

# Hitni psihijatrijski sindromi izazvani lijekovima

---

**Bogdanović, Danijela**

**Professional thesis / Završni specijalistički**

**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:163:407087>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-10**



*Repository / Repozitorij:*

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





SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Danijela Bogdanović

**HITNI PSIHIJATRIJSKI SINDROMI  
IZAZVANI LIJEKOVIMA**

Specijalistički rad

Zagreb, 2022.



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Danijela Bogdanović

**HITNI PSIHIJATRIJSKI SINDROMI  
IZAZVANI LIJEKOVIMA**

Specijalistički rad

Zagreb, 2022.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: doc. dr. sc. Miroslav Herceg, prim. dr. med. specijalist psihijatar, subspecijalist biologijske i forenzičke psihijatrije

Specijalistički rad obranjen je dana 14. lipnja 2022. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu u Zagrebu, Domagojeva 2, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv.prof.dr.sc.Iva Mucalo
2. doc.dr.sc.Miroslav Herceg
3. prof.dr.sc.Vesna Bačić Vraća

Rad ima 76 listova.

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

*Zahvaljujem doc. dr.sc. Miroslavu Hercegu na cijenjenom mentorstvu, susretljivosti, stručnoj pomoći te jasnim uputama tijekom izrade ovog specijalističkog rada.*

## SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog rada je pregledno prikazati potencijalne jatrogene hitne psihijatrijske sindrome izazvane lijekovima.

**Materijali i metode:** Pri izradi ovog rada korištena je znanstvena i stručna literatura iz područja psihijatrije i psihofarmakoterapije, pretraženi su objavljeni izvorni i pregledni znanstveni radovi, relevantni psihijatrijski dijagnostički priručnici i medicinska literatura, baza lijekova Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode te drugi raspoloživi izvori.

**Rezultati:** Identificirani su i na jednom mjestu pregledno prikazani hitni psihijatrijski sindromi izazvani lijekovima - klinička slika, klinička procjena i klinička intervencija, kao i specifičnosti svakog pojedinog sindroma. Psihijatrijske sindrome koji predstavljaju hitna stanja najčešće uzrokuju psihofarmaci iz skupine antipsihotika i antidepresiva, a ti sindromi su: akatizija, akutna distonija, parkinsonizam, tardivna diskinezija, neuroleptički maligni sindrom i serotoniniski sindrom.

**Zaključak:** Porastom broja korištenih psihofarmaka u posljednjih nekoliko desetaka godina, povećan je rizik razvoja neželjenih pojava. Nuspojave psihofarmaka predstavljaju hitne psihijatrijske sindrome, a prezentiraju se u obliku poremećaja pokreta. Pravovremenim prepoznavanjem poremećaja i sindroma izazvanih lijekovima moguće je sprječavanje daljnjih komplikacija. Magistri farmacije kao najdostupniji zdravstveni djelatnici koji posjeduju specifična znanja vezana uz lijekove, poznajući željene i neželjene učinke lijekova, mogu identificirati terapijske probleme te na vrijeme uputiti pacijenta liječniku. Uključivanjem magistra farmacije u proces skrbi mogli bi se postići bolji ishodi liječenja te izbjeći potencijalno ozbiljne i hitne nuspojave psihofarmaka.

## SUMMARY

**The goal of this research:** The goal of this thesis is to present the potential iatrogenic drug-induced emergency psychiatric syndromes.

**Research methods:** In the design of this thesis a variety of scientific and professional literature in the field of psychiatry and psychopharmacotherapy was used, as well as published original and reviewed scientific studies, relevant psychiatric diagnosis manuals and medical literature, the Agency for Medicinal Products and Medical Devices database and other available sources.

**Results:** Drug-induced emergency psychiatric syndromes – clinical picture, clinical assessment and clinical intervention, as well as specificities of each individual syndrome were identified and presented in one place. Psychiatric syndromes that present emergencies are most often caused by psychopharmaceuticals from the group of antipsychotics and antidepressants, and these syndromes are: akathisia, acute dystonia, parkinsonism, tardive dyskinesia, neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome.

**Conclusion:** With increasing number of used psychopharmaceuticals in the last few decades, the risk of developing adverse drug reaction has also increased. The side effects of psychopharmaceuticals are emergency psychiatric syndromes which are presented like movement disorders. If these disorders and syndromes are recognized in time, it is possible to prevent further complications. Pharmacists, as the most accessible healthcare providers with drug-specific knowledge, including desired and undesired drug effects, can identify therapeutic problems and refer a patient to the doctor in time. Involving the pharmacist in the patient care process could improve treatment outcome and avoid potential severe and emergency psychopharmaceuticals side effects.

## SADRŽAJ

SAŽETAK .....	I
SUMMARY .....	II
SADRŽAJ .....	III
1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA .....	1
1.1. PSIHOFARMACI .....	2
1.1.1. POVIJESNI PREGLED .....	2
1.1.2. PODJELA PSIHOFARMAKA .....	4
1.1.1.1. ANTIPSIHOTICI .....	5
1.1.1.2. ANTIDEPRESIVI .....	9
1.1.3. NUSPOJAVE PSIHOFARMAKA .....	11
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	14
3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI .....	15
3.1. NUSPOJAVE PSIHOFARMAKA KAO HITNA STANJA .....	15
3.2. EKSTRAPIRAMIDALNE NUSPOJAVE (EPS) .....	16
4. RASPRAVA .....	22
4.1. AKATIZIJA .....	22
4.2. AKUTNA DISTONIJA (AD) .....	27
4.3. PARKINSONIZAM .....	33
4.4. TARDIVNA DISKINEZIJA (TD) .....	38
4.5. NEUROLEPTIČKI MALIGNI SINDROM (NMS) .....	44
4.6. SEROTONINSKI SINDROM (SS) .....	50
5. ZAKLJUČAK .....	58
6. LITERATURA .....	59
7. POPIS KRATICA .....	74
8. ŽIVOTOPIS .....	76



## 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Velik broj psihofarmaka koristi se i izvan indikacija za koje su prvotno bili registrirani, odnosno za koje su u početku pokazali učinkovitost. Širenjem spektra terapijskih indikacija za primjenu lijekova, povećan je rizik razvoja neželjenih pojava. Nuspojave lijekova koje uključuju teške promjene raspoloženja, promjene misli ili ponašanja kao i po život opasne nuspojave jesu hitna stanja u psihijatriji. Psihofarmaci mogu uzrokovati ozbiljne neurološke nuspojave. One uključuju ekstrapiramidalne simptome (EPS), neuroleptički maligni sindrom (NMS) i serotoninski sindrom (SS). Ekstrapiramidalni poremećaji obuhvaćaju akatiziju, akutnu distoniju, tardivnu diskineziju i parkinsonizam [1,2]. Ekstrapiramidalni poremećaji ometaju svakodnevne aktivnosti bolesnika narušavajući kvalitetu života što može rezultirati prekidanjem terapije, relapsom bolesti, a potencijalno i ponovnom hospitalizacijom. Također, mogu se javiti i potencijalno fatalni sindromi uzrokovani psihofarmacima. To su neuroleptički maligni sindrom i serotoninski sindrom [3,4]. Neuroleptički maligni sindrom potencijalno je smrtonosna komplikacija koja se može javiti u bilo kojem trenutku liječenja antipsihoticima. Radi se o idiosinkrastičnoj reakciji na lijek. Klinička slika karakterizirana je vrućicom, rigidnošću mišića, promijenjenim mentalnim statusom i autonomnom disfunkcijom [3]. Serotoninski sindrom potencijalno je smrtonosna nuspojava lijekova koji povećavaju serotoninsku neurotransmisiju. Iako se najčešće opisuje kao trijas simptoma - promjena mentalnog statusa, autonomna hiperaktivnost i neuromuskularna abnormalnost, serotoninski sindrom zapravo je spektar kliničkih simptoma koji variraju od benignih do smrtonosnih [4]. Pojedine skupine psihofarmaka imaju veći potencijal izazivanja nuspojava s visokim stupnjem morbiditeta i mortaliteta.

## **1.1. PSIHOFARMACI**

### **1.1.1. POVIJESNI PREGLED**

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) psihofarmake je 1976. godine definirala kao lijekove koji djeluju na psihičke funkcije, ponašanje i doživljavanje bolesnika. Psihofarmaci su podijeljeni u nekoliko skupina, a u ovom radu najviše govora bit će o antipsihoticima, ali i antidepresivima koji mogu uzrokovati hitne psihijatrijske sindrome.

Suvremeno liječenje psihotičnih poremećaja započelo je 1952. godine u Francuskoj kada je slučajno otkriven prvi antipsihotik klorpromazin [5,6]. Psihijatri Jean Delay i Pierre Deniker 1952. godine u pariškoj bolnici St' Annes prvi uvode klorpromazin u terapiju shizofrenije i akutne manije [6,7]. Uočivši pozitivne učinke klorpromazina u liječenju psihotičnih poremećaja, započela je sinteza i drugih antipsihotika. Tako je 1958. godine sintetiziran haloperidol, ali i ostali lijekovi poput flufenazina, trifluperazina, tioridazina. Uočeno je da su svi lijekovi imali usporedivu učinkovitost, ali i ozbiljne neurološke nuspojave [5]. Svi lijekovi izazivali su neželjene motoričke simptome, tzv. ekstrapiramidalne simptome. Kasnije su nazvani antipsihoticima prve generacije ili tipičnim antipsihoticima. S obzirom na ozbiljne nuspojave nastavila se potraga za učinkovitim antipsihotikom s manje nuspojava. 1958. godine otkriven je klozapin, prvi antipsihotik koji je bio učinkovit u liječenju psihičkih poremećaja, ali bez onesposobljujućih neuroloških nuspojava [5,8]. Bio je to prvi antipsihotik koji nije izazivao EPS, odnosno prvi antipsihotik druge generacije ili prvi tzv. atipični antipsihotik. Osim toga, klozapin je pokazao i veću učinkovitost u liječenju shizofrenije u bolesnika koji nisu adekvatno reagirali na barem dva prethodna antipsihotika [7]. Klozapin je bio prvi antipsihotik za kojeg se pokazalo da je učinkovitiji od ostalih antipsihotika [8]. Iako se klozapin pokazao kao snažan i učinkovit antipsihotik, ubrzo se otkrilo da može izazvati agranulocitozu, ozbiljnu hematološku nuspojavu. Danas, zbog mogućnosti pojave agranulocitoze, klozapin se koristi samo kao druga linija antipsihotika kod rezistentnih kliničkih slika. Nakon klozapina koji je u kliničku praksu uveden sedamdesetih godina prošlog stoljeća, nastavljena je potraga za jednako učinkovitim antipsihotikom, ali bez izazivanja ove ozbiljne nuspojave i bez EPS-a, karakterističnog za prvu generaciju antipsihotika.

Izazivanje motoričkih poremećaja, kao i nedostatak učinkovitosti u liječenju negativnih simptoma bolesti bio je ozbiljan nedostatak prve generacije antipsihotika. S druge strane, razvoj klopazina pridonio je većoj učinkovitosti i smanjenju motoričkih poremećaja, ali zbog mogućnosti izazivanja agranulocitoze, nije bio u potpunosti prihvatljiv, odnosno njegova šira primjena bila je ograničena. Tek je razvoj novijih antipsihotika devedesetih godina prošlog stoljeća, redom risperidona, olanzapina i kvetiapina donekle ispunio očekivanja - rizik EPS-a je smanjen, a antipsihotici su pokazali učinak i u liječenju negativnih simptoma bolesti. Međutim, činjenica je da ti lijekovi nisu u potpunosti opravdali očekivanja u pogledu podnošljivosti jer su se pojavile druge nuspojave poput metaboličkih i kardiovaskularnih. Unatoč tome, ranije navedeni novi antipsihotici, uz novije antipsihotike poput ziprasidona i aripiprazola postali su okosnica u liječenju shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja. Iako su danas češće propisivani antipsihotici druge generacije, klorpromazin se i dalje koristi te se prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji nalazi na popisu esencijalnih lijekova za liječenje psihoza [7].

