann i sur., 2003). Za razliku od ostalih atipičnih antipsihotika uključenih u istraživanje, ziprasidon i aripiprazol nisu pokazali klinički značajan učinak na razine glukoze u krvi (Fedorowicz i Fombonne, 2005).

U kliničkom ispitivanju učinkovitosti antipsihotika (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness, CATIE) izmjeren je utjecaj na promjenu razine glukoze u krvi uslijed primjene pojedinog antipsihotika (Tablica 4).

Tablica 4 Utjecaj antipsihotika na promjenu razine glukoze u krvi (Shirzadi i sur., 2006)

Antipsihotik	Utjecaj na razinu glukoze u krvi
klozapin	najznačajnije povećanje (17,1 +/- 3,2 mg/dl)
olanzapin	značajno povećanje (15,0 +/- 2,8 mg/dl)
kvetiapin	slabije povećanje (6,8 +/- 2,5 mg/dl)
risperidon	slabije povećanje (6,7 +/- 2,0 mg/dl)
perfenazin	slabije povećanje (5,2 +/- 2,0 mg/dl)
ziprasidon	neznatno povećanje (2,3 +/- 3,9 mg/dl)

Glikozilirani hemoglobin (HbA1c) povećan je kod olanzapina, ali ne i kod ostalih antipsihotika obuhvaćenih ovim istraživanjem. Rezultati CATIE istraživanja ukazuju na značajan rizik od razvoja dijabetesa kod terapije olanzapinom, u manjoj mjeri kod kvetiapina, risperidona i gotovo zanemarivo kod ziprasidona (Shirzadi i sur., 2006).

Osim učinka na povećanje tjelesne mase i razine glukoze u krvi, atipični antipsihotici pokazuju i učinak na lipidni profil. Istraživanjima je utvrđeno kako atipični antipsihotici imaju tri puta veći rizik od hiperlipidemije u odnosu na tipične antipsihotike (Tschoner i sur., 2007). Prema CATIE istraživanju, vrijednosti ukupnog kolesterola najviše su bile povišene kod pacijenata na terapiji klozapinom i olanzapinom u razdoblju od jedne godine, manje kod

pacijenata na terapiji kvetiapiinom, dok su kod pacijenata na terapiji perfenazinom minimalno povišene. Štoviše, kod pacijenata na terapiji ziprasidonom uočeno je značajno poboljšanje lipidnog statusa izraženo kroz smanjenje ukupnog kolesterola. Kod pacijenata na terapiji risperidonom također se uočava smanjenje ukupnog kolesterola, ali puno manjeg kliničkog značaja nego kod ziprasidona. Razine triglicerida u krvi najviše su bile povišene kod pacijenata na terapiji klozapinom i olanzapinom (uočeno već nakon 4 tjedna primjene; korelira s porastom BMI pacijenta), malo povišene kod terapije kvetiapiinom, odnosno granično povišene kod terapije perfenazinom. Kod pacijenata na terapiji risperidonom vrijednosti triglicerida blago su smanjene, dok je kod pacijenata na terapiji ziprasidonom uočeno značajno smanjenje razine triglicerida u krvi. Temeljeno na rezultatima CATIE istraživanja može se zaključiti kako klinički značajni utjecaji na povišenje razine lipida u krvi i posljedično povećani rizik od dislipidemije imaju samo klozapin i olanzapin, a u manjoj mjeri kvetiapin, dok je doprinos risperidona i perfenazina promjenama lipidnog profila gotovo zanemariv. Istaknut među atipičnim antipsihoticima, ziprasidon je pokazao pozitivno djelovanje na razine lipida u krvi (smanjen ukupni kolesterol i LDL-C, a povišen HDL-C) i određeni doprinos smanjenju rizika od dislipidemije, što ga čini prikladnom terapijskom opcijom za pretila pacijente (Shirzadi i sur., 2006).

Prema meta-analizi znanstvenih istraživanja u kojima su različiti antipsihotici uspoređeni sa placeboom po pitanju njihova učinka na metabolizam pacijenta, promjene na razini ukupnog kolesterola u krvi nisu uočene kod terapije iloperidonom, kariprazinom, sertindolom, ziprasidonom, lurasidonom, brekspiprazolom, aripiprazolom, risperidonom, paliperidonom, haloperidolom i amisulpridom, dok je povećanje razine ukupnog kolesterola uočeno kod terapije kvetiapiinom, olanzapinom i klozapinom. Uzevši u obzir intenzitet utjecaja antipsihotika na povećanje razine ukupnog kolesterola u krvi, klozapin je ostvario najsnažniji, a kariprazin najslabiji učinak. Navedena meta-analiza je također utvrdila kako po pitanju utjecaja na razinu LDL-C u krvi ziprasidon, lurasidon, risperidon, paliperidon, aripiprazol i brekspiprazol nisu pokazali značajan učinak u usporedbi sa placeboom. S druge strane, kvetiapin i olanzapin uzrokovali su povećanje razine LDL-C u krvi, a kariprazin je čak uzrokovao i smanjenje razine LDL-C u krvi u odnosu na placebo. Na temelju intenziteta utjecaja pojedinog antipsihotika na povećanje razine LDL-C u krvi, olanzapin je pokazao najsnažniji, a kariprazin najslabiji učinak. U usporedbi sa placeboom, značajne promjene razine HDL-C u krvi nisu uočene kod amisulprida, klozapina, olanzapina, kvetiapina, risperidona, paliperidona, lurasidona, kariprazina i ziprasidona, dok su do povećanja razine

HDL-C doveli aripiprazol i brekspiprazol. Najsnažniji utjecaj na smanjenje razine HDL-C u krvi, iako i dalje nedovoljno značajan, ostvario je amisulprid, dok je najveće povećanje HDL-C u krvi izazvao brekspiprazol. Povećanje koncentracije triglicerida u krvi uzrokovali su kvetiapin, olanzapin, zotepin i klozapin, dok ostali prije spomenuti antipsihotici obuhvaćeni meta-analizom nisu ostavili značajan učinak na razinu triglicerida u krvi u odnosu na placebo. Prema stupnju utjecaja antipsihotika na povišenje razine triglicerida u krvi, klozapin je ostvario najsnažniji, a brekspiprazol najslabiji učinak u usporedbi sa placebo (Pillinger i sur., 2020).

U odnosu na broj zabilježenih slučajeva *diabetes mellitus*a tipa 2, dislipidemije i pretilosti povezane s terapijom antipsihoticima, hipertenzija kao nuspojava antipsihotika rjeđe je prisutna i većinom povezana s primjenom klopazina. Rezultati istraživanja provedenog na pacijentima na petogodišnjoj terapiji antipsihoticima pokazali su kako je 22 % pacijenata na terapiji klopazinom imalo značajno povišene vrijednosti krvnog tlaka u odnosu na tipične antipsihotike (4 % pacijenata) i ostale atipične antipsihotike (9 % pacijenata). Kod primjene klopazina je zabilježeno povećanje krvnoga tlaka već nakon šest mjeseci primjene, što upućuje na potrebu kontinuiranog praćenja krvnog tlaka kako bi se prevenirala hipertenzija i smanjio s njom povezani kardiovaskularni rizik (Yuen i sur., 2021).

Mehanizam nastanka metaboličkih nuspojava

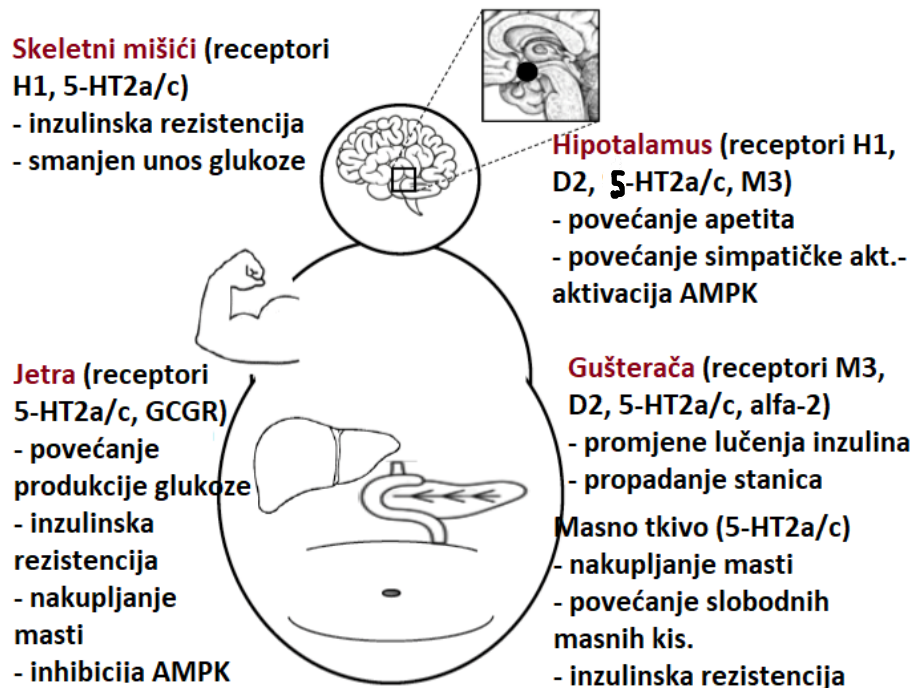
Točni mehanizmi povećanja tjelesne mase, hiperglikemije i dislipidemije uzrokovane antipsihoticima još uvijek se istražuju. Povećanje tjelesne mase se općenito smatra posljedicom kompleksne interakcije okolišnih, bihevioralnih i genetskih čimbenika. Međutim, uočena je poveznica između povećanja tjelesne mase koje uzrokuje određeni antipsihotik i njegovog afiniteta za histaminske receptore. Antagonističko djelovanje na histaminske receptore (H1 receptore) povećava apetit, a kao najsnažniji antagonisti histaminskih receptora ističu se klopazin i olanzapin. Također je moguće i da afinitet za određene podtipove serotoninskih (5-HT) receptora zajedno s vezanjem na H1 receptore djeluje sinergistički u centru za regulaciju apetita u hipotalamusu. Činjenica da atipični antipsihotici u različitoj mjeri imaju antagonističko djelovanje na 5-HT_{2C} receptore ima važnu ulogu u razumijevanju povećanja tjelesne mase uzrokovane istima. Dok 5-HT_{2C} agonisti uzrokuju smanjenje tjelesne mase, blokiranjem serotoninskih receptora povećava se apetit i unos hrane, što posljedično može dovesti do pretilosti i razvoja inzulinske rezistencije (McIntyre i sur., 2001).