Poremećaji raspoloženja, tijekom povijesti, dugo se nisu smatrali bolešću već su se pripisivali karakteru osobe. U drugoj polovici 19. stoljeća, depresivni poremećaj pokušao se liječiti različitim metodama poput elektrokonvulzivne terapije i lobotomije koja je bila vrlo neuspješna, često praćena i sa smrtnim ishodom. Također, depresivni poremećaj pokušalo se liječiti i uporabom psihoaktivnih tvari poput opioida, amfetamina i barbiturata. Veliki napredak u liječenju depresivnih poremećaja dogodio se sredinom 20. stoljeća, točnije pedesetih godina otkrićem da iproniazid, prvotno namijenjen za liječenje tuberkuloze, posjeduje psihoaktivna svojstva [9]. Uočeno je da su pacijenti koji bi dobivali terapiju iproniazidom pokazivali poboljšanje raspoloženja i pojačanu aktivnost [10]. Ubrzo nakon razvoja, otkriveno je da iproniazid, inhibirajući mitohondrijski enzim monoaminooksidazu (MAO) povećava koncentraciju serotonina, dopamina i noradrenalina. Bio je to prvi MAO inhibitor. Ipak, tek otkrićem imipramina, prvog tricikličkog antidepresiva, kasnih pedesetih i ranih šezdesetih godina prošlog stoljeća započelo je šire korištenje antidepresiva u kliničkoj praksi. Kliničko uvođenje fluoksetina, prvog selektivnog inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), krajem osamdesetih godina prošlog stoljeća, ponovno je izazvalo

revoluciju u terapiji depresije i nagovijestilo eru novih skupina antidepresiva. Svi antidepresivi dostupni za kliničku primjenu dijele sličan mehanizam djelovanja koji uključuje modulaciju monoaminergične neurotransmisije na sinaptičkoj razini. Otkrićem i razvojem antidepresiva ne samo da je došlo do uspješnog liječenja depresijskih poremećaja, nego je depresija prepoznata kao bolest koja je danas klasificirana u nekoliko potkategorija.

### **1.1.2. PODJELA PSIHOFARMAKA**

Psihofarmaci ili psihotropni lijekovi mogu se podijeliti na više različitih načina. Najpoznatiju podjelu izradila je SZO 2004. godine pod nazivom Anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijekova (ATK sustav). ATK klasifikacija razvrstava lijekove na pet razina. Na prvoj razini lijekovi su razvrstani u 14 skupina prema anatomske cjelini na kojoj se očituje glavni učinak lijeka (I.razina). Nadalje, razvrstani su u 4 niže razine prema glavnoj terapijskoj skupini (II.razina), terapijskoj podskupini (III.razina), kemijsko-terapijskoj podskupini (IV.razina) te prema INN-u (internacionalni nezaštićeni naziv), odnosno generičkom nazivu lijeka (V. razina).

Psihofarmaci spadaju u N skupinu, odnosno lijekove s učinkom na živčani sustav. Oni se dalje dijele u sedam skupina i to redom; anestetici (N 01), analgetici (N 02), antiepileptici (N 03), antiparkinsonici (N 04), psiholeptici (N 05), psihoanaleptici (N 06) te ostali (N 07). Psiholeptici su podijeljeni na tri podskupine; antipsihotici (N 05 A), anksiolitici (N 05 B) te hipnotici i sedativi (N 05 C), dok su psihoanaleptici podijeljeni na antidepresive (N 06 A), psihostimulanse, lijekove za ADHD i nootropike (N 06 B) te lijekove protiv demencije (N 06 D) [11].

Psiholeptici su lijekovi koji smanjuju psihički tonus, tj. reduciraju psihičku aktivnost, dok su psihoanaleptici lijekovi koji podižu osnovno raspoloženje, potiču aktivnost i stimuliraju budnost. U ovom radu najviše će biti govora o antipsihoticima, kao skupini psihofarmaka koji najčešće izazivaju hitne psihijatrijske

sindrome, što je i tema ovog rada. Također, bit će obrađeni i antidepresivi koji mogu biti uzroci hitnih stanja u psihijatriji.

### **1.1.1.1.ANTIPSIHOTICI**

Antipsihotici su lijekovi koji su primarno indicirani za liječenje shizofrenije, ali koriste se i za liječenje drugih psihotičnih poremećaja kao što su shizoafektivni poremećaji, akutna manija, veliki depresivni poremećaj sa psihotičnim obilježjima, deluzijski poremećaj, ozbiljna agitacija, Touretteov sindrom, granični poremećaj ličnosti, demencija i delirij, psihotični poremećaj uzrokovan uzimanjem psihoaktivnih tvari, dječja shizofrenija [12]. Antipsihotici su skupina lijekova koja djeluje na simptome kao što su agitacija, agresivnost, halucinacije, sumahnitosti, psihomotorno uzbuđenje kao i aplanirani efekt, apatija, abulija i socijalno povlačenje različite etiologije. Oni liječe znakove i simptome bolesti, a ne bolest odnosno pojedinu dijagnostičku kategoriju poremećaja [13].

U kliničkoj praksi najčešće se dijele na tipične (ili antipsihotike prve generacije) i atipične (ili antipsihotike druge generacije). Tipični antipsihotici nazivaju se još i „klasičnim“ ili „konvencionalnim“ antipsihoticima ili „velikim trankvilizatorima“. U prvu generaciju ubrajaju se svi antipsihotici otkriveni prije klopazina. Antipsihotici koji su se pojavili nakon klopazina nazivaju se još „novim“ ili „novijim“ antipsihoticima, „atipičnim“ ili "antipsihoticima druge i treće generacije". Glavna razlika između prve i druge generacije je u mehanizmu djelovanja, odnosno afinitetu vezanja za receptorski sustav. Tipični antipsihotici imaju snažan afinitet za dopaminske<sup>1</sup> D<sub>2</sub> receptore u nigrostrijatalnom<sup>2</sup> sustavu izazivajući EPS, dok atipični antipsihotici

---

<sup>1</sup> Postoji pet podtipova dopaminskih receptora (D<sub>1</sub> do D<sub>5</sub>); dvije podskupine - receptori nalik D<sub>1</sub> receptoru (D<sub>1</sub> i D<sub>5</sub>) i receptori nalik D<sub>2</sub> receptoru (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>).

<sup>2</sup> Četiri su glavna dopaminska puta u SŽS-u: nigrostrijatalni, mezolimbčki, mezokortikalni i tuberoinfudibularni put lokalizirani u specifičnim tzv. dopaminergičkim područjima mozga; substantia nigra i ventralno tegmentalno područje. U literaturi se može pronaći i pojam mezokortikolimbčki put koji uključuje mezolimbčki i mezokortikalni put.

imaju veći afinitet za mezolimbičke<sup>3</sup> dopaminske receptore te afinitet za 5-HT<sub>2A</sub> serotonininske<sup>4</sup> receptore, zbog čega znatno manje izazivaju EPS. Iz tog razloga dobili su naziv „atipični“. Stariji, tipični antipsihotici (klorpromazin, levomepromazin, promazin, perazin, haloperidol, flufenazin, tioridazin) imaju snažan učinak na pozitivne simptome bolesti, dok na negativne simptome pokazuju slabiji učinak. Noviji antipsihotici (klozapin, olanzapin, kvetiapin, sulpirid, amisulpirid, ziprasidon, sertindol, risperidon, paliperidon, aripiprazol) pokazuju učinak i na pozitivne i na negativne simptome. Također, znatno bolje djeluju na kognitivne i afektivne simptome što je ključno za povoljan terapijski uspjeh [13].

Pozitivni simptomi shizofrenije su halucinacija, deluzija, poremećaj mišljenja, sumanute ideje te neobično ili bizarno ponašanje koji se često pojavljuju u akutnoj fazi bolesti. Negativni simptomi su apatija, socijalna izolacija i gubitak volje koji se pojavljuju u kroničnoj fazi bolesti te slabije reagiraju na antipsihotičnu terapiju [14].

Iako je ranije navedena podjela prema vremenu pronalaska antipsihotika najjednostavnija i najčešće korištena u svakodnevnoj kliničkoj praksi, ovu skupinu lijekova bilo bi ispravnije podijeliti prema kliničkom profilu obzirom da djeluju na različite neurotransitorske sustave u središnjem živčanom sustavu (SŽS), čime ostvaruju i različite učinke. Antipsihotici svoj osnovni mehanizam djelovanja ostvaruju blokiranjem dopaminskih receptora, ali djeluju i na serotoniniski, adrenergički, kolinergički i histaminski sustav. Također, neka istraživanja govore i o posrednom učinku na GABA-u (gama-aminomaslačnu kiselinu) i glutamatni sustav [15]. Iz tog razloga neki istraživači i stručnjaci antipsihotike dijele prema receptorskom sustavu na kojem ostvaruju svoje djelovanje pa se tako razlikuju dopaminski antagonisti, selektivne antagoniste dopamina, serotoninisko-dopaminski antagonisti, multireceptorski antagonisti te parcijalni dopaminski agonisti [16]. Stariji antipsihotici spadaju u snažne blokatore dopaminskih receptora

---

<sup>3</sup> Pogledati fusnotu broj 2.

<sup>4</sup> Do sada je poznato 15 vrsta serotonininskih receptora: 5-HT<sub>1</sub> do 5-HT<sub>7</sub>, s nekoliko različitih podtipova, strukturalno i funkcionalno različitih.

(dopaminski antagonisti), dok su noviji antipsihotici podijeljeni u ostale četiri nabrojane skupine. Pregled nekih od antipsihotika prema afinitetu vezanja za receptorski sustav nalazi se u **Tablici 1.**

**Tablica 1.** Podjela antipsihotika prema afinitetu vezanja za receptorski sustav, prilagođeno prema [11,15,16].

<b>Afinitet vezanja za receptorski sustav</b>	<b>Antipsihotik</b>
dopaminski antagonisti (DA-antagonisti)	<i>klorpromazin, levomepromazin*</i> , <i>promazin*</i> , <i>haloperidol*</i> , <i>flufenazin*</i>
selektivne antagoniste dopamina (selektivni D <sub>2</sub> /D <sub>3</sub> antagonist) (sDA - engl. <i>selective dopamine antagonists</i> )	<i>sulpirid*</i> , <i>amisulprid*</i>
serotoninsko-dopaminski antagonisti (SDA - engl. <i>serotonin-dopamine antagonists</i> )	<i>risperidon*</i> , <i>paliperidon*</i> , <i>ziprasidon*</i> , <i>sertindol*</i>
multireceptorski antagonisti (MARTA - engl. <i>multi-acting receptor-targeted antipsychotics</i> )	<i>klozapin*</i> , <i>olanzapin*</i> , <i>kvetiapin*</i>
parcijalni dopaminski agonisti (DPA - engl. <i>partial dopamine receptor agonists</i> )	<i>aripiprazol*</i> , <i>kariprazin</i> , <i>brekspiprazol</i> , <i>lurasidon</i>

\*antipsihotici registrirani u Hrvatskoj (Registar Lijekova u Hrvatskoj, 2020.)

Premda se antipsihotici u većini radova objavljenih iz ovog područja dijele na dvije gore spomenute generacije (prva i druga), otkrićem ziprasidona, a zatim i aripiprazola ranih dvijetisućitih godina ovog stoljeća počelo se govoriti i o trećoj generaciji antipsihotika. Treća generacija razlikuje se od druge generacije antipsihotika u mehanizmu djelovanja. Antipsihotici treće generacije djeluju kao parcijalni dopaminski agonisti. Nakon aripiprazola otkriveni su i drugi antipsihotici koji pripadaju trećoj generaciji poput lurasidona, kariprazina, brekspiprazola. Brekspiprazol i kariprazin kao najnoviji antipsihotici odobreni su od strane američke Agencije za hranu i lijekove (FDA) 2015. godine, dok su od strane Europske agencije za lijekove (EMA) odobreni 2018., odnosno 2017. godine. Novi antipsihotici razvijani su s ciljem poboljšanja učinkovitosti liječenja negativnih i depresivnih simptoma te smanjenja metaboličkih i kardiovaskularnih nuspojava u usporedbi s prethodnim antipsihoticima druge generacije, istovremeno održavajući rizik od EPS-a na niskom nivou.

Tipični antipsihotici prema kemijskoj strukturi mogu se razvrstati u derivate fenotiazina, tioksantena i butirofenona.

Svaki antipsihotik prve generacije klasificiran je i prema svojoj potentnosti, odnosno snazi. Tako se razlikuju visokopotentni i niskopotentni antipsihotici (*high-potency* i *low-potency* antipsihotici). Kod antipsihotika niskog potencijala (klorpromazin, tioridazin, levomepromazin) potrebne su veće doze kako bi se postigao isti učinak kao i kod onih s visokim potencijalom (haloperidol, flufenazin, trifluperazina). Osim toga, visokopotentni i niskopotentni antipsihotici razlikuju se i u potencijalu za nuspojave. Tako, visokopotentni antipsihotici češće izazivaju akatiziju i parkinsonizam, dok niskopotentni antipsihotici češće uzrokuju sedaciju, konfuzna stanja, delirij, ortostatsku hipotenziju i periferne antikolinergične učinke [17]. Zanimljivo je da potencijal antipsihotika nije povezan s njegovom djelotvornošću kao što se u praksi često percipira.