Ostali čimbenici povezani s primjenom atipičnih antipsihotika koji potencijalno doprinose procesu povećanja tjelesne mase su povećane razine leptina i postotak tjelesne masti. Leptin je anoreksogeni hormon sintetiziran u adipocitima koji djeluje na hipotalamus. Ima ključnu ulogu u regulaciji apetita i tjelesne mase. Lučenjem leptina adipociti šalju signal hipotalamusu da su tjelesne zalihe masti u adipocitima pune, pri čemu dolazi do smanjenja apetita i pojačane lipolize. Primjenom antipsihotika dolazi do kontinuiranog povećanja razine leptina što s vremenom dovodi do desenzitizacije leptinskih receptora i inhibicije negativne povratne sprege te posljedično leptinske rezistencije. Leptinska rezistencija uzrokuje dugoročno povećanje apetita i smanjenu lipolizu zaliha masti u adipocitima te posljedično povećanje tjelesne mase što vodi u pretilost. Povišenje razine leptina uzrokovano primjenom tipičnih antipsihotika u značajnoj mjeri uočeno je isključivo kod muškaraca. Najveći učinak na razine leptina pokazuje olanzapin, a nešto slabije klozapin i zatim risperidon, što korelira i s povećanjem tjelesne mase (Tschoner i sur., 2007). Klozapin također utječe i na druge hormone povezane s pretilošću poput grelina i neuropeptida Y (NPY). Grelina stimulacijom grelinskih receptora u hipotalamusu i malom mozgu potiče apetit i unos hrane. Kronično povećano lučenje grelina kao posljedica terapije klozapinom uzrokuje poremećaje u adipogenezi, potrošnji energije, lipolizi i prehranbenim navikama što vodi do neravnoteže unosa i potrošnje energije te posljedično do povećanja tjelesne mase i potencijalno do metaboličkog sindroma. NPY također potiče unos hrane što rezultira značajnim povećanjem tjelesne mase. Terapija klozapinom uzrokuje povišenje razine NPY u hipotalamusu, a mogući polimorfizmi u *NPY* genu povezuju se s klozapinom uzrokovanim povećanjem tjelesne mase i doprinose razvoju pretilosti (Tschoner i sur., 2007). Kod antipsihotika je uočen i učinak na faktor nekroze tumora alfa ($TNF-\alpha$). Aktivacija $TNF-\alpha$ sustava je naizgled specifična za antipsihotike koji uzrokuju povećanje tjelesne mase (npr. klozapin, olanzapin) što proizlazi iz činjenice da je aktivacija istog uočena kod svih antipsihotika koji povećavaju tjelesnu masu, a istovremeno nije uočena kod antipsihotika koji nemaju učinak na tjelesnu masu ili je smanjuju. Antipsihoticima uzrokovana aktivacija $TNF-\alpha$ sustava je malo vjerojatno posljedica povećanja tjelesne mase jer se javlja u vrlo ranim stadijima liječenja (najčešće tijekom 1. tjedna) i nakon toga postignuta aktivnost ostaje konstantna. Prema tome, rani odgovor $TNF-\alpha$ sustava potencijalno predstavlja mogući čimbenik predviđanja antipsihoticima uzrokovnog povećanja tjelesne mase (Zimmermann i sur., 2003).

Izravna poveznica između terapije antipsihoticima i dijabetesa nije utvrđena, a ni mehanizam kojim antipsihotici utječu na metabolizam glukoze nije u potpunosti razjašnjen. Međutim, činjenica da u većini slučajeva hiperglikemija nestaje uslijed prekida i ponovno se javlja uslijed nastavka terapije antipsihotikom ukazuje na moguću uzročno-posljedičnu povezanost primjene antipsihotika i intolerancije na glukozu. Nejasno je uzrokuju li uistinu antipsihotici dijabetes ili samo ubrzavaju njegov razvoj u slučaju već postojećih predispozicija. Mogući mehanizmi kojima antipsihotici dovode do razvoja diabetes mellitusa su: hiperinzulinemija (najčešći mehanizam kod atipičnih antipsihotika), povećanje tjelesne mase, toksični učinak na gušteraču, djelovanje na razinu transportera glukoze te posredovanjem putem serotonergičkog, dopaminergičkog, kolinergičkog i/ili histaminskog sustava (Melkerson i sur., 2004). Povišene razine inzulina uočene su kod primjene klozapina, a povećanje je proporcionalno serumskim koncentracijama lijeka. Povećanje tjelesne mase u teoriji može dovesti do inzulinske rezistencije i posljedično *diabetes mellitusa*, pa se prekomjerna tjelesna masa može smatrati bitnim faktorom razvoja hiperglikemije u kasnijim fazama terapije antipsihoticima. Međutim, nagli razvoj hiperglikemije kod mnogih pacijenata (čak unutar prvog tjedna terapije) i činjenica da se javlja i kod mnogih pacijenata koji nisu pretili daje argumente protiv povećanja tjelesne mase kao temeljnog mehanizma razvoja hiperglikemije (Fedorowicz i Fombonne, 2005). Smatra se kako atipični antipsihotici mogu imati izravni toksični učinak na gušteraču, a slučajevi pankreatitisa zabilježeni su kod terapije klozapinom. Još jedna od hipoteza je da neki od atipičnih antipsihotika mogu ometati prijenos glukoze u stanicu putem transmembranskih prijenosnih proteina (GLUT transportera). Istraživanjima je uočeno kako klozapin i risperidon imaju o dozi ovisan učinak na inhibiciju prijenosa glukoze u stanicu *in vitro* (Fedorowicz i Fombonne, 2005). Neka istraživanja ukazuju na uključenost serotonergičkog, dopaminergičkog, kolinergičkog ili histaminskog sustava u rizik od hiperglikemije i inzulinske rezistencije. Klorpromazinom uzrokovan *diabetes mellitus* upućuje na uključenost blokade dopaminskih receptora u razvoj dijabetesa. S druge strane, činjenica da su atipični antipsihotici u znatno većoj mjeri povezani s hiperglikemijom u odnosu na tipične ukazuje na ulogu serotoninskog sustava u razvoju dijabetesa. Poznato je kako serotonin utječe na homeostazu glukoze te da serotoninski antagonizam može dovesti do hiperglikemije. Blokiranje 5-HT_{1A} receptora na beta-stanicama gušterače je jedan od načina kojim atipični antipsihotici uzrokuju hiperglikemiju, dok blokiranje 5-HT_{2C} receptora može indirektno dovesti do hiperglikemije preko povećanja tjelesne mase (Zimmermann i sur., 2002).

Mehanizam kojim atipični antipsihotici uzrokuju dislipidemiju još nije razjašnjen, ali se smatra kako nastaje kao direktna posljedica povećanja tjelesne mase ili dijabetesa tipa 2. U konačnici, činjenica da samo određeni postotak pacijenata na terapiji antipsihoticima razvija metaboličke komplikacije ukazuje na potencijalnu prisutnost genetske predispozicije, a povećani rizik razvoja metaboličkih nuspojava kod afroameričke populacije podržava tu teoriju (Fedorowicz i Fombonne, 2005).

Prethodno navedeni mehanizmi kojima antipsihotici uzrokuju metabolički sindrom pokazuju širok učinak na središnji živčani sustav i periferne organe (Slika 1). Najznačajnija meta djelovanja antipsihotika u središnjem živčanom sustavu je hipotalamus, dok su učestale periferne mete djelovanja povezane sa antipsihoticima uzrokovanim metaboličkim sindromom jetra, beta-stanice gušterače, masno tkivo i skeletni mišići (Carli i sur., 2021).



Slika 1. Najznačajnije mete djelovanja i s njima povezani mehanizmi nastanka antipsihoticima uzrokovanih metaboličkih nuspojava (Carli i sur., 2021).