Niti jedna podjela (povijesna, strukturalna, klinička ili farmakološka podjela) nije u potpunosti zadovoljavajuća jer se radi o heterogenoj skupini lijekova s kompleksnim djelovanjem na više različitih podgrupa receptora s različitim kliničkim učincima.

U prvoj psihotičnoj epizodi kao prva linija izbora može se primijeniti bilo koji tipični ili atipični antipsihotik s izuzetkom klopazina koji je druga linija liječenja. Odabrani antipsihotik mora se primjenjivati u terapijskoj dozi od 6 do 8 tjedana da bi se ocijenio terapijski odgovor. Iznimka je klopazin s preporučenim duljim razdobljem primjene za adekvatan terapijski odgovor u trajanju od 3 do 6 mjeseci. Atipični antipsihotici imaju prednost u prvoj epizodi bolesti jer izazivaju manje nuspojava pa tako bitno utječu na povećanje suradljivosti u liječenju. Kad u kliničkoj slici dominiraju negativni simptomi također se preporučuju atipični antipsihotici [13].

Nakon prve psihotične epizode terapija održavanja antipsihoticima treba trajati jednu do dvije godine. Bolesnici koji imaju ponavljajuće psihotične epizode trebaju primati antipsihotičnu terapiju održavanja



tijekom 5 godina. Za bolesnike koji u anamnezi imaju suicidalno i agresivno ponašanje antipsihotična terapija održavanja treba trajati i dulje od 5 godina [13].

### **1.1.1.2.ANTIDEPRESIVI**

Antidepresivi su lijekovi koji se koriste za liječenje depresivnih poremećaja različite etiologije. Također, indicirani su i za liječenje mnogih drugih poremećaja poput anksioznih poremećaja (panični poremećaj, posttraumatski stresni poremećaj, opsesivno-kompulzivni poremećaj, fobični poremećaj), poremećaj spavanja i budnosti, poremećaj prehrane (anoreksija nervoza i bulimija), alkoholizam, poremećaj kontrole impulsa itd. [13]. Kao i antipsihotici, heterogeni su s obzirom na kemijsku strukturu i mehanizam djelovanja. Djelovanje antidepresiva temelji se na povećanju aktivnosti neurotransmitera serotonina, noradrenalina i dopamina u SŽS-u.

Prema mehanizmu djelovanja antidepresivi se mogu razvrstati u nekoliko različitih skupina. Glavne skupine antidepresiva uključuju tricikličke antidepresive (TCA) - neselektivni inhibitori ponovne pohrane monoamina (serotonina i noradrenalina), inhibitore monoaminoksidaza tipa A (MAO<sub>A</sub>I), selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) te inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI). Od ostalih skupina spominju se selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina (NRI), inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (NDRI), noradrenergički i specifični serotonergički antidepresivi (NASSA), multimodalni antidepresivi - inhibitori ponovne pohrane serotonina i antagonistički/agonistički učinak na neke serotoninske receptore (serotoninski antagonisti i inhibitori ponovne pohrane serotonina (SARI) i parcijalni serotoninski agonisti i inhibitori ponovne pohrane serotonina (SPARI)), modulator unosa serotonina, agonist melatoninskih receptora i antagonist 5-HT<sub>2C</sub> receptora. Skupine antidepresiva s pripadajućim lijekovima prikazane su u **Tablici 2**.

**Tablica 2.** Podjela antidepresiva po skupinama, prilagođeno prema [11,13,18,19].

<b>Skupina antidepresiva</b>	<b>Antidepresiv</b>
Triciklički antidepresivi (TCA)	<i>imipramin, dezipramin, klomipramin, amitriptilin*, nortiptilin, maprotilin*</i>
Inhibitori monoaminoksidaze tipa A (MAOI)	<i>moklobemid*</i>
Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)	<i>fluvoksamin*, fluoksetin*, sertralin*, paroksetin*, escitalopram*, citalopram*</i>
Selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina (NRI)	<i>reboksetin*, atomoksetin</i>
Inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)	<i>duloksetin*, venlafaksin*, desvenlafaksin, milnacipran, levomilnacipran</i>
Inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (NDRI)	<i>bupropion* metilfenidat**</i>
Noradrenergički i specifični serotoninski antidepresivi (NASSA)	<i>mirtazapin*, mianserin</i>
Serotoninski antagonisti i inhibitori ponovne pohrane serotonina (SARI)	<i>trazodon*, nefazodon, vortiooksetin*</i>
parcijalni serotoninski agonisti i inhibitori ponovne pohrane serotonina (SPARI)	<i>vilazodon</i>
modulator unosa serotonina	<i>tianeptin*</i>
agonist melatoninskih i antagonist 5-HT <sub>2C</sub> receptora	<i>agomelatin*</i>

\*antidepresivi registrirani u Hrvatskoj (Registar Lijekova u Hrvatskoj, 2020.)

\*\* klasificiran kao psihostimulans, lijek za ADHD i nootropik

Djelovanje antidepresiva nastupa s latencijom od tri do šest tjedana. Izbor antidepresiva trebao bi se temeljiti na individualnom pristupu svakom bolesniku uključujući druge bolesti i poremećaje, aktualnu terapiju, suicidalni rizik te prijašnji odgovor na antidepresivnu terapiju. SSRI i antidepresivi s dualnim djelovanjem (serotoninergičko-noradrenergičkim, noradrenergičko-dopaminergičkim) su antidepresivi prvog izbora u liječenju blagih i umjereno teških nepsihotičnih depresivnih epizoda kao i brojnih anksioznih poremećaja. Upravo zbog latencije početka djelovanja SSRI-a dodaje se anksiolitik (alprazolam). U bolesnika s atipičnom slikom depresije prednost imaju MAOI [13].

Antidepresive treba davati najmanje 4 do 6 tjedana i to u punoj terapijskoj dozi. Antidepresivnu terapiju treba nastaviti najmanje 12 mjeseci nakon povlačenja znakova prve depresivne epizode. U bolesnika s ponavljajućim depresivnim epizodama terapiju održavanja treba nastaviti tijekom 5 godina, a ponekad i

doživotno. Prekid terapije antidepresivima mora biti postupan tijekom najmanje 2 tjedna pa do 2 mjeseca [13].

U Republici Hrvatskoj registriran je i biljni antidepresiv hipericin, glavni sastojak zeleni gospine trave (*Hypericum perforatum*, St. John's Worth). Indiciran je za kratkotrajno simptomatsko liječenje blagih depresivnih epizoda u odraslih [20]. Kod upotrebe gospine trave potreban je oprez jer ulazi u interakcije s brojnim lijekovima inducirajući njihov metabolizam, što za posljedicu ima smanjenje koncentracije lijeka u plazmi, odnosno smanjenje kliničkog učinka. Na to je svakako važno upozoriti pacijenta, ali i povećati svijest zdravstvenih djelatnika o rizicima takvih interakcija [20,21].

### **1.1.3. NUSPOJAVE PSIHOFARMAKA**

Psihotropni lijekovi mogu uzrokovati niz nuspojava koje variraju od blagih do vrlo ozbiljnih, čak i smrtonosnih. Nuspojave se razlikuju ovisno o primijenjenom lijeku, odnosno skupini lijekova. Većina psihofarmaka iz iste skupine ima sličnu učinkovitost, ali razlikuju se u profilu nuspojava. S obzirom da su neke nuspojave vrlo neugodne i utječu na suradljivost bolesnika, mogu rezultirati privremenim ili trajnim prekidom terapije. Prekid terapije može dovesti do relapsa bolesti i rezultirati ponovnom hospitalizacijom bolesnika.

I u ovom dijelu rada, kratki pregled najvažnijih i najčešćih nuspojava odnosit će se samo na dvije skupine psihofarmaka - antipsihotike i antidepresive.

Profil nuspojava uglavnom se može predvidjeti iz farmakoloških svojstava lijeka. Ali postoje i iznimke poput klopazina koji može uzrokovati agranulocitozu, vrlo ozbiljnu nuspojavu zbog koje je potrebno trajno praćenje krvne slike bolesnika [13,22]. Nuspojave antipsihotika koreliraju s potencijalom antipsihotika. Antipsihotici prve generacije, naročito snažni antipsihotici (s većim afinitetom za blokadu dopaminskih receptora) češće uzrokuju EPS, dok slabiji antipsihotici u znatnoj mjeri imaju izražen antikolinergički učinak, sedaciju i hipotenziju [13]. Ekstrapiramidalne nuspojave su poremećaji kretanja uzrokovani

lijekovima, a obuhvaćaju akatiziju, akutnu distoniju, tardivnu diskineziju i parkinsonizam o kojima će biti više govora u nastavku ovog rada. Također, uz primjenu starijih antipsihotika povezuje se i hiperprolaktinemija, uobičajena endokrinološka nuspojava nastala blokadom dopaminskih receptora. Antipsihotici druge i treće generacije imaju slabiji afinitet za dopaminske receptore pa je i incidencija hiperprolaktinemije niža (s iznimkom sulpirida). Visoke razine prolaktina kod žena mogu uzrokovati galaktoreju, amenoreju i neredovite menstrualne cikluse, dok kod muškaraca visoka razina prolaktina može dovesti do erektilne disfunkcije i ginekomastije. Osim spomenutih endokrinoloških i seksualnih nuspojava, nuspojave antipsihotika očituju se na gotovo svim sustavima u tijelu. Opisane su kardiovaskularne (produljenje QT-intervalu), gastrointestinalne (suhoća usta, opstipacija te mučnina i povraćanje), hematološke (leukopenija, agranulocitoza), dermatološke (alergijski dermatitis i fotosenzitivnost), okulističke (zamagljeni vid i midrijaza) i druge nuspojave (retencija urina). Iako je kod antipsihotika druge i treće generacije rizik od nastanka EPS-a manji, atipični antipsihotici uzroci su metaboličkih promjena i mogu uzrokovati porast tjelesne težine. Porast tjelesne težine objašnjava se afinitetom atipičnih antipsihotika prema histaminskim H<sub>1</sub> receptorima. Hiperglikemija se povezuje s antipsihoticima druge i treće generacije, dok je porast koncentracije kolesterola i triglicerida zabilježen tijekom kliničkih praćenja antipsihotika treće generacije [21].

Upravo su nuspojave antipsihotika bile razlog stalne potrage za što sigurnijim i podnošljivijim lijekom koji bi imao istu (ili bolju) učinkovitost, a manje neželjenih pojava. Antipsihotici druge i treće generacije razvijani su s ciljem smanjenja ili eliminacije EPS-a te povećanja učinka na negativne simptome.

Kod pojedinih skupina lijekova poput antidepresiva koji imaju brojne i različite nuspojave, izbor antidepresiva primarno je određen profilom nuspojava i aktualnim somatskim poremećajima u bolesnika, pa tek onda njihovim terapijskim učincima [13]. Kao i kod antipsihotika, nuspojave antidepresiva očituju se na gotovo svim organskim sustavima što je posljedica djelovanja na različite receptore. Tako je uz terapiju SSRI-om uočena pojava EPS-a, ali i hiperprolaktinemija, česta nuspojava vezana za ovu skupinu antidepresiva. Može doći i do promjene tjelesne težine - povećanja (TCA) ili smanjenja (fluoksetin).

Zabilježene su i kardiovaskularne nuspojave (palpitacije, tahikardija, ortostatska hipotenzija) pa je potreban oprez kod bolesnika s postojećim kardiovaskularnim problemima. Tijekom terapije sa SSRI-ima seksualne disfunkcije nastaju u 30% do 50% bolesnika. Seksualne disfunkcije javljaju se u vidu odgođene ejakulacije, nastanka impotencije, smanjenja libida, a kod nekih antidepresiva zabilježeni su i slučajevi galaktoreje ili prijavizma. TCA uzrokuju poremećaj erektilne i ejakulatorne funkcije. Najčešće gastrointestinalne nuspojave vezane uz primjenu antidepresiva su suhoća usta, opstipacija, proljev, mučnina i povraćanje. Hematološke nuspojave (agranulocitoza, leukocitoza, leukopenija i eozinofilija) pojavljuju se rijetko uz liječenje TCA-om. Dermatološke nuspojave pojavljuju se u vidu kožnog osipa ili svrbeža, a zabilježene su i fotosenzitivne reakcije, akne i urtikarija. Mogu se pojaviti i okulističke nuspojave (fotofobija, smetnje vida, zamagljen vid, akutni glaukom) i mnoge druge nespecifične nuspojave poput glavobolje, nesanice, pospanosti, umora, nemira, znojenja i vrtoglavice [21].

Nuspojave opisane uz primjenu gospine trave su rijetke, a ako se i pojave blage su naravi te uključuju suhoću usta, konstipaciju, mučninu, osip, slabost ili uznemirenost [20,21].