Prevenција, praćenje i terapijske opcije

S obzirom na potencijalno ozbiljne zdravstvene posljedice primjene antipsihotika (pogotovo druge generacije) pacijenti tijekom terapije trebaju biti pod nadzorom liječnika. Liječnici koji

pacijentu propisuju antipsihotik trebali bi prije početka terapije proučiti pacijentovu obiteljsku anamnezu (prisutnost pretilosti, dislipidemije, hipertenzije ili dijabetesa), zabilježiti pacijentovu visinu, masu (BMI), opseg struka, glukozu i lipidni profil natašte, krvni tlak. Dobivene vrijednosti treba pratiti te kontinuirano bilježiti tijekom cijelog trajanja terapije (*American Diabetes Association, ADA, 2004*). Tjelesnu težinu pacijenta potrebno je zabilježiti 4, 8, odnosno 12 tjedana nakon početka ili promjene terapije i zatim svakih tri mjeseca tijekom rutinskih pregleda. Postoji nekoliko mogućih rješenja u slučaju značajnog porasta tjelesne mase i razvoja metaboličkih poremećaja kod pacijenata na terapiji antipsihoticima. Ukoliko to dopuštaju pacijentovi simptomi psihoze, može se pokušati sa smanjenjem doze antipsihotika. Međutim, sumnja se u učinkovitost smanjenja doza antipsihotika u otklanjanju metaboličkih nuspojava budući da nuspojave nisu nužno ovisne o dozi. Nefarmakološke mjere u smislu promjene životnih navika (edukacija o zdravom načinu prehrane, redovita fizička aktivnost) predstavljaju prikladne intervencije kod psihijatrijske populacije na terapiji antipsihoticima, ali su često neuspješne. Ako pacijent u bilo kojem trenutku terapije dobije najmanje 5 % vrijednosti mase izmjerene na početku terapije, potrebno je razmotriti zamjenu postojećeg antipsihotika drugim lijekom iz iste skupine. Pri zamjeni jednog antipsihotika drugim preporuča se postupno ukidanje antipsihotika iz terapije uz istovremeno uvođenje novog antipsihotika sa ciljem smanjenja metaboličkih nuspojava te prevenciju povratka simptoma psihoze, odnosno njihova pogoršanja (*ADA, 2004*). Atipični antipsihotici aripiprazol i ziprasidon imaju mali rizik od povećanje tjelesne mase i općenito svih metaboličkih nuspojava u odnosu na starije antipsihotike poput klopazina i olanzapina pa njihovo uvođenje predstavlja potencijalno učinkovit pristup. Istraživanjima je uočeno smanjenje učestalosti metaboličkog sindroma kod pacijenata s prekomjernom tjelesnom masom i pretilih pacijenata od 32 % uslijed zamjene olanzapina risperidonom u njihovom terapijskom režimu, a slijedi i značajna normalizacija BMI, opsega struka i vrijednosti krvnog tlaka nakon 20 tjedana od provedene intervencije. Terapijske intervencije koje su uključivale ziprasidon pokazale su najznačajnije poboljšanje metaboličkih parametara ovisno o prethodno korištenom antipsihotiku (*Tschoner i sur., 2007*). Kod pacijenata kojima prethodno navedene strategije ublažavanja metaboličkih nuspojava nisu ostvarile željeni učinak, a svrstavaju se u visokorizične pacijente (BMI iznad 30 kg/m²; BMI iznad 27 kg/m² uz hipertenziju, dislipidemiju, kardiovaskularne bolesti ili dijabetes) preporuča se primjena lijekova za smanjenje tjelesne mase, dok za pacijente s BMI između 25 i 30 kg/m² bez pratećih rizičnih čimbenika primarni cilj intervencije treba biti sprječavanje daljnjeg povećanja tjelesne mase umjesto smanjenja tjelesne mase (*Tschoner i sur., 2007*). Farmakoterapijom se nastoji postići

smanjenje tjelesne mase za 5-10 % početne vrijednosti tijekom razdoblja od tri do šest mjeseci. Ukoliko tijekom navedenog vremenskog razdoblja nema željenog smanjenja tjelesne mase, terapija određenim lijekom treba se prekinuti.

Farmakoterapija pretilosti smatra se dugotrajnom terapijom zbog činjenice da većina pacijenata doživi ponovno povećanje mase nakon prestanka terapije. Jedini lijek odobren za terapiju pretilosti od strane Američke agencije za hranu i lijekove je orlistat dok se topiramata, metformin, nizatidin i amantadin primjenjuju *off-label* za smanjenje tjelesne mase. Orlistat je crijevni inhibitor pankresne lipaze čime reducira apsorpciju masti u gastro-intestinalnom traktu za 30 %. Trebao bi se primjenjivati s hranom niskog udjela masti jer uslijed konzumacije hrane bogate mastima može doći do neugodnih nuspojava poput flatulencije i steatoreje. Orlistat se može primjenjivati za vrijeme terapije antipsihoticima jer ne pokazuje utjecaj na razine antipsihotika u plazmi. Istraživanje provedeno na 13 pacijenata na dugotrajnoj terapiji antipsihoticima pokazalo je da orlistat, primjenjen u tri doze dnevno uz obrok, učinkovito smanjuje tjelesnu masu ispitanika za prosječnu vrijednost od 35 % početne mase u kratkom razdoblju liječenja od 3 mjeseca uz visok stupanj sigurnosti primjene i prihvatljivu podnošljivost (Tschoner i sur., 2007).

Također, istraživanjima je utvrđeno kako orlistat ne utječe na središnji živčani sustav što je njegova značajna prednost u liječenju metaboličkih nuspojava uzrokovanih antipsihoticima te se pokazalo kako je njegova primjena u navedene svrhe učinkovitija u sprječavanju povećanja tjelesne mase nego u poticanju smanjenja tjelesne mase (Carli i sur., 2021).

U svrhu smanjenja tjelesne mase kod pacijenata na terapiji antipsihoticima provedena su ispitivanja na lijeku topiramatu, a prilikom kliničkih ispitivanja zabilježeno je smanjenje tjelesne mase kod 10-20 % pacijenata pri čemu se smatra kako učinkovitost primjene topiramata ovisi o tjelesnoj masi pacijenta na početku terapije i trajanju terapije. Topiramata je antikonvulziv koji svoje djelovanje primarno ostvaruje kao antagonist glutamatnih receptora, a nedavna istraživanja ukazuju na potencijalan učinak na ograničavanje povećanja tjelesne mase kod pacijenata na terapiji olanzapinom. Osim smanjenja aktivnosti glutamatnih receptora, anoreksogeni učinak topiramata posljedica je i promjena u ekspresiji NPY u hipotalamusu (Carli i sur., 2021). Amantadin je antagonist dopaminskih receptora koji se koristi u terapiji ekstrapiramidalnih nuspojava, idiopatskog parkinsonizma i influence, a pokazuje i anoreksogeni učinak kod pacijenata na terapiji olanzapinom kada se primjenjuje u razdoblju od tri do šest mjeseci. Primjenom amantadina kod pacijenata na terapiji

olanzapinom zabilježen je prosječno smanjenje mase od 3,5 kg kod manjeg broja pacijenata što je kasnije brojim istraživanjima potvrđeno na većem broju pacijenata (Carli i sur., 2021). Nizatidin je antagonist H₂ receptora koji pokazuje učinak na smanjenje tjelesne mase kod pacijenata na terapiji olanzapinom, no uz zasad relativno mali broj provedenih istraživanja (Carli i sur., 2021).

Metformin je antidijabetik koji osim poboljšanja razine glukoze u krvi pokazuje učinak na smanjenje tjelesne mase uzrokovane primjenom antipsihotika. U slučaju kada dugotrajna terapija olanzapinom uzrokuje pojačanu fosforilaciju adenzin-monofosfat aktivirane protein kinaze (AMPK) u hipotalamusu, primjenom metformina smanjuje se aktivnost AMPK što rezultira smanjenom ekspresijom oreksogenog NPY u hipotalamusu i posljedično smanjenjem apetita te održavanjem stabilne homeostaze glukoze što u konačnici dovodi do smanjenja tjelesne mase pacijenta (Carli i sur., 2021).

Istraživanje je pokazalo kako kod pedijatrijskih pacijenata metformin primijenjen uz olanzapin, risperidon ili kvetiapin dovodi do smanjenja tjelesne mase i BMI nakon 12 tjedana primjene, dok je kod odraslih pacijenata na terapiji olanzapinom pokazan pozitivan učinak na metaboličke nuspojave uz izuzetak dislipidemije (Tschoner i sur., 2007).

Zanimljivo, oralnom primjenom metformina također dolazi do postprandijanog povećanja razine peptida sličnog glukagonu 1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) kroz o AMPK-u ovisan učinak na intestinalne L-stanice koje izlučuju GLP-1 što doprinosi smanjenju razine glukoze u krvi uzrokovanom metforminom. Štoviše, metformin pokazuje i citoprotektivan učinak poticanjem proliferacije beta-stanica gušterače i smanjenjem stanične apoptoze (Carli i sur., 2021).

Osim metformina postoje i drugi antidijabetici koji se mogu koristiti u svrhu liječenja metaboličkih nuspojava antipsihotika. Analози GLP-1(liksisenatid, liraglutid i dulaglutid) odobreni su 2006. godine za terapiju *diabetes mellitus*a tipa 2, a primijenjeni u višim dozama također doprinose smanjenju tjelesne mase. GLP-1 je terapijska intervencija za pretilost i *diabetes mellitus* tip 2 uzrokovan terapijom antipsihoticima (ponajviše klozapinom). GLP-1 djelovanje ostvaruje smanjenjem unosa hrane i izlučivanja glukagona, a povećanjem izlučivanja inzulina čime pozitivno utječe na metaboličke poremećaje. GLP-1 se brzo razgrađuje kod primjene pa je zamijenjen sa agonistima GLP-1 receptora, primjerice

eksenatidom i liraglutidom koji pozitivno utječu na smanjenje tjelesne mase uzrokovane terapijom klozapinom uz održavanje normalnih razina glukoze u krvi (Yuen i sur., 2021).

U zabilježenom slučaju shizofrenične pacijentice koja također boluje od dijabetesa tipa 2 izazvanog terapijom klozapinom primjena liraglutida u trajanju od 3 mjeseca rezultirala je smanjenjem tjelesne mase pacijentice za 6 kg pri čemu je vrijednost glikiranog hemoglobina stabilizirana na 6,1 % (Carli i sur., 2021).

U eksperimentu provedenom na ženskim štakorima nakon tretiranja olanzapinom u trajanju od 14 dana uveden je liraglutid koji je uspješno poništio povećanje tjelesne mase uzrokovano olanzapinom smanjivši apetit i posljedično unos hrane te normalizirajući odgovor organizma na glukozu uz smanjenje zaliha masti u štakora (Lykkegaard i sur., 2008).

Uzevši u obzir činjenicu da atipični antipsihotici povećavaju apetit, potencijalna farmakoterapijska opcija bila bi primjena lijekova koji smanjuju apetit i posljedično smanjuju tjelesnu masu pacijenata. Primjer takvog lijeka je reboksetin, selektivni inhibitor ponovne pohrane noradrenalina. Povećana koncentracija noradrenalina u sinapsi potencijalno rezultira smanjenjem tjelesne mase kroz smanjenje apetita. U istraživanju koje je procjenjivalo učinkovitost reboksetina u sprječavanju odnosno smanjenju povećanja tjelesne mase uzrokovane terapijom olanzapinom pokazalo se kako se skupini ispitanika na terapiji olanzapinom i placebo tjelesna masa u prosjeku povećala za 5,5 kg u 6 tjedana terapije, dok se skupini ispitanika na terapiji olanzapinom i reboksetinom tjelesna masa u prosjeku povećala samo za 2,5 kg u 6 tjedana terapije (Carli i sur., 2021).

Kod pacijenata s hiperlipidemijom izazvanom antipsihoticima se pokušalo primjenom statina popraviti lipidni profil što je rezultiralo interakcijama između statina i antipsihotika preko citokrom P450 3A4 enzima koje su dovele do rabdomiolize. Jedino pravastatin i fluvastatin koji se ne metaboliziraju primarno preko navedenog enzima bilježe povoljan učinak na smanjenje lipida u krvi uz minimalne interakcije s antipsihoticima (Tschoner i sur., 2007).

U konačnici, iako svi antipsihotici imaju neželjene učinke, njihova primjena je neizbježna zbog nezamjenjivog učinka u liječenju psihoza pri čemu se u svrhu optimizacije terapije naglasak stavlja na omjer koristi i rizika za svakog pojedinog pacijenta. Individualiziran farmakoterapijski pristup prilikom odabira antipsihotika uz odgovarajuće nefarmakološke mjere temelj je dugoročnog suzbijanja metaboličkih nuspojava izazvanih antipsihoticima i

minimaliziranja njihovog utjecaja na kvalitetu života psihijatrijskih pacijenata (Fedorowicz i Fombonne, 2005).

4.2.2. ANTIEPILEPTICI

Temeljeno na provedenim istraživanjima uočena je poveznica između epilepsije i povećanog rizika od kardiovaskularnog oboljenja. Kod osoba oboljelih od epilepsije sjedilački način života i terapija određenim antiepilepticima mogu doprinijeti razvoju pretilosti i metaboličkog sindroma. S druge strane, značajno smanjenje tjelesne mase prisutno je kod pacijenata na terapiji felbamatom i topiramatom, dok terapija valproatom, gabapentinom i vigabatrinom češće rezultira povećanjem tjelesne mase pacijenata. Povećanje tjelesne mase povezane s primjenom antiepileptika stvara predispozicije za razvoj drugih zdravstvenih problema poput inzulinske rezistencije, hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti te ostvaruje negativne psihosocijalne učinke na pacijenta što posljedično dovodi do smanjene adherencije. Dodatan razlog za zabrinutost predstavlja činjenica da su antiepileptici dugotrajna kronična terapija čime se rizik od metaboličkih nuspojava povećava, a negativni učinci na zdravlje akumuliraju (Biton i sur., 2001).

Prema istraživanju koje uspoređuje učinak valproata i lamotrigina na tjelesnu masu uočeno je kako kod pacijenata na monoterapiji lamotriginom tijekom razdoblja od 8 mjeseci nema značajnih promjena u tjelesnoj masi, dok je kod pacijenata na terapiji valproatom tijekom istog vremenskog perioda zabilježeno značajno povećanje tjelesne mase kod 50 % pacijenata. Ono je uočeno je već tijekom 10. tjedna terapije te je nakon 8 mjeseci zabilježeno prosječno povećanje od 5,44 kg (Biton i sur., 2001).

Mehanizam nastanka metaboličkih nuspojava

Neki od mehanizama kojima se smatra da antiepileptici uzrokuju metaboličke nuspojave uključuju povećanje apetita i posljedično veći unos hrane, poremećena beta-oksidacija masnih kiselina popraćena promjenama u potrošnji energije tijekom mirovanja i utjecaj na CYP enzimski sustav (Hamed, 2015).

Zajedničko svojstvo brojnih antiepileptika je njihov učinak na CYP P450 enzimski sustav čime utječu na brojne metaboličke puteve povezane s metabolizmom kolesterola, hormona i glukoze što rezultira klinički značajnim posljedicama. Karbamazepin je induktor CYP P450 enzimskog sustava, dok valproat djeluje kao inhibitor istog. Monoterapija karbamazepinom povezuje se s povišenim koncentracijama ukupnog kolesterola, LDL-C, HDL-C i triglicerida. Iako karbamazepinom izazvana indukcija enzima nedvojbeno uzrokuje dislipidemiju,

povišena koncentracija HDL-C može potencijalno imati protektivni učinak i smanjiti rizik od razvoja metaboličkog sindroma. Također, provelo se istraživanje na 34 pacijenta u kojem se izvršila zamjena monoterapije karbamazepinom ili fenitoinom s lamotriginom ili levetiracetamom. Zamjenom terapije pokazano je kako nakon 6 tjedana terapije kod pacijenata dolazi do smanjenja ukupnog kolesterola za oko 25 mg/dl zbog prestanka indukcije CYP P450 enzimskog sustava. Smanjenje razine lipida je bilo izraženije kod pacijenata koji su bili prethodno na terapiji karbamazepinom. Za razliku od prethodno navedenog karbamazepina, valproat svojim inhibitornim djelovanjem na CYP enzimski sustav dovodi do smanjenih razina ukupnog kolesterola i lipidnih frakcija. Mehanizam kojim valproat uzrokuje najistaknutije povećanje tjelesne mase od svih antipsihotika nije još u potpunosti razjašnjen. Smatra se kako povećanje tjelesne mase nastaje kao posljedica smanjenja razina glukoze u krvi čime dovodi do povećanja apetita i razvoja inzulinske rezistencije. Kako bi se minimalizirala mogućnost razvoja metaboličkog sindroma uslijed primjene valproata potrebno je primjenjivati najmanju učinkovitu dozu, a poseban je oprez potreban kod žena na terapiji valproatom jer one imaju veći rizik od razvoja metaboličkog sindroma u odnosu na muškarce (Rakitin i sur., 2016).

Valproat je agonist receptora za gama-aminomaslačnu kiselinu (gamma-aminobutyric acid, GABA) pri čemu pojačava transmisiju GABA-e duž osi hipotalamus- središnji živčani sustav što rezultira povećanjem apetita i žeđi te posljedično povećanjem tjelesne mase. Uz valproat, gabapentin i pregabalin također potencijalno izazivaju povećanje tjelesne mase kroz stimulaciju GABA receptora, međutim agonističko djelovanje na GABA receptore nije jedini mehanizam kojim antiepileptici povećavaju tjelesnu masu pacijenata jer je za neke antiepileptike koji stimuliraju GABA receptore, primjerice tiagabin, utvrđeno da pritom ne povećavaju tjelesnu masu. Tijekom terapije valproatom uočen je smanjen odgovor kateholamina na opterećenje glukozom iz čega slijedi pretpostavka da valproat utječe na simpatički živčani sustav djelovanjem na simpatičke živce povezane sa hipotalamusom, a tu teoriju podržava činjenica da je povećanje tjelesne mase kod pretilih osoba koje nije izazvano povećanim energetske unosom objašnjeno kroz disfunkciju simpatičke aktivnosti. Hiperinzulinemija i inzulinska rezistencija također su predloženi kao potencijalni uzroci povećanja tjelesne mase povezani sa terapijom valproatom, no točan mehanizam valproatom izazvanog povećanja serumske koncentracije inzulina ostaje nepoznat. Razrađene su dvije teorije o nastanku hiperinzulinemije: valproat izravno stimulira beta-stanice gušterače u provedenim ex vivo istraživanjima; valproat kao derivat masnih kiselina natječe se sa palmitatom u vezanju za albumin u plazmi čime povećava dostupnost slobodnih masnih