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog rada je pregledno prikazati potencijalne jatrogene psihijatrijske poremećaje izazvane lijekovima, kako ih prepoznati, klinički procijeniti (dijagnosticirati) te prikazati postupak kliničke intervencije i mogućnosti liječenja. Spomenuti poremećaji koji se javljaju kao neurološke nuspojave lijekova odnose se na poremećaje pokreta te predstavljaju hitne sindrome u psihijatriji.

Budući da se liječnici i magistri farmacije u svom radu svakodnevno susreću s psihijatrijskim bolesnicima, dodatan cilj ovog rada je ponuditi smjernice za jasno prepoznavanje i liječenje hitnih psihijatrijskih sindroma, poznajući učinke lijekova, njihove nuspojave i potencijalne interakcije.

### **3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNAJIA O TEMI**

Prilikom izrade ovog rada korištena je stručna i znanstvena literatura iz područja psihijatrije i psihofarmakoterapije. Pretraženi su objavljeni izvorni i pregledni znanstveni radovi, psihijatrijski dijagnostički priručnici i medicinska literatura. Korištena je baza podataka (PubMed, Cochrane, ScienceDirect), baza lijekova Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europske agencije za lijekove (EMA) te drugi dostupni relevantni izvori. Ključne riječi za pretraživanje baze podataka uključivale su slijedeće pojmove: *antipsychotics, antidepressants, psychiatric emergencies, extrapyramidal symptoms, akathisia, acute dystonia, parkinsonism, tardive dyskinesia, neuroleptic malignant syndrome, serotonin syndrome*.

Rad se temelji na pregledu kliničkih studija iz područja opisane problematike. Svi identificirani hitni psihijatrijski sindromi izazvani lijekovima pregledno su prikazani u ovom radu - klinička slika, klinička procjena i klinička intervencija. Također, identificirane su specifičnosti svakog pojedinog sindroma, a saznanja i rezultati objedinjeni i prikazani u obliku preglednog rada.

#### **3.1. NUSPOJAVE PSIHOFARMAKA KAO HITNA STANJA**

Hitna stanja, općenito, definirana su kao nepredviđeni splet okolnosti koji zahtjeva hitnu intervenciju. Hitna medicinska stanja jesu zdravstvena stanja u kojima je život u opasnosti ili uzrokuju veliku patnju bolesniku. Hitna stanja u psihijatriji definirana su akutnim poremećajima mišljenja, raspoloženja ili ponašanja te zahtijevaju hitno liječenje kako bi se smanjile patnje i moguće povrede bolesnika i njegove okoline. Nekoliko je stanja u psihijatriji koja predstavljaju stanje hitnosti, a uključuju suicidalno ponašanje, akutne psihotične epizode, akutne anksioznosti, psihomotorni nemir i agresivno ponašanje (agitacija), delirij, intoksikacije psihoaktivnim tvarima ili alkoholom, te jatrogena hitna stanja uzrokovana nuspojavama psihotropnih lijekova o kojima će biti više govora u nastavku ovog rada. Bit će govora o ozbiljnim neurološkim nuspojavama poput poremećaja pokreta, tzv. ekstrapiramidalne nuspojave te različitim

simptomima koji se redovno pojavljuju zajedno, tzv. sindromima. U literaturi su opisani neuroleptički maligni sindrom, serotoniniski sindrom i noradrenergički sindrom. EPS predstavlja skup simptoma nastao kao nuspojava određenih lijekova, najčešće antipsihotika prve generacije, a odnose se na nekontrolirane ili neželjene kretnje, trzaje, tremor i mišićne kontrakcije. Radi se o onesposobljujućim nuspojavama koje ometaju svakodnevno normalno funkcioniranje bolesnika. Rjeđe, ali ozbiljnije nuspojave vežu se uz gore navedene sindrome koji ako se ne prepoznaju i ne liječe na vrijeme mogu biti i potencijalno letalni. NMS se može pojaviti u bilo kojem trenutku liječenja antipsihoticima, a češće se javlja kod primjene kombinacije antipsihotika. NMS je akutni poremećaj termoregulacije i neuromotorne kontrole zbog čega se javlja vrućica i ekstremna rigidnost mišića [3]. Serotoniniski sindrom jatrogeni je poremećaj koji se može se pojaviti kod uzimanja serotoninergičkih lijekova, najčešće nakon povećanja doze lijeka ili uvođenjem dodatnog lijeka s učinkom na serotoniniski sustav. Karakteriziraju ga neuromuskularni simptomi, promjene u mentalnom statusu i nestabilnost autonomnog živčanog sustava [4]. Sva hitna stanja zahtijevaju neodgodivo medicinsko zbrinjavanje i praćenje kako bi se spriječile daljnje komplikacije. Prepoznavanje navedenih nuspojava psihofarmaka, ključno je za sprečavanje daljnjih komplikacija ili ranu intervenciju u slučaju komplikacija. Za rano prepoznavanja i intervenciju, vrlo je važna edukacija zdravstvenih djelatnika, ali i bolesnika te njihovih članova obitelji, ne samo u početku liječenja, nego i kasnije tijekom liječenja.

### **3.2. EKSTRAPIRAMIDALNE NUSPOJAVE (EPS)**

Kao što je već uvodno rečeno, ekstrapiramidalne nuspojave jesu poremećaji pokreta izazvani lijekovima. Prvi put opisane su 1952. godine nakon upotrebe klorpromazina [23]. Od tada, unutar ekstrapiramidalnih nuspojava opisani su razni fenotipi pokreta. Oni uključuju akatiziju, akutnu distoniju i parkinsonizam kao rane, akutne reakcije te tardivnu diskineziju kao kasni poremećaj pokreta uzrokovan dugotrajnom upotrebom antipsihotika [2]. Nastaju blokadom dopaminskih receptora u bazalnim ganglijima, jezgrama koje čine ekstrapiramidalni sustav u SŽS-u. Ekstrapiramidalni sustav odgovoran je za regulaciju motorike i koordinaciju. Lijekovi koji blokiraju dotok dopamina do bazalnih ganglija uzrokuju EPS. U literaturi, kao



najčešći uzroci EPS-a spominju se antipsihotici prve generacije, posebno visokopotentni antipsihotici, odnosno snažni antagonisti dopaminskih receptora poput haloperidola i flufenazina [2]. Kod antipsihotika druge generacije, incidencija nastanka EPS-a je rjeđa, a rizik raste povećanjem doze [24]. I drugi lijekovi koji blokiraju središnje dopaminske receptore mogu uzrokovati poremećaje pokreta, a uključuju antiemetike (metoklopramid, droperidol), litij, psihostimulanse te antidepressive, skupine SSRI i TCA. Vrlo rijetko EPS mogu izazvati i neki antivirusni lijekovi, antiaritmici i valproična kiselina [2].

Za tipične antipsihotike vjerojatnost nastanka EPS-a ovisi o njihovoj potentnosti. Visokopotentni antipsihotici, poput haloperidola i flufenazina koji klinički učinak ostvaruju već pri nižim dozama, imaju veću mogućnost izazivanja EPS-a, dok istovremeno pokazuju manje sedativnih, hipotenzivnih i antikolinergičnih učinaka. Nasuprot tome, primjena niskopotentnih antipsihotika poput klorpromazina ili levopromazina, povezana je s manjom učestalošću EPS-a, ali imaju više sedativnih, hipotenzivnih i antikolinergičnih učinaka [25].

Većina studija jasno ukazuje na činjenicu da se EPS javlja i kod antipsihotika druge generacije, iako s nižom stopom incidencijom u usporedbi s prvom generacijom. Kod antipsihotika druge generacije, klopazin ima najmanji rizik, a risperidon najveći za izazivanje EPS-a [26]. Prema jednom istraživanju antipsihotici prve generacije uzrokuju EPS u 61,6% slučajeva hospitaliziranih bolesnika oboljelih od shizofrenije [27]. Osim izbora antipsihotika, čimbenici rizika za razvoj EPS-a su prethodno zabilježene ekstrapiramidalne nuspojave kod bolesnika te visoka doza primijenjenog lijeka [28]. Žene starije životne dobi sklonije su razvoju parkinsonizma i kasne diskinezije, dok su kod mlađih muškaraca češće distoničke reakcije [29-31].

Svi antipsihotici imaju određeni stupanj antagonizma za dopaminske receptore. Stupanj okupiranosti  $D_2$  receptora ovisi o potentnosti, odnosno snazi antipsihotika. Tako snažni antagonisti  $D_2$  receptora u visokim dozama dostižu blokadu 80% i više  $D_2$  receptora (zauzetost receptora raste ovisno o dozi), dok slabi antagonisti  $D_2$  receptora niti u visokoj dozi ne zauzimaju više od 60%  $D_2$  receptora. Kod okupiranosti  $D_2$  receptora manje od 50% nema antipsihotičnog učinka.

Okupiranost D<sub>2</sub> receptora nije u korelaciji s težinom negativnih simptoma, što znači da oni ovise o drugim mehanizmima djelovanja antipsihotika (prije svega, njihovom učinku na serotoninske i noradrenergičke receptore). Djelotvornost antipsihotika na pozitivne simptome, ali i njihova podnošljivost, odnosno nuspojave ovise o stupnju okupiranosti D<sub>2</sub> receptora. Teorija okupiranosti D<sub>2</sub> receptora sugerira da je učinkovitost optimalna kad okupiranost D<sub>2</sub> receptora padne u određeni raspon [32,33]. Podaci ispitivanja pozitronske emisijske tomografije (tzv. PET studije) u kliničkim populacijama pokazuju da razina okupiranosti D<sub>2</sub> receptora u rasponu 65-80% izaziva optimalne antipsihotičke učinke, dok se rizik za razvoj nuspojava povezanih s blokadom D<sub>2</sub> receptora, posebno EPS znatno povećava kad okupiranost D<sub>2</sub> receptora prelazi 80% [34-37]. Ovakav interval definiran PET-om za optimalno liječenje antipsihoticima primijenjen je u razvoju preporuka za doziranje klasičnih, ali i novijih antipsihotika [38].

Antipsihotici prve generacije učinak pokazuju kod okupiranosti 60-80% dopaminskih receptora, dok 75-80% okupiranosti dopaminskih receptora dovodi do akutnog EPS-a [39-41]. Iz ovoga proizlazi da je kod prve generacije antipsihotika neizbježno preklapanje željenog i neželjenog učinka, odnosno pojave motoričkih poremećaja. Farmakodinamika druge generacije, ipak je nešto drugačija. Iako se povoljni klinički učinak može prepisati blokadi dopaminskih receptora, njihov mehanizam djelovanja u određenoj mjeri razlikuje se od prve generacije. Tako druga generacija djeluje blokirajući i neke serotoninske receptore (uglavnom 5-HT<sub>2A</sub> receptore), labavo se vežu i brzo disociraju s dopaminskih receptora. Sve te farmakodinamske osobitosti mogu biti uzrok njihove manje sklonosti EPS-u [42]. Iznenađuje činjenica da klozapin, kojeg neke studije opisuju kao najučinkovitiji antipsihotik do sada, pokazuje najmanji afinitet za dopaminske receptore [26]. Afinitet nekih antipsihotika prema dopaminskim receptorima prikazan je u **Tablici 3**. Iako antipsihotični učinak prve generacije korelira s afinitetom za dopaminske receptore, to se ne može reći za antipsihotike druge generacije [26].

**Tablica 3.** Afinitet prve i druge generacije antipsihotika prema dopaminskim receptorima [26].

<b>Antagonizam D<sub>2</sub> receptora</b>	<b>Tipični AP</b>	<b>Atipični AP</b>
nizak	klorpromazin levomepromazin tioridazin	klozapin kvetiapin
umjeren	trifluorperazin perfenazin	olanzapin
visok	haloperidol flufenazin flupentiksol	risperidon ziprasidon aripiprazol (3.generacija - D <sub>2</sub> parcijalni agonizam)

Danas je poznato da svi antipsihotici, čak i novije generacije (niska incidencija za klozapin i kvetiapin) mogu izazvati poremećaje pokreta. Klozapin i kvetiapin, pri terapijskim dozama, neovisno o dozi, najmanje zauzimaju dopaminske receptore stoga su povezani s najmanjim rizikom od EPS-a [41,43,44]. Za razliku od klozapina i kvetiapina, risperidon i olanzapin imaju veći afinitet za strijatalne dopaminske receptore što uzrokuje češću pojavu EPS-a. Iako risperidon i olanzapin imaju veći afinitet za serotoninske 5-HT<sub>2A</sub> receptore, kod većih doza češće uzrokuju EPS.