kiselina za koje je poznato da sudjeluju u regulaciji aktivnosti beta-stanica i posljedično sekreciji inzulina. U pacijenata na terapiji valproatom uočena je i povišena serumska koncentracija leptina. Pretpostavlja se kako se hiperleptinemija uzokovana valproatom javlja zbog djelovanja na adipocite koji pojačano luče leptin preko izravne stimulacije beta-stanica gušterače i izravne stimulacije teka-stanica jajnika pojačavajući produkciju androgena. Međutim, kod pacijenata na terapiji valproatom povišene razine leptina uočene su samo kod pretilih pacijenata što se pripisuje činjenici da pretila osoba imaju veći udio masnog tkiva što izaziva i značajno veću proizvodnju leptina u adipocitima u odnosu na pacijente sa tjelesnom masom unutar zdravog raspona kod kojih nije uočena povišena razina leptina u serumu. Dakle, hiperleptinemija je u većoj mjeri posljedica pretilosti nego uzrok iste, a povišenje razine leptina i leptinska rezistencija povezani sa terapijom valproatom u pretilih pacijenata rezultiraju daljnjim porastom tjelesne mase pacijenta. Smanjene razine grelina prilikom terapije valproatom povezuje se sa povišenom razinom inzulina odnosno leptina. Adiponektin, hormon kojeg izlučuju adipociti i čija se snižena razina povezuje se pretilošću, dijabetesom tipa 2 i aterosklerozom, u manjoj mjeri se sintetizira kod epileptičnih pacijenata na terapiji valproatom kao posljedica negativne sprege aktivirane sa valproatom povezanim povećanim udjelom masnog tkiva. Između ostalog, neka istraživanja ukazuju i na ulogu NPY i galanina, endogenog peptida koji pokazuje brojne funkcije u organizmu, u povećanju mase povezanog sa primjenom valproata. Osim kod valproata, povećanje tjelesne mase zastupljeno je i kod pacijenata na terapiji karbamazepinom, čiji je potencijal za izazivanje metaboličkih nuspojava istisnut iz fokusa istraživanja u korist prethodno spomenutog antiepileptika. Važni čimbenici uključeni u etiologiju karbamazepinom izazvanog povećanja tjelesne mase uključuju prejedanje i posljedično povećanje udjela masnog tkiva, retencija vode te edemi. S druge strane, postoje istraživanja kojima je utvrđeno kako karbamazepin ne izaziva promjene BMI pacijenta te razinama leptina i inzulina. Sa karbamazepinom povezano povećanje tjelesne mase ne ovisi o dozi i trajanju terapije. Pacijenti najviše pogođeni povećanjem tjelesne mase prilikom terapije karbamazepinom svrstavaju se u adolescentsku dobnu skupinu (10-20 god) (Hamed, 2015). Povećanje tjelesne mase uočeno je i kod 15-20 % pacijenata na terapiji gabapentinom, a povećanje mase počelo se primjećivati između 2. i 3. mjeseca terapije uz stabilizaciju nakon 6-9 mjeseci od početka terapije. Uz primjenu maksimalne dnevne doze pregabalina (600 mg) porast tjelesne mase zabilježen je kod 14 % pacijenata, a na intenzitet porasta tjelesne mase utječe doza i trajanje terapije pregabalinom (Hamed, 2015).

Praćenje, prevencija i terapijske opcije

Pacijente na terapiji karbamazepinom i valproatom je potrebno posebno pratiti zbog promjena u tjelesnoj masi i rizika od razvoja metaboličkog sindroma. Dugotrajna primjena svih antiepileptika je pokazala utjecaj na lipidni profil i tjelesnu masu. Epilepsija je bolest koja zahtjeva cijeloživotno liječenje pa postoji ozbiljan rizik od postupnog razvitka metaboličkog sindroma kod tih pacijenata. Zamjenama lijekova s onima boljeg farmakološkog i sigurnosnog profila unutar skupine može se utjecati na smanjenje rizika od razvoja i posljedica metaboličkih nuspojava antiepileptika (Rakitin i sur., 2016).

4.2.3. KORTIKOSTEROIDI

Kortikosteroidi, odnosno glukokortikoidi, često izazivaju širok spektar metaboličkih poremećaja kao što su povećanje tjelesne mase, promjena lipidnog statusa, razvitak *diabetes mellitus* i hipertenzija (Vries i sur., 2017). Direktnom inhibicijom djelovanja inzulina u skeletnim mišićima i jetri kortikosteroidi smanjuju postprandijalno iskorištenje glukoze u krvi i ometaju inhibiciju procesa glukoneogeneze u jetri što posljedično uzrokuje hiperglikemiju, a povećana produkcija VLDL-C i lipoliza u adipoznom tkivu uzrokovane kortikosteroidima povisuju koncentraciju triglicerida i slobodnih masnih kiselina u sistemskej cirkulaciji čime se dodatno potiče razvoj inzulinske rezistencije (Liu i sur., 2013).

Istraživanje provedeno na preko 2000 pacijenata na dugoročnoj terapiji kortikosteroidima (više od 60 dana) prepoznalo je povećanje tjelesne mase kao najčešće prijavljivanu nuspojavu (70 % svih prijavi). Dugotrajna terapija kortikosteroidima često izaziva tjelesnu preraspodjelu masnog tkiva što uzrokuje pojavu obilježja sličnih Cushingovom sindromu (mjesečasto lice, pretilost centralnog tipa, dorzocervikalno nakupljanje masnog tkiva). Analizom rezultata četiriju istraživanja primjene kortikosteroida kod pacijenata oboljelih od reumatoidnog artritisa uočeno je povećanje tjelesne mase za 4 do 8 % početne vrijednosti uz primjenjenu dnevnu dozu od 5 do 10 mg prednizona ili njegovog ekvivalenta u razdoblju duljem od dvije godine. Simptomi slični Cushingovom sindromu javljaju se unutar dva mjeseca od početka terapije kortikosteroidima, a smatra se da na rizik od razvoja navedenih komplikacija utječu primjenjena doza i trajanje terapije. Prema istraživanju koje se bavilo procjenom učestalosti Cushingovom sindromu sličnih simptoma kod 88 pacijenata na dugoročnoj terapiji kortikosteroidima, učestalost nuspojava je čak 61 % nakon 3 mjeseca odnosno gotovo 70 % nakon 12 mjeseci terapije, a rizik od razvitka navedenih komplikacija je povišen kod mlađih pacijenata, pacijenata s većim BMI te kod pacijenata s višim dnevnim kalorijskim unosom (>30 kcal/kg/dan) (Liu i sur., 2013).

Glukokortikoidima izazvan *diabetes mellitus* prepoznat je kao komplikacija terapije još prije 60 godina. Kod pacijenata u preddijabetičkom stanju, terapija glukokortikoidima može pogoršati kliničku sliku i ubrzati razvoj dijabetesa tipa 2. Iako je nakon prestanka terapije kortikosteroidima očekivana normalizacija razine glukoze u krvi, zabilježeni su slučajevi kad hiperglikemija ostaje prisutna i nakon prekida terapije pa je kod takvih pacijenata ključno redovito praćenje terapije kako bi se minimalizirao rizik od razvoja kliničkog dijabetesa u budućnosti (Suh i Park, 2017).

Temeljeno na rezultatima provedenih istraživanja, učestalost kortikosteroidima izazvane hiperglikemije iznosi oko 12 %. Međutim, učestalost hiperglikemije koja se smatra posljedicom terapije kortikosteroidima, a koja se javlja nakon prestanka uzimanja kortikosteroida nije utvrđena. Kod pacijenata na terapiji oralnim glukokortikoidima uočena je učestalost pojave dijabetesa od 2 %. Duljina primjene, jačina i visoka doza kortikosteroida povećavaju rizik od razvoja diabetes mellitusa (visoka doza prednizolona ≥ 20 mg, odnosno doza hidrokortizona ≥ 50 mg, odnosno doza deksametazona ≥ 4 mg), uz ostale čimbenike kao što su starija životna dob, veći BMI, prethodna intolerancija glukoze, pozitivna obiteljska anamneza, poremećeno izlučivanje inzulina i već prisutna inzulinska rezistencija te razine glikiranog hemoglobina (HbA1c) ≥ 6 % (Suh i Park, 2017).

Mehanizmi nastanka metaboličkih nuspojava

Dugoročna izloženost organizma visokim dozama kortikosteroida povezuje se sa metaboličkim poremećajima koji podrazumijevaju razvoj pretilosti centralnog tipa, inzulinske rezistencije i posljedično dijabetesa tipa 2, propadanje skeletnih mišića (simptom sličan Cushingovom sindromu) te u manje značajnoj mjeri dislipidemije. Željeni protuupalni i neželjeni metabolički učinci kortikosteroida posredovani su djelovanjem lijekova preko unutarstaničnih glukokortikoidnih receptora (GC) eksprimiranih u gotovo svim tkivima ljudskog organizma. Vezanjem liganda (lijeka) na GC receptor dolazi do translokacije kompleksa ligand-GC receptora u jezgru gdje kompleks ligand-receptor potiče aktivaciju (inicijaciju), odnosno supresiju transkripcije ciljanog gena. Supresija transkripcije određenih gena uglavnom je zaslužna za protuupalno djelovanje glukokortikoida, dok je aktivacija ciljanih gena uključenih u metabolizam glukoze, proteina i lipida uglavnom zaslužna za razvoj metaboličkih nuspojava (Simatos i sur., 2012).