Unatoč tome što je dostupno malo usporedivih podataka, atipični antipsihotici mogu se okvirno rangirati prema riziku nastanka EPS-a (isključujući akatiziju i maligni neuroleptički sindrom) sljedećim redoslijedom: klozapin < kvetiapin < olanzapin = ziprasidon. U višim dozama, risperidon je rangiran s većim rizikom od EPS-a od olanzapina i ziprasidona, ali je rizik niži s nižim dozama. U dozama veći od 8 mg/dan risperidon ima veći rizik u usporedbi s olanzapinom. Antiserotonergičko djelovanje risperidona, klozapina, olanzapina i ziprasidona, ali ne i kvetiapina, kao i antikolinergičko djelovanje klozapina i olanzapina također mogu smanjiti pojavu EPS-a [45].

Razvojem novih, atipičnih antipsihotika rizik izazivanja EPS-a značajno je smanjen. Iako ih mnogi autori prikazuju kao superiornije antipsihotike, ovi lijekovi također imaju vrlo ozbiljne nuspojave koji se manifestiraju u obliku metaboličkog sindroma. Nuspojave poput rizika od porasta tjelesne težine, smanjenje tolerancije na glukozu, hiperlipoproteinemije, povećani rizik za dijabetes i hipertenziju te ostali kardiovaskularni poremećaji, ozbiljne su nuspojave te utječu na odabir lijeka koji se uvodi u terapiju.

Ekstrapiramidalni simptomi teži su i učestaliji kod bolesnika s teškim psihičkim oboljenjima nego kod ostalih psihijatrijskih poremećaja s većom prevalencijom (68-74%) među hospitaliziranim bolesnicima [46,47]. Također, povezani su s manjom adherencijom prema propisanoj terapiji, lošijom psihijatrijskom prognozom i povećanom smrtnošću [48,49]. Osim toga, EPS mogu biti vrlo onesposobljujući i stigmatizirajući za pacijenta, a zahtijevaju i dodatnu farmakoterapiju.

EPS se razvija u dvije faze. Rani, akutni EPS poput akatizije, akutne distonije i parkinsonizma najčešće se razvija na početku liječenja antipsihoticima ili nakon povećanja doze. To znači unutar nekoliko sati ili tjedana nakon uvođenja terapije ili povećanja doze. Kasni EPS, poput tardivne diskinezije obično se javlja nakon dulje upotrebe antipsihotika, najčešće nekoliko mjeseci ili godina korištenja terapije. Rani EPS jesu reverzibilni sindromi, dok kasni EPS predstavlja potencijalno nepovratni sindrom [26,50].

U psihijatrijskoj praksi koriste se dvije klasifikacije poremećaja; Međunarodna klasifikacija bolesti Svjetske zdravstvene organizacije, 10 revizija (MKB-10) i klasifikacija Američke psihijatrijske udruge, Dijagnostički i statistički priručnik za psihičke poremećaje, peto izdanje (DSM-V). U Hrvatskoj je prihvaćena MKB-10 klasifikacija bolesti. Poremećaji kretanja povezani s upotrebom antipsihotika imaju važno mjesto u kliničkoj praksi te su klasificirani kao zasebna dijagnostička kategorija u sustavu MKB-10 (**Tablica 4**).

**Tablica 4.** Klasifikacija ekstrapiramidalnih poremećaja prema MKB-10 [51].

G20-G26 Ekstrapiramidalni poremećaji i poremećaji kretnji
<b>G20 Parkinsonova bolest</b>
G20.0 Parkinsonova bolest
<b>G21 Sekundarni parkinsonizam</b>
G21.0 Maligni neuroleptični sindrom
G21.1 Ostali lijekom uzrokovani sekundarni parkinsonizam
G21.2 Sekundarni parkinsonizam uzrokovan ostalim vanjskim uzrocima (agensima)
G21.3 Postencefalitični parkinsonizam
G21.8 Drugi sekundarni parkinsonizam
G21.9 Sekundarni parkinsonizam, nespecificiran
<b>G22 Parkinsonizam kod bolesti svrstanih drugamo</b>
G22.0 Parkinsonizam kod bolesti svrstanih drugamo
<b>G23 Ostale degenerativne bolesti bazalnih ganglija</b>
G23.0 Hallervorden-Spatzova bolest
G23.1 Progresivna supranuklearna oftalmoplegija /Steele-Richardson-Olszewski/
G23.2 Strijatonigralna degeneracija
G23.8 Ostale specificirane degenerativne bolesti bazalnih ganglija
G23.9 Degenerativne bolesti bazalnih ganglija, nespecificirane
<b>G24 Distonija</b>
G24.0 Distonija uzrokovana lijekovima
G24.1 Idiopatska obiteljska distonija
G24.2 Idiopatska neobiteljska distonija
G24.3 Spazmodični tortikolis
G24.4 Idiopatska orofacijalna distonija
G24.5 Blefarospazam
G24.8 Ostale distonije
G24.9 Distonija, nespecificirana
<b>G25 Ostali ekstrapiramidalni poremećaji i poremećaji kretnji</b>
G25.0 Esencijalni tremor
G25.1 Tremor uzrokovan lijekom
G25.2 Ostali specificirani oblici tremora
G25.3 Mioklonus
G25.4 Koreja uzrokovana lijekom
G25.5 Ostale koreje
G25.6 Tikovi uzrokovani lijekom i ostali tikovi organskog podrijetla
G25.8 Ostali specificirani ekstrapiramidalni poremećaji i poremećaji kretnji
G25.9 Ekstrapiramidalni poremećaj i poremećaj kretnji, nespecificiran
<b>G26 Ekstrapiramidalni poremećaj i poremećaj kretnji kod bolesti svrstanih drugamo</b>
G26.0 Ekstrapiramidalni poremećaj i poremećaj kretnji kod bolesti svrstanih drugamo

## 4. RASPRAVA

### 4.1. AKATIZIJA

Akatizija je poremećaj pokreta karakteriziran osjećajem unutarnjeg nemira te stalnom potrebom za kretanjem. Ime potječe od grčke riječi „akathemi“ što znači „ne sjediti“. Osim subjektivnog osjećaja nemira, akatizija je praćena i objektivnim motoričkim simptomima. Iako se ova nuspojava primarno povezuje s antipsihoticima, akatizija može biti uzrokovana i drugim psihofarmacima kao što su antidepresivi (naročito SSRI). Također, zabilježene su i akatizije prouzročene drugim lijekovima koji ne pripadaju psihofarmacima kao što su npr. metoklopramid, cinarizin, metildopa, levodopa, diltiazem [52-54]. Nedavno su opisane i akatizije uzrokovane azitromicinom i pregabalinom [55,56]. Smatra se da akatizija čini polovinu svih slučajeva EPS-a i najčešći je poremećaj pokreta izazvan blokiranjem dopaminskih receptora antipsihoticima [57,58]. Akatizija, osim što je vrlo česta, slabo je razumljiva i teško se liječi, a javlja se uglavnom unutar prva tri mjeseca liječenja. Osim toga, povezana je s nižom kvalitetom života i prekidanjem terapije, povećanim rizikom suicidalnog ili agresivnog ponašanja te povećanim rizikom od padova u starijoj populaciji.

Iako će u okviru ovog rada biti opisana akatizija uzrokovana antipsihoticima, nekoliko je zdravstvenih stanja unutar kojih se može pojaviti akatizija. To su oštećenje bubrega, dijabetes, hipertireoza, anemija zbog nedostatka željeza, Parkinsonova bolest ili periferna neuropatija [59].

Prema vremenu pojavljivanja akatizija se može podijeliti na akutnu, kroničnu, pseudoakatiziju, tardivnu i *withdrawal* akatiziju, odnosno akatiziju koja se javlja nakon prekida terapije antipsihoticima. Akutna akatizija razvija se ubrzo nakon uvođenja antipsihotika ili povećanja doze ili prelaskom na visokopotentni antipsihotik, najčešće unutar dva tjedna. Obično traje 6 mjeseci ili kraće, a karakteriziraju je intenzivna disforija i nemir. Kronična akatizija traje dulje od 6 mjeseci nakon posljednje promjene u terapiji, a često uključuje blagu disforiju i nemir te diskinezije orofacijalne regije, udova i trupa. Za pseudoakatiziju se vjeruje da je kasna faza kroničnog tipa akatizije. Postoje određene motoričke manifestacije, ali ne postoji

subjektivna svijest o nemiru. Tardivna akatizija ima odgođeni početak, obično se javlja nakon više od 3 mjeseca od uvođenja lijeka ili promjene lijeka ili doze, a često je povezana s tardivnom diskinezijom. *Withdrawal* akatizija nastaje zbog prekida ili smanjenja doze antipsihotika, a obično se javlja u roku od 6 tjedana [53,60]. Spomenuti oblici akatizije ne razlikuju se značajno od akutne akatizije po objektivnim motoričkim simptomima, dok subjektivna komponenta tijekom vremena može biti manje izražena [50].

Podaci o incidenciji i prevalenciji akatizije nisu dosljedni zbog različitih dijagnostičkih pristupa. Prema nekim studijama prevalencija akatizije varira u rasponu od 5 do 36,8%. Gruba je procjena da se akutna akatizija javlja u 25% bolesnika liječenih antipsihotikom [57]. Podaci nekih istraživanja, kao što je CATIE studija (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*) u kojoj su ispitivani učinkovitost i nuspojave raznih novijih antipsihotika u usporedbi s perfenazinom, pokazuju da se akatizija javlja u 10-20% bolesnika liječenih atipičnim antipsihotikom u usporedbi s 20-52% kada se u liječenju koriste tipični antipsihotici [57]. Iako se u pojedinoj literaturi navodi da je rizik za razvoj akatizije veći kod žena srednje životne dobi, neki autori zaključuju da nisu pronađeni značajni dokazi o dobi i spolu kao predispoziciji za razvoj akatizije [57,61]. Postoji korelacija između afiniteta antipsihotika za dopaminske receptore i doze lijeka te jačine izraženosti simptoma akatizije [58].

Patofiziologija akatizije slabo je razumljiva, a točan mehanizam nastanka nije u potpunosti poznat. Smatra se da su EPS, osobito akutna distonija i parkinsonizam posljedica neravnoteže dopamina i acetilkolina u nigrostrijatalnom putu mozga, nastala kao posljedica djelovanja antipsihotika. Za razliku od akutne distonije i parkinsonizma, akatizija se teže liječi antikolinergičkim lijekovima što upućuje na alternativni patofiziološki mehanizam nastanka [62].

#### Klinička slika:

Klinička slika akatizije karakterizirana je osjećajem unutarnjeg nemira koji je praćen motoričkim simptomima. Iako prema kliničkim manifestacijama akatizija može biti subjektivna, objektivna ili miješana klinička slika akatizije, sindrom je primarno motorički. Klinički je prezentiran znakovima motoričke

hiperaktivnosti koje bolesnik ne može kontrolirati svojom voljom. Subjektivni simptomi uključuju osjećaj unutarnjeg nemira, stalnu potrebu za kretanjem, nelagodu, disforiju, nervozu i tjeskobu. Akatizija je često povezana s razdražljivošću, uznemirenošću i nasilnim ispadima. Objektivni motorički simptomi obično zahvaćaju donje udove i trup. Motorička aktivnost sastoji se od složenih, često beznačajnih, stereotipnih i ponavljajućih pokreta. Promatranjem bolesnika može se primijetiti kako ponavlja besciljne pokrete poput cupkanja, ljuljanja ili vrpoljenja u stolcu, ubrzanog koraćanja, njihanja s noge na nogu prilikom stajanja, stavljanja nogu u prekriveni pa ponovno u neprekriveni položaj, potrebe za naglim ustajanjem i vraćanjem u prethodni položaj i slično. Unutarnja nelagoda onemogućava mirno sjedenje ili stajanje odnosno dovodi do potrebe da se stalno mijenja položaj tijela [50]. Akatizija za neke bolesnike može biti vrlo uznemirujuća te povećati rizik od impulzivnog ponašanja i suicidalnih misli [54].

#### Klinička procjena:

Klinička procjena akatizije može biti otežana jer se simptomi mogu preklapati s drugim psihičkim stanjima poput anksioznosti, agitacije ili sindroma nemirnih nogu. Iz tog razloga akatizija ponekad ostaje neprepoznata ili pogrešno okarakterizirana kao pogoršanje osnovnog psihičkog poremećaja. Obzirom da simptomi akatizije često oponašaju psihijatrijske simptome te se mogu pogrešno protumačiti kao pogoršanje postojećeg psihičkog stanja, neadekvatno liječenje poput povećanja doze antipsihotika koji uzrokuje akatiziju može rezultirati pogoršanjem kliničke slike. Ipak, na pojavu akatizije treba posumnjati kod primjene tipičnih antipsihotika, naročito visokopotentnih poput haloperidola i flufenazina, ali i nekih atipičnih antipsihotika povezanih s većim rizikom za nastanak akatizije kao što su aripiprazol ili risperidon [63,64]. Također, na akatiziju treba posumnjati ako se simptomi pojave ubrzo nakon uvođenja lijeka ili povišenja doze, ali i kasnije tijekom liječenja. Bolesnici koji razviju simptome akatizije ponekad prestanu uzimati terapiju što rezultira relapsom osnovne psihijatrijske bolesti.