Negativan učinak glukokortikoida na metabolizam glukoze posljedica je disfunkcije beta stanica gušterače (smanjena osjetljivost beta stanica na glukozu i sposobnost izlučivanja inzulina) i inzulinske rezistencije u drugim tkivima. Istraživanjima je utvrđeno kako primjena prednizolona kod zdravih ispitanika u trajanju od 7 dana izaziva smanjenje osjetljivosti na inzulin od gotovo 50 %. Stanice skeletnih mišića i adipociti su primarno zaslužni za inzulinom posredovan unos postprandijalne glukoze, a kortikosteroidi mogu uzrokovati inzulinsku rezistenciju izravno interferirajući s različitim sastavnicama inzulinske signalne kaskade, pritom smanjujući unos glukoze u stanice perifernih tkiva. Kronična izloženost

glukokortikoidima mijenja tjelesnu kompoziciju što podrazumijeva povećanje zaliha masnog tkiva u abdominalnom području, poremećaje u inzulinom posredovanom metabolizmu i posljedično hiperglikemiju te dislipidemiju. Sposobnost glukokortikoida da induciraju lipolizu masnog tkiva ovisi o njihovoj koncentraciji, trajanju terapije te o samim zalihama masti u adipoznom tkivu. Jetra ima vrlo važnu ulogu u metabolizmu glukoze i održavanju euglikemije prilikom gladovanja kroz proces glukoneogeneze, a kortikosteroidi pojačavaju taj proces aktivacijom brojnih gena uključenih u hepatski metabolizam ugljikohidrata što izravno dovodi do povećanja endogene proizvodnje glukoze. Glukokortikoidi također inhibiraju proizvodnju i izlučivanje inzulina iz beta stanica Langerhansovih otočića gušterače (Suh i Park, 2017).

Praćenje i terapijske opcije

Praćenje razine glukoze u krvi preporučeno je za pacijente s visokim rizikom razvoja glukokortikoidima inducirano *diabetes mellitus*. U svrhu ranog prepoznavanja razvoja dijabetesa kod rizičnih skupina pacijenata preporuča se provođenje oralnog testa opterećenja glukozom (OGTT). Međutim, OGTT nije prikladan za redovnu kontrolu i dijagnosticiranje glukokortikoidima inducirano *diabetes mellitus* zbog zahjevnosti samog postupka, ali i činjenice da se provodi ujutro natašte čime se nedovoljno uzima u obzir večernji porast razine glukoze u krvi koji je bitan kod primjene glukokortikoida. Mjerenje koncentracije glikiranog hemoglobina HbA1c u krvi može se koristiti za detekciju hiperglikemije i posljedično dijabetesa kod pacijenata koji su na terapiji kortikosteroidima dulje od 2 mjeseca, no ta metoda nije učinkovita kod pacijenata čija je terapija kraćeg trajanja (Suh i Park, 2017.). Štoviše, kod pacijenata s drugim rizičnim čimbenicima za razvoj dijabetesa preporuča se redovito praćenje razine glukoze u krvi čak i kod primjene nižih doza glukokortikoida. Unatoč kontradiktornim zaključcima, preporuča se redovito praćenje razine lipida u krvi i drugih faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti te mjerenje opsega struka kod pacijenata koji kao dugotrajnu terapiju uzimaju visoke doze glukokortikoida. Kao terapijske opcije za hiperglikemiju izazvanu kortikosteroidima mogu se primjenjivati metformin, agonisti receptora za glukagonu-sličan peptid-1 (GLP1-agonisti), koji smanjuju i tjelesnu masu, zatim inhibitori dipeptidil-peptidaze 4 te inzulini (Liu i sur., 2013).

4.2.4. INHIBITORI PROTEAZE

Poremećaji u metabolizmu su česti kod pacijenata na terapiji s inhibitorima proteaze što posljedično dovodi do komorbiditeta od kojih su najizraženiji kardiovaskularne bolesti i šećerna bolest. Inhibitori proteaze dio su kombinirane terapije za HIV-pozitivne osobe, međutim mogu uzrokovati različite metaboličke nuspojave, kao što su: periferna lipoatrofija, nakupljanje visceralnog masnog tkiva, hiperlipidemija i inzulinska rezistencija (Hruz i sur., 2001).

Smatra se kako periferna lipoatrofija nastaje kao posljedica smanjene sinteze ili povećanog uništenja adipocita izazvanog djelovanjem inhibitora proteaze. Nekoliko istraživanja je potvrdilo da inhibitori proteaze inhibiraju diferencijaciju preadipocita. Sakvinavir i indinavir inhibiraju aktivnost glicerol-3-fosfat dehidrogenaze koji je marker za adipocitnu diferencijaciju dok nelfinavir inhibira adipogene transkripcijske faktore i blokira receptore za aktivaciju proliferacije peroksisoma (PPAR gama). Periferna lipoatrofija je najizraženija kod indinavira, ali točan mehanizam nastanka nije još razjašnjen. Smatra se kako je poremećaj u adipoznom tkivu i inhibicija katepsina (zbog sličnosti HIV proteazi) početak za razvoj visceralnog masnog tkiva, poremećaja hormonskog statusa (inzulin, glukagon) te u konačnici razvoja inzulinske rezistencije i dislipidemije (Hruz i sur., 2001).

Povećanje razine lipida u krvi je često kod pacijenata na terapiji inhibitorima proteaze i nije direktno povezano sa lipoatrofijom. Smatra se kako inhibitori proteaze inhibiraju proteinski receptor za vezanje lipoproteina niske gustoće (LRP) te time uzrokuju nakupljanje slobodnih masnih kiselina, a posljedično i VLDL te triglicerida. Promjene u lipidnom statusu su najizraženije kod ritonavira (Moyle, 2007).

Istraživanjima je dokazano kako je inzulinska rezistencija direktno uzrokovana inhibitorima proteaze. Inhibitori proteaze selektivno inhibiraju aktivnost transportera glukoze ovisnog o inzulinu (GLUT4), što dovodi do promjene u ekspresiji GLUT4 i razvoja inzulinske rezistencije. Navedeno svojstvo je istraživanjem potvrđeno kod indinavira i lopinavira (Moyle, 2007).

Prevenција, praćenje i terapijske opcije

Potencijalno rješenje za metaboličke nuspojave uzrokovane inhibitorima proteaze bi bila njihova zamjena s atazanavirom (pokazao zanemarivo djelovanje na metabolički profil) ili nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze (NNRTI). Zamjena u terapiji dovodi do smanjenja ukupnog kolesterola i LDL-C. Pokazano je kako zamjenom inhibitora proteaze koji uzrokuju metaboličke promjene s atazanavirom dolazi do smanjenja kolesterola (osim HDL-C) za 18 %. Kod pacijenata koji zamjenom terapije ne postignu poboljšanje u metaboličkim promjenama (ponajviše lipidnom statusu) treba razmotriti uvođenje statina, ezetimiba ili fibrata (Hruz i sur., 2007).

4.2.5. OSTALI LIJEKOVI

Tiazidski diuretici

Tiazidski diuretici, poput hidroklorotiazida, klortalidona i indapamida su česta komponenta antihipertenzivne terapije, s dobrim profilom podnošljivosti. Pokazano je kako tiazidski diuretici izazivaju metaboličke nuspojave kao što su: hipokalijemija, intolerancija glukoze i dislipidemija, što može negativno utjecati na ukupni kardiovaskularni rizik (Zhang i Zhao, 2016).

Istraživanjima je pokazano kako je učestalost razvitka dijabetesa tipa 2 kod pacijenata na kroničnoj terapiji tiazidskim diureticima znatno veća u odnosu na placebo ili na pacijente na antihipertenzivnoj terapiji inhibitorima angiotenzin-konvertaze (Nazarzadeh i sur., 2021). Iako je poveznica između tiazidskih diuretika i hiperglikemije već godinama poznata, još uvijek se ne zna točan mehanizam. Moguće je da lijek direktno uzrokuje intoleranciju glukoze ili je hiperglikemija posljedica tiazidima inducirane hipokalijemije budući da je brojnim istraživanjima pokazano kako smanjenje kalija prati povećanje glukoze u krvi. Najvjerojatniji mehanizam nastanka tiazidima uzrokovane hiperglikemije uključuje smanjeno izlučivanje inzulina iz beta stanica gušterače zbog njihovog djelovanja na ATP-ovisne kalijeve kanale uključene u kontrolu izlučivanja inzulina. Nedostatkom kalija nepravilno se regulira ovaj put izlučivanja inzulina. Potrebno je provesti još dodatnih istraživanja kako bi se točno utvrdila poveznica između tiazidskih diuretika i hiperglikemije te mogućnostima prevencije (Palmer, 2011).

Smatra se kako je utjecaj tiazidnih diuretika na metabolizam glukoze ovisan o dozi lijeka pa u skladu s tim internacionalne smjernice preporučaju smanjenje doze tiazidnih diuretika u svrhu minimaliziranja metaboličkih nuspojava (Zhang i Zhao, 2016).