Akatizija se dijagnosticira na temelju subjektivnih i objektivnih simptoma. Subjektivni simptomi uključuju nemir, unutarnju napetost, tjeskobu, paniku, razdražljivost, nelagodu i nesanicu. U težim slučajevima, misli oboljelih pacijenata mogu postati neorganizirane i smanjiti njihovu prosudbu. Pojedini bolesnici mogu



pokazivati impulzivno ponašanje i/ili imati suicidalne misli. Objektivni simptomi uglavnom se uočavaju u pokretima bolesnika koji se mogu opisati kao ponavljajući, stereotipni i besmisleni. Pokreti mogu biti popraćeni vokalizacijom poput gundanja ili stenjanja [65,66].

Obzirom da je dijagnostika akatizije složena te se temelji na promatranju subjektivnih i objektivnih simptoma, kod sumnje na akatiziju za potvrdu dijagnoze koristi se Barnesova skala za akatiziju (u literaturi spominjana pod dvije kratice; engl. *Barnes Akathisia Rating Scale* (BARS) ili engl. *Barnes Akathisia Scale* (BAS)). To je najčešća i najšire primjenjivana dijagnostička skala razvijena s ciljem prepoznavanja i procjene ozbiljnosti simptoma akatizije. Skala se sastoji od četiri dijela kojima se procjenjuju objektivni i subjektivni simptomi akatizije, a uključuju i procjenu patnje uslijed nemira te globalnu procjenu akatizije gdje ocjena 2 ili više ukazuje na prisutnost akatizije (ocjene od 0 do 5; ocjena 0 = ne postoji akatizija, ocjena 1 = upitna akatizija).

Za procjenu akatizije bolesnik treba sjediti, a potom i stajati tijekom najmanje dvije minute. U tom periodu liječnik određuje prisutnost i ozbiljnost simptoma motoričke aktivnosti i poremećaja u ponašanju. Procjenjuju se pokreti koje pacijent izvodi te se utvrđuje stupanj emocionalne aktivnosti. Svaki dio na skali bodovan je određenom skalom bodova pri čemu se objektivna akatizija, subjektivna svijest o nemiru i subjektivna patnja vezana uz nemir ocjenjuju bodovima od 0 do 3 i zbrajaju dajući ukupnu ocjenu od 0 do 9. Globalna klinička procjena akatizije, odnosno konačna ocjena iskazana je bodovima u rasponu od 0 do 5 bodova, pri čemu 5 bodova (tj. ocjena 5) označava tešku akatiziju.

Barnesova skala za akatiziju jednostavna je za primjenu i može poslužiti kao smjernica za naknadno praćenje akatizije. Upotrebom ovakvih validiranih skala omogućeno je sustavno procjenjivanje simptoma što može pomoći u procjeni akatizije prije početka primjene antipsihotika i tijekom titracije antipsihotika na terapijsku dozu.

Obzirom na nedostatak specifičnih, jasno definiranih kriterija za dijagnozu akatizije te činjenicu da se simptomi akatizije preklapaju s drugim psihičkim stanjima, akatizija kao psihijatrijski poremećaj izazvan lijekovima uglavnom se nedovoljno dijagnosticira ili se dijagnosticira pogrešno.

#### Klinička intervencija:

Kod liječenja akatizije vrlo je bitna diferencijalna dijagnostika, odnosno razlikovanje akatizije od pogoršanja psihičkog stanja kao uzroka agitacije jer su postupci liječenja u ta dva slučaja potpuno oprečna. U slučaju sumnje na akatiziju kao prva opcija liječenja, preporučuje se prilagodba terapijskog režima što može uključivati smanjivanje doze antipsihotika za koji se pretpostavlja da je uzrokovao akatiziju ili zamjena antipsihotika drugim koji ima niži potencijal izazivanja akatizije. Neka istraživanja pokazala su da klozapin i kvetiapin nose najmanji rizik za razvoj akatizije [57]. Kada to nije moguće ili nije učinkovito preporuka je da se dodaju lijekovi koji su se pokazali učinkoviti u liječenju akatizije. Prema smjernicama, kao prva linija mogu se koristiti propranolol (neselektivni beta blokator; 40-80mg/dan do maksimalnih 120 mg/dan), mirtazapin (antagonist 5HT<sub>2A</sub> receptora; 15mg/dan) te biperiden (antikolinergik; 2-6mg/dan). Rezultati nekih istraživanja pokazali su da su niske doze mirtazapina jednako učinkovite kao beta blokatori te se mogu smatrati terapijom prve linije, ali oprez je potreban kod primjene visokih doza jer su određena istraživanja pokazala da mogu pogoršati akatiziju [67]. Kao druga linija preporučuju se benzodiazepini i to oni s duljim djelovanjem poput lorazepama (1-2mg/dan), klonazepama (0,5-1mg/dan) te diazepam (5-15mg/dan). Od ostalih antikolinergika u literaturi se spominje benztropin (1-4mg/dan) koji bi se trebao koristiti ako postoji i parkinsonizam kao pridruženi simptom. Od ostalih lijekova za liječenje akatizije u literaturi se spominju amantadin (antagonist NMDA receptora; 100mg/dan) i klonidin (agonist alfa-2 receptora; do 0,15mg/dan), ali i neki drugi manje upotrebljavani lijekovi poput mianserina, ritanserin, ciproheptadina i piracetama kojima se pripisuje manja korist te se moraju dodatno istražiti [50,61,68].

Lijekovi koji se koriste za liječenje akatizije, kao i većina ostalih lijekova, nose rizik za razvoj ozbiljnih nuspojava (npr. propranolol - rizik hipotenzije i bradikardije, klonidin - rizik ozbiljne sedacije i ortostatske

hipotenzije), stoga je prilikom odabira lijeka za tretiranje akatizije važno uzeti u obzir i kliničke komorbiditete bolesnika te ostale pridružene simptome.

#### **4.2. AKUTNA DISTONIJA (AD)**

Distonije su nevoljne kontrakcije mišića koje dovode do abnormalnih pokreta ili položaja dijelova tijela. Riječ je o povremenim ili trajnim spazmima koji mogu biti vrlo neugodni i zastrašujući za bolesnika, a ponekad čak i bolni. Iz tog razloga, često su uzrokom loše suradljivosti u procesu liječenja. Distonije mogu biti akutne ili kasne, tzv. tardivna distonija. Akutne distonije mogu se pojaviti unutar nekoliko sati ili dana nakon uvođenja antipsihotika ili nakon povišenja doze antipsihotika, dok se tardivna distonija obično javlja kod bolesnika koji su na antipsihotičnoj terapiji najmanje 3 mjeseca. Za razliku od akutne distonije kod koje su kontrakcije mišića prolazne, kod tardivne distonije kontrakcije mišića su trajne i obično se javljaju nakon nekoliko godina upotrebe antipsihotika, iako se mogu javiti i ranije. Osim antipsihotika, distoniju ponekad mogu uzrokovati i drugi lijekovi poput antiemetika, antidepresiva, antimalarika, antikonvulziva [69]. Svi antipsihotici, uključujući i atipične antipsihotike, mogu uzrokovati distoniju, iako su one rjeđe kod upotrebe antipsihotika s izraženijim antikolinergičnim djelovanjem. AD najviše se povezuju s višim dozama visokopotentnih antipsihotika prve generacije i njihovom intramuskularnom primjenom. Ako se ne liječi, akutna distonična reakcija može trajati satima ili danima. Trajanje distonije može biti produljeno kod upotrebe depo oblika lijeka, odnosno oblika s produljenim djelovanjem [50].

Zbog sve češće upotrebe antipsihotika druge generacije, učestalost akutne distonične reakcije je u postepenom padu. Incidencija AD je oko 2-10% među svim bolesnicima liječenim antipsihoticima, a kod 2-3% bolesnika javlja se u prvih nekoliko dana nakon uvođenja antipsihotika. Kod primjene visokopotentnih antipsihotika prve generacije taj postotak može se povećati i do 50% [58]. Zabilježeno je da se od svih prijavljenih slučajeva akutne distonije, oko 50% javlja unutar dva dana, a čak 90% unutar 4 dana od uvođenja antipsihotika [57].

Atipični antipsihotici poput olanzapina, sertindola, kvetiapina i niske doze risperidona (<4mg) povezani su nižom učestalošću izazivanja akutne distonije. Za razliku od klopazina, jedinog atipičnog antipsihotika koji ne izaziva akutnu distoniju ili je ona izuzetno rijetka, svi ostali atipični antipsihotici u određenim dozama imaju potencijal izazivanja ovog poremećaja pokreta [70]. Pojedine studije prikazale su slučajeve akutne distonije nakon uvođenja ziprasidona, aripirpazola i paliperidona [71-73].

U Japanu je objavljeno nekoliko studija koje su izvijestile o prevalenciji akutnih distonija. Kondo i suradnici izvijestili su da su se akutne distonične reakcije razvile u 51% bolesnika sa shizofrenijom liječenih nemonapridom<sup>5</sup>, a kod 90% bolesnika koji su razvili ovu nuspojavu, ona se dogodila unutar tri dana od početka terapije [74]. Yasui-Furukori i suradnici izvijestili su da su se akutne distonične reakcije razvile u 10 od 33 bolesnika s akutnom shizofrenijom liječenih bromperidolom<sup>6</sup> [75]. U dvostruko slijepoj studiji istraživača Miura koja je uspoređivala učinkovitost blonanserina<sup>7</sup> s risperidonom, AD pojavila se u 2,8% bolesnika liječenih risperidonom i 4,5% bolesnika liječenih blonanserinom [76]. Trasyjeva studija pokazala je da se kod depo oblika koji imaju produljeno djelovanje (kao što su haloperidol dekanat i flufenazin dekanat) akutne distonične reakcije obično javljaju unutar 3 dana od primjene lijeka [77]. Podaci iz studije koju su objavili japanski znanstvenici Inada i Sasada sugeriraju da bi pojava AD mogla biti niža u bolesnika sa shizofrenijom koji su primali dugodjelujuće depo oblike antipsihotika od onih koji su primali oralne oblike [78]. Miller i Jankovic u svojoj studiji objavili su da je 24% bolesnika koji su razvili poremećaje pokreta izazvane antipsihotikom imalo akutnu distoniju te da su takvi poremećaji bili rijetki kod primjene antipsihotika druge generacije [79]. Kamishima i suradnici u studiji koje je uspoređivala učinak dugodjelujućeg depo oblika risperidona (prvi parenteralni antipsihotik druge generacije odobren za

---

<sup>5</sup> Atipični antipsihotik razvijen u Japanu za liječenje shizofrenije.

<sup>6</sup> Bromirani analog haloperidola; derivat butirofenona; potentni i dugodjelujući antipsihotik koji se u nekim zemljama (primjerice Belgiji, Njemačkoj, Italiji i Nizozemskoj) koristi za liječenje shizofrenije.

<sup>7</sup> Relativno novi atipični antipsihotik razvijen u Japanu za liječenje shizofrenije.

liječenje shizofrenije u Japanu) s oralnim oblikom, pronašli su da su se distonične reakcije javile u 7,2% bolesnika sa shizofrenijom liječenih depo oblikom unutar 48 tjedana [80,81].

Nekoliko je rizičnih čimbenika o kojima ovisi incidencija akutne distonije. Najznačajniji čimbenik rizika za razvoj akutne distonije je upotreba visokopotentnih antipsihotika prve generacije (haloperidol, flufenazin) osobito u višim dozama i primijenjenih intramuskularno, zatim mlađa životna dob (uključujući djecu), muški spol, prethodna distonična reakcija, podatak o distoniji u obiteljskoj anamnezi, nedavna zloupotreba kokaina i alkohola te prisutnost afektivnih poremećaja kod bolesnika [57,82].

Patofiziologija akutne distonije kao i svih poremećaja pokreta iznimno je složena te još uvijek nije u potpunosti razjašnjena. Smatra se da je dominantan mehanizam nastanka akutne distonije blokada dopaminskih receptora u nigrostrijatalnom putu što dovodi do povećane sinteze acetilkolina. Acetilkolin ima izrazito inhibitorni učinak na pokrete, za razliku od dopamina koji ima ekscitacijsko djelovanje. Pretpostavlja se da su akutne distoničke reakcije rezultat ovakve neravnoteže dopaminergične i kolinergične neurotransmisije u bazalnim ganglijima [83].

Prema anatomskoj lokalizaciji, distonija može biti: fokalna ili žarišna (zahvaća samo jednu regiju); segmentalna (zahvaća dvije ili više susjednih regija); multifokalna (zahvaća dvije ili više odvojenih regija), generalizirana (zahvaća noge, trup i još jednu regiju, odnosno zahvaća skoro cijelo tijelo).

#### Klinička slika:

Klinička slika akutne distonije može biti varijabilna ovisno o zahvaćenoj mišićnoj skupini. Akutna distonija može zahvatiti sve mišićne skupine, ali se uglavnom opaža u području glave i vrata. Uvijek zahvaća iste mišićne skupine, a može se potaknuti ili pogoršati upravo pri aktivnosti tih mišića. Ponekad je distonija vidljiva samo tijekom aktivnosti, ali ne i u mirovanju. Distonija izazvana antipsihoticima tipično je fokalna, iako u rijetkim slučajevima može zahvatiti više različitih mišićnih skupina [82].

Distonija se može manifestirati kao opistotonus (savijanje trupa u obliku luka zbog rigidne i nevoljne kontrakcije leđne muskulature); tortikolis (glava nagnuta u jednu stranu), retrokolis, (glava nagnuta straga)

i antekolis (glava nagnuta prema naprijed) zbog spazma vratne muskulature (cervikalne distonije); okulogirna kriza (devijacija očiju prema gore, dolje ili u stranu) i blefarospazam (spazam mišića oka, nevoljno žmirkanje) zbog spazma očne muskulature; protruzija (izbočenje) ili disfunkcija jezika koja dovodi do dizatrije (nerazgovijetnog govora), a može dovesti i do gušenja; spazmi mišića lica i čeljusti koji dovode do grimasiranja, a rijetko i do trizmusa (otežanog otvaranja usta); spazmi mišića grkljana i ždrijela (laringealno-faringealna distonija) koji, osim što uzrokuju disfagiju (otežano gutanje) i disfoniju (promuklost), mogu biti i životno ugrožavajući zbog opstrukcije dišnog puta. Također, mogu se pojaviti i abnormalni položaji udova iako su mišići udova rjeđe zahvaćeni [50,82]. Akutne distonije mogu biti uznemirujuće za bolesnika kod kojih stvaraju strah i tjeskobu, a ponekad i bol. Povezane su s nepredvidivim i iznenadnim početkom nevoljnih pokreta i gubitkom kontrole nad određenim mišićnim skupinama što može biti posebno zastrašujuće za psihotične pacijente.

#### Klinička procjena:

Za razliku od drugih ekstrapiramidalnih nuspojava za čiju procjenu postojanja se koriste različite mjerene skale, odnosno upitnici, za procjenu akutne distonije isti nisu potrebni. Razlog je jasna i burna klinička prezentacija koja se može pojaviti ubrzo nakon primjene antipsihotika, osobito onih za koje se zna da imaju potencijal izazivanja takvih nuspojava. Pri dijagnosticiranju akutne distonije važno je isključiti nekoliko stanja i poremećaja koji mogu nalikovati različitim vrstama akutne distonične reakcije. One mogu uključivati različite neurološke (npr. epilepsija, moždani udar), toksikološke (npr. serotoninški sindrom, anitkolinergični sindrom, trovanje strihninom), infektivne (npr. meningitis, tetanus, orofaringealne infekcije), metaboličke (npr. hipokalcijemija, hipomagnezijemija, metabolička ili respiratorna alkalozna) i psihijatrijske poremećaje. Procjenu bolesnika s akutnom distoničnom reakcijom treba provesti istim osnovnim koracima kao i bilo koja druga akutna stanja, uključujući procjenu disanja i cirkulacije. Suptilni znakovi kao što su disfonija ili pritužbe na nelagodu u grlu nakon primjene antipsihotika mogu upućivati na distoniju grkljana i ždrijela. Također, nespecifični znakovi poput otežanog disanja, otežanog okretanja glave, govora ili gutanja mogu biti povezani s akutnom distoničnom reakcijom. Potrebno je obaviti

temeljitu anamnezu i fizikalni pregled, te isključiti znakove drugih akutnih stanja poput ranije spomenutog moždanog udara ili epileptičnih napadaja. U slučaju akutne distonične reakcije, mentalno stanje i vitalni znakovi trebali bi ostati normalni [69,84].

#### Klinička intervencija:

Prva linija liječenja akutne distonične reakcije uključuje parenteralnu (intravensku, intramuskularnu) primjenu antikolinergika. U literaturi se najčešće spominje upotreba benztropina koji nije registriran u Republici Hrvatskoj. Nakon parenteralne primjene antikolinergika simptomi se obično poboljšavaju ili dramatično povlače unutar 10 do 30 minuta. Ukoliko simptomi perzistiraju i nakon 30 minuta, može se primijeniti druga doza antikolinergika. Ako i nakon druge doze ne dođe do poboljšanja simptoma, potrebno je razmotriti mogućnost postojanja alternativne dijagnoze. Benztropin lako prodire u SŽS, a može se primijeniti intramuskularno (i.m.) ili intravenski (i.v.). Bez obzira na put primjene (i.m. ili i.v.), početak nastupa djelovanja vrlo je sličan. Uobičajeno doziranje benztropina je 1-2 mg i.v., nakon čega se nastavlja peroralno (p.o.) 1-2 mg dva puta dnevno do 7 dana. Doziranje kod djece iznosi 0,02 mg/kg do maksimalnih 1 mg, a upotreba benztropina kod djece smatra se *off-label* primjenom [69].

U RH za liječenje ekstrapiramidalnih simptoma izazvanih lijekovima koristi se antikolinergik biperiden. Lijek je dostupan u obliku tableta, a ukoliko stanje bolesnika zahtjeva brzi učinak, lijek je raspoloživ i u obliku otopine za injekcije. Ovisno o težini ekstrapiramidnih simptoma izazvanih lijekovima, uz terapiju neurolepticima primjenjuje se 1-2 mg, 2 do 3 puta dnevno, što odgovara dnevnoj dozi biperidena od 2-6 mg. Kod djece u dobi od 3 do 15 godina primjenjuje se 1-2 mg 1 do 3 puta dnevno, što odgovara dnevnoj dozi biperidena od 1-6 mg [85].

U nedostatku antikolinergika, moguće je upotrijebiti i antihistaminike (antagonisti H<sub>1</sub> receptora) s antikolinergičnim djelovanjem (peroralno ili parenteralno) gdje su ti pripravci dostupni. Difenhidramin, osim zbog antikolinergičnog učinka koristi se i zbog lakog prodiranja u SŽS. Intravenska primjena poželjnija je od intramuskularne zbog bržeg početka djelovanja. Uobičajeno doziranje difenhidramina

iznosi 50 mg i.v./i.m. kod odraslih i 1mg/kg do 50 mg kod pedijatrijskih bolesnika. Nakon poboljšanja simptoma, difenhidramin treba primijeniti u istoj dozi peroralno do 4 puta dnevno tijekom 1 do 2 dana kako bi se spriječila ponovna pojava simptoma [69,82].

Liječenje benzodiazepinima, kao druga linija liječenja, može se razmotriti kod pacijenata koji ne reagiraju u potpunosti na antikolinergičnu terapiju. Benzodiazepini mogu ublažiti spazam mišića i smanjiti anksioznost kod nekih bolesnika. Učestala je uporaba diazepama u dozi od 5-10 mg i.v./p.o., ali i ostalih benzodiazepina poput lorazepama, midazolama i klonazepama [69,82]. Kod bolesnika koji razviju okulogirnu krizu koja ne reagira na antikolinergične lijekove upotreba klonazepama u dozi od 0,5-4 mg može biti korisna [86].

Unatoč nejasnoj patofiziologiji, liječenje akutne distonije vrlo je uspješno, a intravenska primjena antikolinergika učinkovita je i pokazuje brzi učinak. Poboljšanje se ponekad postiže kroz samo nekoliko minuta [50]. Nakon poboljšanja stanja, uz terapiju antipsihoticima treba nastaviti i liječenje antikolinergicima najmanje 24 do 48 sati kako bi se spriječila ponovna pojava akutne distonije. U kliničkoj praksi, profilaktičko liječenje antikolinergičnim lijekovima obično se nastavlja 4 do 7 dana uz postepeno smanjivanje doze jer naglo prekidanje antikolinergika može ponovno rezultirati akutnom distonijom [82,87,88]. Lijekove je moguće primjenjivati i peroralno ukoliko karakter simptoma to dozvoljava. Upotreba antikolinergika može biti povezana s antikolinergičkim nuspojavama. One uključuju suhoću usta, konstipaciju, zamagljen vid, zadržavanje urina i otežano mokrenje (osobito kod starijih muškaraca), mentalnu konfuziju ili delirij. Kod bolesnika koji ne podnose antikolinergičke lijekove, može se razmotriti i alternativna terapija amantadinom u dozi od 100 mg 1 do 3 puta dnevno [82]. Osim intolerancije, uz ove lijekove veže se i mogućnost zlouporabe. Zabilježeni su pojedinačni slučajevi zlouporabe biperidena i razvoja ovisnosti, s obzirom na moguće podizanje raspoloženja i euforične učinke uočene kod nekih bolesnika [85].



Klinička slika tardivne distonije i akutne distonije praktički je identična. Međutim, osim razlike u vremenu pojavljivanja simptoma, razlikuju se i u odgovoru na primijenjenu terapiju. Tardivna distonija ne pokazuje brzo poboljšanje nakon primjene antikolinergika [82].

### 4.3. PARKINSONIZAM

Lijekovima uzrokovani parkinsonizam (engl. *Drug Induced Parkinsonism*, DIP) najčešći je uzrok sekundarnog parkinsonizma [89]. Za razliku od idiopatskog ili primarnog parkinsonizma tj. Parkinsonove bolesti (PB), sekundarni parkinsonizam uzrokovan lijekovima je reverzibilan. Obilježje parkinsonizma je prisustvo parkinsonskih znakova ili simptoma po kojem je ovaj poremećaj pokreta i dobio ime. Za razliku od Parkinsonove bolesti, kod DIP-a simptomi su često obostrani i simetrični. Sindrom parkinsonizma karakteriziran je trijasom simptoma kojeg čine mišićna rigidnost, tremor i bradikinezija/akinezija. Znakovi parkinsonizma mogu se pojaviti u rasponu od nekoliko dana do nekoliko mjeseci od početka primjene antipsihotičke terapije [50,90].

Izveštaji o parkinsonizmu izazvanom lijekovima pojavili su se još pedesetih godina prošlog stoljeća kod bolesnika liječenih klorpromazinom. Epidemiološka studija iz 2017. godine izvijestila je o padu incidencije DIP-a za 68,6% tijekom 30-godišnjeg praćenja, u periodu od 1976. do 2005. godine što se pripisalo zamjeni tipičnih antipsihotika novijim i sigurnijim atipičnih antipsihoticima u psihijatrijskoj praksi [91]. Prevalencija DIP-a kod bolesnika koji uzimaju antipsihotike iznosi oko 15% [21,92]. U različitim studijama mogu se pronaći različiti podaci, a varijacije proizlaze iz različitih dijagnostičkih kriterija, neprepoznavanju DIP-a ili netočnom dijagnosticiranju DIP-a kao PB [93]. Bower i suradnici u svojoj studiji pronašli su da DIP čini 20% detektiranih slučajeva parkinsonizama [94]. Istraživači Esper i Factor u svojoj studiji koja je za cilj imala sposobnost prepoznavanja i dijagnosticiranja DIP-a kod starijih osoba od strane neurologa, izvijestili su da je 6,8% bolesnika s dijagnozom PB-a kasnije reklasificirano kao DIP. Kod 46% ovih bolesnika smatra se da je uzrok bila upotreba atipičnog antipsihotika [95]. Atipični antipsihotici općenito

se smatraju sigurnim lijekovima po pitanju EPS-a zbog čega u kliničkoj praksi ponekad nisu prepoznati kao potencijali uzroci ovog poremećaja. Neke studije izvještavaju da i atipični antipsihotici poput risperidona, olanzapina, ziprasidona i aripiprazola također mogu uzorkovati parkinsonizam [93]. Ipak, zbog parcijalnog agonističkog djelovanja na dopaminske receptore i afiniteta za druge podtipove receptora, smatraju se sigurnijim lijekovima od tipičnih antipsihotika. Povećanje doze atipičnih antipsihotika povećava rizik za razvoj parkinsonizma, osim kod klopazina [96].

Čimbenici rizika koji su najviše povezani s parkinsonizmom jesu životna dob, ženski spol te vrsta primijenjenog antipsihotika, doza i trajanje terapije, a u literaturi se spominju i kognitivni deficit, sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS), kasna diskinezija i rani početak ekstrapiramidalnih poremećaja [92].