U provedenoj meta analizi koja obuhvaća 26 kliničkih ispitivanja (i ukupno 16 162 ispitanika) na temu utjecaja tiazidnih diuretika na metabolizam glukoze kod pacijenata sa hipertenzijom utvrđeno je da je kod pacijenata na terapiji niskim dozama tiazida (doze manje od 25 mg dnevno) razina glukoze u krvi značajno niža nego kod pacijenata na visokim dozama istim. Uočeno je i kako tiazidni diuretici povećavaju razinu glukoze natašte za razliku od ostalih diuretika i kod primjene placeba odnosno izostanka terapije diuretikom (Zhang i Zhao 2016).

Nekoliko ispitivanja je također pokazalo kako kratkotrajna primjena tiazidskih diuretika utječe na metabolizam lipida. Tiazidski diuretici u visokim dozama su uzrokovali povećanje ukupnog kolesterola za 4 % kod ispitanika i LDL-C za 10 % dok manji utjecaj imaju na VLDL-C i HDL-C. Kroničnom primjenom nije došlo do daljnjeg povećanja pa se smatra kako uzrokuju povećanje kolesterola na početku primjene. Mehanizam utjecaja na lipidni status nije razjašnjen smatra se da je također povezan s hipokalijemijom izazvanom tiazidnim diureticima (Palmer, 2011).

Beta-blokatori

Blokatori beta-adrenoreceptora kao i tiazidni diuretici dovode do nastanka metaboličkih nuspojava. Najčešće dolazi do povećanja tjelesne mase, a posljedično i do dislipidemije i hiperglikemije. Smatra se kako beta-blokatori uzrokuju povećanje tjelesne mase unutar prvih par mjeseci od početka primjene. Mogući mehanizam početnog povećanja tjelesne mase mogle bi biti promjene u metaboličkoj aktivnosti jer je pokazano kako dolazi do smanjenja metaboličkog utroška energije za 4 do 9 %, a smanjuje se i bazalni metabolizam pretilih pacijenata oboljelih od hipertenzije za 12 %. Osim smanjenja bazalnog metabolizma, smanjuje se termogeni odgovor i usporen je metabolizam ugljikohidrata pa se preporuča uspostavljanje prikladnog plana prehrane s ciljem regulacije tjelesne mase. Međutim, beta-blokatori inhibiraju i lipolizu što bi moglo otežati smanjenje tjelesne mase. Prema nekim istraživanjima, beta-blokatori također mogu dovesti do povećanja koncentracije triglicerida te smanjenja koncentracije HDL-C te hiperglikemije, no točna učestalost i važnost tih promjena zasad nisu utvrđene (Sharma i sur., 2015).

5. ZAKLJUČAK

Metaboličke nuspojave lijekova značajno doprinose razvoju metaboličkog sindroma, stvarajući tako nove zdravstvene poteškoće, što neposredno utječe na adherenciju i učinkovitost propisane terapije.

Učestalost i intenzitet metaboličkih nuspojava varira između pojedinih skupina lijekova, kao i između lijekova unutar svake od rizičnih skupina.

Kao najčešći uzročnici metaboličkih nuspojava istaknuti su antipsihotici, posebice atipični antipsihotici gdje su klozapin i olanzapin pokazali najveći utjecaj na povećanje tjelesne mase te lipida i glukoze u krvi. Točni mehanizmi povećanja tjelesne mase, hiperglikemije i dislipidemije uzrokovane antipsihoticima još uvijek se istražuju te je više različitih mogućih učinaka opisano u ovom diplomskom radu.

Antiepileptici su također pokazali veći ili manji učinak na tjelesnu masu, glikemiju i lipidni status. Značajno smanjenje tjelesne mase prisutno je kod pacijenata na terapiji felbamatom i topiramatom, dok terapija valproatom, gabapentinom i vigabatrinom češće rezultira povećanjem tjelesne mase pacijenata.

Kortikosteroidi, odnosno glukokortikoidi, često izazivaju širok spektar metaboličkih poremećaja kao što su povećanje tjelesne mase, promjena lipidnog statusa, razvitak *diabetes mellitus*a i hipertenzija.

Inhibitori proteaze dio su kombinirane terapije za HIV-pozitivne osobe, međutim mogu uzrokovati različite metaboličke nuspojave kao što su: periferna lipoatrofija, nakupljanje visceralnog masnog tkiva, hiperlipidemija i inzulinska rezistencija.

Tiazidni diuretici izazivaju metaboličke nuspojave kao što su: hipokalijemija, intolerancija glukoze i dislipidemija, što može negativno utjecati na ukupni kardiovaskularni rizik.

Praćenjem razvoja metaboličkih nuspojava uzrokovanih primjenom navedenih lijekova te razumijevanjem mehanizma njihovog nastanka, metaboličke nuspojave se mogu umanjiti i u nekim slučajevima spriječiti, što pozitivno utječe na terapijske ishode.

6. LITERATURA

Amogne G, Alemu T, Tadesse T, Mullu A. Magnitude of metabolic syndrome and its predictors among patients on second-generation antipsychotic drugs at six psychiatry clinics and mental hospitals, in Addis Ababa, Ethiopia, 2019; Multicenter cross-sectional study. *Diabetes Metab Syndr*, 2021, 15(4), 102187.

Biton V, Mirza W, Montouris G, Vuong A, Hammer AE, Barrett PS. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology*, 2021, 56(2), 172–177.

Carli M, Kolachalam S, Longoni B, Pintaudi A, Baldini M, Aringhieri S, Fasciani I, Annibale P, Maggio R, Scarselli M. Atypical Antipsychotics and Metabolic Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Differences. *Pharmaceuticals*, 2021, 14(3), 238.

Davidson MH, Pulipati VP. Dyslipidemia. MSD Manual Professional Edition, 2021. Dostupno na: <https://www.msdmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/lipid-disorders/dyslipidemia>. Pristupljeno: svibanj 2022.

de Vries LV, de Jong WHA, Touw DJ, Berger SP, Navis G, Kema IP and Bakker SJL. Twenty-four hour urinary cortisol excretion and the metabolic syndrome in prednisolone-treated renal transplant recipients. *Steroids*, 2017, 127, 31–39.

Ellero-Simatos S, Szymańska E, Rullmann T, Dokter WH, Ramaker R, Berger R, van Iersel TM, Smilde AK, Hankemeier T, Alkema W. Assessing the metabolic effects of prednisolone in healthy volunteers using urine metabolic profiling. *Genome Med*, 2012, 4(11), 94.

Fedorowicz VJ, Fombonne E. Metabolic side effects of atypical antipsychotics in children: a literature review. *J Psychopharmacol*, 2005, 19(5), 533–550.

Hamed SA. Antiepileptic drugs influences on body weight in people with epilepsy. *Exp Rev Clin Pharmacol*, 2014, 8(1), 103–114.

Herink M, Ito MK. Medication Induced Changes in Lipid and Lipoproteins. PubMed, 2000. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26561699> [Pristupljeno 18 May 2022].

Hruz PW, Murata H, Mueckler M. Adverse metabolic consequences of HIV protease inhibitor therapy: the search for a central mechanism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001, 280(4), E549–E553.

Hulisz D, Lagzdins M. Drug-Induced Hypertension. *US Pharmacist*, 2008, 33(9): HS11-HS20.

La Preze J, Robinson A. Detecting and Managing Drug-Induced Diabetes. *US Pharmacist*, 2001, 46(11): 18-30.

Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, Brown JP, Cohen A, Kim H. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2013, 9(1), 30.

Lykkegaard K, Larsen PJ, Vrang N, Bock C, Bock T, Knudsen LB. The once-daily human GLP-1 analog, liraglutide, reduces olanzapine-induced weight gain and glucose intolerance. *Schizophr Res*, 2008, 103(1-3), 94–103.

Masi S, Uliana M, Gesi M, Taddei S, Viridis A. Drug-induced hypertension: Know the problem to know how to deal with it. *Vascular Pharmacology*, 2019, 115, 84–88.

Moyle G. Metabolic Issues Associated With Protease Inhibitors. *J Acq Immune Defic Syndr*, 2007, 45, S19–S26.

Nazarzadeh M, Bidel Z, Canoy D, Copland E, Wamil M, Majert J, et al. Blood pressure lowering and risk of new-onset type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis. *Lancet*, 2021, 398(10313), 1803–1810.

Palmer BF, Naderi ASA. Metabolic complications associated with use of thiazide diuretics. *J Am Soc Hypertens*, 2007, 1(6), 381–392.

Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumham A, Hindley G, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 2020, 7(1), 64–77.

Rakitin A, Kõks S, Haldre S. Metabolic syndrome and anticonvulsants: A comparative study of valproic acid and carbamazepine. *Seizure*, 2016, 38, 11–16.

Saunders KH, Igel LI, Shukla AP, Aronne LJ. Drug-induced weight gain: Rethinking our choices. *Journal of Family Practice*, 2016, 65(11):780-788.

Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension*, 2001, 37(2), 250–4.

Shirzadi AA, Ghaemi NS. Side Effects of Atypical Antipsychotics: Extrapyramidal Symptoms and the Metabolic Syndrome. *Harv Rev Psychiatry*, 2006, 14(3), 152–164.

Stevenson JC. The Metabolic Basis for the Effects of HRT on Coronary Heart Disease. *Endocrine*, 2004, 24(3), 239–244.

Suh S, Park MK. Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus: An Important but Overlooked Problem. *Endocrinol Metab*, 2017, 32(2), 180.

Torrent C, Amann B, Sánchez-Moreno J, Colom F, Reinares M, Comes M, et al. Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor. *Acta Psychiatr Scand*, 2008, 118(1), 4–18.

Tschoner A, Engl J, Laimer M, Kaser S, Rettenbacher M, Fleischhacker WW, Patsch JR, Ebenbichler CF. Metabolic side effects of antipsychotic medication. *Int J Clin Practice*, 2007, 61(8), 1356–1370.

WHO, (2021). Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>; Pristupljeno 20 svibnja 2022.

Wofford MR, King DS, Harrell TK. Drug-Induced Metabolic Syndrome. *J Clin Hypert*, 2006, 8(2), 114–119.

Yuen JWY, Kim DD, Procyshyn RM, Panenka WJ, Honer WG, Barr AM. A Focused Review of the Metabolic Side-Effects of Clozapine. *Front Endocrinol*, 2021, 12, 609240.

Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H, Schuld A, Pollmächer T. Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *J Psych Res*, 2003, 37(3), 193–220.

Zhang X, Zhao Q. Association of Thiazide-Type Diuretics With Glycemic Changes in Hypertensive Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *J Clin Hypertens*, 2015, 18(4), 342–351.

7. SAŽETAK

Metabolički sindrom je definiran kroz prisutnost barem tri od pet poremećaja: pretilost centralnog tipa, hipertrigliceridemija, nizak HDL-C, hipertenzija i hiperglikemija natašte.

Mehanizmi koji dovode do nastanka metaboličkog sindroma nisu potpuno jasni. Vjerojatno je riječ o složenom međudjelovanju Različitih endogenih i egzogenih promjenjivih i nepromjenjivih čimbenika rizika, a određene skupine lijekova su jedan od njih. Metaboličke nuspojave lijekova značajno doprinose razvoju metaboličkog sindroma, stvarajući tako nove zdravstvene poteškoće, što neposredno utječe na adherenciju i učinkovitost propisane terapije. Među lijekovima koji izazivaju metaboličke nuspojave najzastupljeniji su lijekovi iz skupine antipsihotika, a značajan utjecaj na metabolički profil pacijenta ostvarili su i određeni lijekovi iz skupina antiepileptika, kortikosteroida (glukokortikoida), inhibitora proteaze te antihipertenziva (tiazidni diuretici i beta-blokatori). Učestalost i intenzitet metaboličkih nuspojava varira između pojedinih skupina lijekova, kao i između lijekova unutar svake od rizičnih skupina. Kada god je moguće, preporuča se odabir lijeka s povoljnijim utjecajem na metabolički status, posebice kod visokorizičnih pacijenata koji imaju i druge predispozicije za razvoj metaboličkog sindroma. U nedostatku učinkovitijih terapijskih opcija, odnosno kada je terapija određenim lijekom nužna, a omjer koristi i rizika prihvatljiv, metaboličke nuspojave nastoje se maksimalno ublažiti kombinacijom redovitog praćenja ključnih metaboličkih parametara i prilagodbom doze lijeka, promjenom životnih navika te u konačnici uvođenjem terapije za smanjenje negativnih posljedica farmakoterapije na pacijentovo zdravlje.

8. SUMMARY

The metabolic syndrome is defined by the presence of at least three of five disorders: central obesity, hypertriglyceridemia, low HDL-C, hypertension, and fasting hyperglycemia.

The mechanisms leading to the development of the metabolic syndrome are not completely understood. The metabolic syndrome is probably a consequence of complex interactions of the primary disease, the pharmacological properties of the drug (s) and a number of other variable and invariant risk factors. Metabolic side effects of drugs significantly contribute to the development of metabolic syndrome, thus creating new health problems, which directly affects the adherence and effectiveness of prescribed therapy. Among the drugs that cause metabolic side effects, the most significant metabolic influence is attributed to the drugs from the group of antipsychotics, but a less prominent, yet significant impact on the metabolic profile of the patient can also be found in certain drugs from the groups of antiepileptics, corticosteroids (glucocorticoids), protease inhibitors and antihypertensives (thiazide diuretics and beta-blockers). The frequency and intensity of metabolic side effects varies between groups of drugs, as well as between drugs within each of the risk groups. Whenever possible, it is recommended to choose a drug with a more favorable effect on metabolic status, especially in high-risk patients who have other drug-related predispositions which additionally increase the risk of developing the metabolic syndrome. In the absence of more effective treatment options, ie. when therapy with a particular drug is necessary and the benefit-risk ratio is acceptable, metabolic side effects are minimized by combining continuous monitoring of key metabolic parameters, adjusting drug dosage, changing lifestyle habits and ultimately introducing therapy to reduce the negative effects of pharmacotherapy on the patients metabolism and to prevent potential complications to the patient's health.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za farmakologiju
Ulica kneza Domagoja, 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

METABOLIČKE NUSPOJAVE LIJEKOVA

Ian Bičanić

SAŽETAK

Metabolički sindrom je definiran kroz prisutnost barem tri od pet poremećaja: pretilost centralnog tipa, hipertrigliceridemija, nizak HDL-C, hipertenzija i hiperglikemija natašte.

Mehanizmi koji dovode do nastanka metaboličkog sindroma nisu potpuno jasni. Vjerojatno je riječ o složenom međudjelovanju Različitih endogenih i egzogenih promjenjivih i nepromjenjivih čimbenika rizika, a određene skupine lijekova su jedan od njih. Metaboličke nuspojave lijekova značajno doprinose razvoju metaboličkog sindroma, stvarajući tako nove zdravstvene poteškoće, što neposredno utječe na adherenciju i učinkovitost propisane terapije. Među lijekovima koji izazivaju metaboličke nuspojave najzastupljeniji su lijekovi iz skupine antipsihotika, a značajan utjecaj na metabolički profil pacijenta ostvarili su i određeni lijekovi iz skupina antiepileptika, kortikosteroida (glukokortikoida), inhibitora proteaze te antihipertenziva (tiazidni diuretici i beta-blokatori). Učestalost i intenzitet metaboličkih nuspojava varira između pojedinih skupina lijekova, kao i između lijekova unutar svake od rizičnih skupina. Kada god je moguće, preporuča se odabir lijeka s povoljnijim utjecajem na metabolički status, posebice kod visokorizičnih pacijenata koji imaju i druge predispozicije za razvoj metaboličkog sindroma. U nedostatku učinkovitijih terapijskih opcija, odnosno kada je terapija određenim lijekom nužna, a omjer koristi i rizika prihvatljiv, metaboličke nuspojave nastoje se maksimalno ublažiti kombinacijom redovitog praćenja ključnih metaboličkih parametara i prilagodbom doze lijeka, promjenom životnih navika te u konačnici uvođenjem terapije za smanjenje negativnih posljedica farmakoterapije na pacijentovo zdravlje.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 51 stranicu, 1 grafički prikaz, 4 tablice i 32 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: antipsihotici, antiepileptici, glukokortikoidi, hiperglikemija, povećanje težine, hiperlipidemija, nuspojave

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Dr. sc. Iva Mucalo, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: svibanj 2022.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Pharmacology
Ulica kneza Domagoja, 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

Metabolic side-effects of drugs

Ian Bičanić

SUMMARY

The metabolic syndrome is defined by the presence of at least three of five disorders: central obesity, hypertriglyceridemia, low HDL-C, hypertension, and fasting hyperglycemia.

The mechanisms leading to the development of the metabolic syndrome are not completely understood. The metabolic syndrome is probably a consequence of complex interactions of the primary disease, the pharmacological properties of the drug (s) and a number of other variable and invariant risk factors. Metabolic side effects of drugs significantly contribute to the development of metabolic syndrome, thus creating new health problems, which directly affects the adherence and effectiveness of prescribed therapy. Among the drugs that cause metabolic side effects, the most significant metabolic influence is attributed to the drugs from the group of antipsychotics, but a less prominent, yet significant impact on the metabolic profile of the patient can also be found in certain drugs from the groups of antiepileptics, corticosteroids (glucocorticoids), protease inhibitors and antihypertensives (thiazide diuretics and beta-blockers). The frequency and intensity of metabolic side effects varies between groups of drugs, as well as between drugs within each of the risk groups. Whenever possible, it is recommended to choose a drug with a more favorable effect on metabolic status, especially in high-risk patients who have other drug-related predispositions which additionally increase the risk of developing the metabolic syndrome. In the absence of more effective treatment options, ie. when therapy with a particular drug is necessary and the benefit-risk ratio is acceptable, metabolic side effects are minimized by combining continuous monitoring of key metabolic parameters, adjusting drug dosage, changing lifestyle habits and ultimately introducing therapy to reduce the negative effects of pharmacotherapy on the patients metabolism and to prevent potential complications to the patient's health.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 51 pages, 1 figures, 4 tables and 32 references. Original is in Croatian language.

Keywords: antipsychotics, antiepileptics, corticosteroids, hyperglycemia, hyperlipidemia, weight gain, adverse effects

Mentor: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Sanda Vladimir-Knežević, Ph.D. *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Iva Mucalo, Ph.D. *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: May 2022.