Incidencija DIP-a povećava se sa starijom životnom dobi te je češći kod žena nego kod muškaraca u svim dobnim skupinama, iako je općenito učestalost svih tipova parkinsonizma (osim DIP-a) češća kod muškaraca [91,94]. Povećana učestalost kod žena može se objasniti antidopaminergičnim djelovanjem estrogena u ekstrapiramidalnom sustavu (pretpostavlja se da estrogeni smanjuju ekspresiju dopaminskih receptora) [97,98]. Žene su pogođene parkinsonizmom prouzročenim antipsihoticima dvostruko češće od muškaraca, a ovaj se poremećaj može pojaviti u bilo kojoj dobi premda se najčešće pojavljuje nakon 40. godine [21]. Stariji bolesnici imaju veći rizik za razvoj parkinsonizma, a kao razlog navodi se smanjenje broja i integriteta dopaminskih neurona s dobi te porast upotrebe lijekova za poremećaje raspoloženja koji mogu blokirati djelovanje dopamina [99].

Tijekom 17-godišnjeg praćenja parkinsonizma uzrokovanog lijekovima u regionalnom centru za farmakovigilanciju u Francuskoj utvrđeno je da su za razvoj DIP-a u najvećem postotku bili zaslužni dopaminski antagonisti (49%), zatim antidepresivi (8%), blokatori kalcijevih kanala (5%), periferni dopaminski antagonisti (5%) te H<sub>1</sub>-antihistaminici. Opisani su i pojedinačni slučajevi parkinsonizma uzrokovanog litijem, valproičnom kiselinom, amiodaronom, antikolinesterazama i trimetazdinom [100]. Iako se termin dopaminski antagonisti najčešće odnosi na stariju generaciju antipsihotika, uzrok ovog psihijatrijskog sindroma mogu biti i novije generacije antipsihotika te antiemetici odnosno

gastrointestinalni prokinetički lijekovi poput metoklopramida i levosulpirida koji također pokazuju antagonističko djelovanje na dopaminske receptore [101,102].

Tridesetogodišnja populacijska studija otkrila je da su tipični antipsihotici najčešće bili povezani s DIP-om [91].

Parkinsonizam kao i ostali ekstrapiramidalni simptomi nastaje blokadom dopaminergične transmisije u nigrostrijatalnom putu [21]. Patofiziološki mehanizam povezan je s blokadom dopaminskih i serotoninских receptora te niskim afinitetom određenog antipsihotika prema receptorima acetilkolina [50].

#### Klinička slika:

Glavni simptomi ovog poremećaja, kao i kod prethodno opisanih, isključivo su motorički što znači da su vidljivi poremećaji tijekom izvođenja normalnih kretnji. Simptomi parkinsonizma su mišićni tremor, ukočenost (rigidnost po tipu olovne cijevi), rigidnost po tipu zupčanika, otežan hod, pognuto držanje i slinjenje. Za bolesnike je tipična bradikinezija (usporenost pokreta) ili čak akinezija (znatno smanjena pokretnost ili potpuna nepokretnost). Dolazi do općeg usporavanja kao i sporosti pri započinjanju i izvođenju pokreta. Normalne svakodnevne aktivnosti (npr. osobna higijena) su ograničene. Uočavaju se poteškoće u održavanju ravnoteže i smetnje koordinacije, odnosno posturalna nestabilnost. Hod postaje otežan i nesiguran, a koraci sve sitniji i brži (festinacija). U uznapredovanom poremećaju može doći i do blokiranja kretnji (*freezing*) odnosno prolazne nemogućnosti kretanja. Izvođenje brzih pokreta je poremećeno, a pri pisanju je izražena mikrografija (pisanje sitnim slovima). Smanjena je ekspresija lica (hipomimija, „lice poput maske“), a govor može postati usporen i monoton. Kod bolesnika s parkinsonizmom može se uočiti i fokalni, perioralni tremor, odnosno drhtanje usana i perioralnih mišića što se naziva i „sindrom zeca“ [21,50,90].

#### Klinička procjena:

Na parkinsonizam uzrokovan lijekovima treba posumnjati kod primjene tipičnih antipsihotika, osobito visokopotentnih, ali i atipičnih za koje je već ranije naglašeno da mogu uzorkovati parkinsonizam. Također,

sumnju je opravdano postaviti i kod visokorizičnih kategorija, odnosno starijih osoba te osoba ženskog spola.

Kao i kod svih oblika parkinsonizma uočava se ranije spomenuti trijas simptoma - mišićna rigidnost, tremor i bradikinezija/akinezija, ali uz neka karakteristična obilježja. Glavne karakteristike DIP-a su bradikinezija i rigiditet, dok su posturalna nestabilnost i tremor nešto rjeđe zastupljeni nego kod PB-a. Tremor se češće pojavljuje kod PB-a i uglavnom se radi o tremoru u mirovanju (najizraženiji u mirovanju, a slabi uz tjelesnu aktivnost), koji je obično asimetričan (na jednom ekstremitetu, najčešće na ruci) i podsjeća na „brojanje novca“. Kod DIP-a se radi o posturalnom tremoru (najizraženiji kad se ekstremitet drži u fiksiranom položaju protiv sile teže tj. u antigravitacijskom položaju; npr. ispružene ruke) koji je najčešće simetričan i zahvaća gornje udove češće nego donje, iako su neka istraživanja istaknula da u ranim fazama DIP-a tremor može biti i asimetričan što dodatno otežava diferencijalnu dijagnozu prema PB-u [103,104]. Također, PB obično prate “ne-motorički simptomi” od kojih se pojedini poput depresije, poremećaja spavanja, gubitka osjeta njuha ili opstipacije mogu pojaviti i prije samih motoričkih simptoma bolesti. DIP obuhvaća samo motoričke simptome.

Diferencijalna dijagnoza, osim idiopatske Parkinsonove bolesti treba uključivati i ostale parkinsonske simptome izazvane nekom drugom tvari ili neurološkim stanjem, poput Wilsonove bolesti. Lice poput maske, bradikinezija i akinezija parkinsonskog sindroma često se krivo dijagnosticiraju kao dio negativnih simptoma shizofrenije i kao takvi se ne liječe. Iz tog razloga, dijagnoza ovog sindroma mora se temeljiti na više izvora podataka (npr. rezultat tjelesnog pregleda, anamneza, psihički simptomi) [21].

Za procjenu prisutnosti i težine ovog sindroma koristi se Simpson-Angusova skala (engl. *Simpson Angus Scale*, SAS). Skala se sastoji od 10 točaka, odnosno 10 zadataka koje bolesnik mora izvršiti pri čemu se svaki izvršeni zadatak boduje s bodovima od 0 do 4 (normalno do ozbiljno). Po završetku se izračuna ukupni rezultat od 0 do 40 bodova, a konačna ocjena od 0 do 4 dobije se dijeljenjem ukupnog rezultata s brojem točaka, odnosno dijeljenjem s 10. Ukupna ocjena iznad 0,3 upućuje na prisutnost ovog ekstrapiramidalnog poremećaja. Svaka točka skale odnosi se na simptome specifične za parkinsonizam

uzrokovan lijekovima; tako se jedna točka odnosi na procjenu hoda (bradikinezije), šest točaka na procjenu rigidnosti, a preostale tri točke odnose se na tapkanje po glabeli, tremor i salivaciju. Tapkanjem po glabeli, odnosno čelu između obrva pacijenta, izaziva se treptanje; uobičajeno je da svaki od prvih pet uzrokuje jedan treptaj nakon čega dolazi do zamora refleksa. Kod parkinsonizma izostaje habituacija glabelarnog refleksa, odnosno pacijent ne prestaje treptati cijelo vrijeme trajanja pokusa.

#### Klinička intervencija:

Imajući na umu da je kvaliteta života bolesnika sa simptomima DIP-a značajno smanjena te da se radi o reverzibilnom sindromu, od velike je važnosti rano prepoznavanje ovog sindroma i rana klinička intervencija. Prvi korak u liječenju je snižavanje doze antipsihotika ili zamjena postojećeg antipsihotika novijim, manje rizičnim, obično atipičnim antipsihotikom, uz kontrolu psihotičnih simptoma. Ako ova intervencija nije dovoljna mogu se uvesti antiparkinsonci, u prvom redu antikolinergici poput benzotropina, triheksifenidila ili biperidena. U RH dostupan je biperiden koji se za liječenje poremećaja pokreta (EPS-a) prouzročenih lijekovima koristi u dnevnoj dozi od 2-6 mg *per os* [85]. Antikolinergične lijekove trebalo bi izbjegavati u starijih pacijenata zbog njihovih nuspojava poput narušavanja kognitivne funkcije, problema s pamćenjem, urinarne retencije, suhoće usta i rizika egzacerbacije glaukoma. Amantadin se koristi u rijetkim slučajevima zbog slabe učinkovitosti, ali i slabe podnošljivosti kod starijih bolesnika. Upotreba dopaminergičkih lijekova nije opravdana u ovoj vrsti parkinsonizma jer može pogoršati psihozu. Klozapin i kvetiapin imaju značajnu prednost u liječenju psihotičnih simptoma kod bolesnika koji su razvili parkinsonizam u usporedbi s drugim atipičnim i tipičnim antipsihoticima [92].

Simptomi parkinsonizma mogu trajati nekoliko tjedana, a u starijoj populaciji i po nekoliko mjeseci nakon prekida uzimanja antipsihotika. U takvih bolesnika potrebno je nastaviti liječenje sve dok se simptomi parkinsonizma ne povuku [105].

Bolesnici na antipsihotičnoj terapiji koji razviju parkinsonizam, često razviju i toleranciju na taj neželjeni učinak, pa se u pojedinim slučajevima može razmotriti i ukidanje antikolinergične terapije.

Jatrogeni parkinsonizam uspješno se liječi ako se na vrijeme prepozna da se radi o psihijatrijskom sindromu izazvanom lijekovima. Nепреpoznati DIP za bolesnika je prilično iscrpljujući te u konačnici rezultira značajnim morbiditetom, nepridržavanjem terapije i invaliditetom, a u uznapredovanom stadiju kod starijih bolesnika može rezultirati i padom.

#### **4.4. TARDIVNA DISKINEZIJA (TD)**

Tardivna diskinezija je poremećaj pokreta koji se javlja nakon više mjeseci ili godina kontinuiranog liječenja antipsihoticima. Smatra se najtežim oblikom EPS-a jer kod neprepoznatih i uznapredovanih slučajeva poremećaj može postati ireverzibilan. TD uzrokuje nevoljne, ponavljajuće pokrete tijela, a zahvaća orofacijalnu regiju, udove i trup. Pokreti su izraženiji kod emocionalnog uzbuđenja, manje izraženi u stanju opuštenosti, a za vrijeme spavanja uglavnom nestaju.

Tardivna diskinezija može se pojaviti u svih bolesnika liječenih antipsihoticima [106]. Razvija se nakon dugotrajne kontinuirane primjene antipsihotika, a može potrajati i nakon prekida uzimanja kauzalnog lijeka. Osim antipsihotika, TD može biti povezana i s drugim skupinama lijekova poput antikolinergika, antidepresiva, antiemetika, antikonvulziva, antihistaminika, dekonjestiva, antimalarika, antiparkinsonika, anksiolitika, stabilizatora raspoloženja i stimulansa [107].

Podaci o incidenciji i prevalenciji tardivne diskinezije variraju ovisno o populaciji pacijenata, dizajnu studije, trajanju i vrsti izloženom antipsihotiku (prve ili druge generacije). Ipak, incidencija TD-a povezana s upotrebom antipsihotika procjenjuje se na 2-5% godišnje [106], a prevalencija između 15-30% [107]. Opsežnim pregledom 56 studija koje su uključivale 34555 pacijenta liječenih antipsihoticima utvrđena je prosječna prevalencija TD-a od 20% [108]. Ova studija nije izravno uspoređivala stopu prevalencije TD-a za antipsihotike prve i druge generacije. Za razliku od spomenute studije, meta-analiza iz 2008. godine koja je uključivala 4 studije i 2088 pacijenata otkrila je da je prevalencija TD-a kod primjene atipičnih

antipsihotika 13.1%, dok je kod primjene tipičnih antipsihotika 32.4%. Također, prema spomenutoj studiji prevalencija spontane TD u bolesnika bez antipsihotika iznosi 15.6% [109].

Općenito, smatra se da ako pacijenti ne razviju TD tijekom prvi pet godina liječenja antipsihoticima, rizik za razvoj TD tijekom kasnijih godina je smanjen.

Randomizirana, dvostruko slijepa studija koja je uspoređivala učestalost TD-a u shizofrenih pacijenata dugotrajno liječenih olanzapinom ili haloperidolom pokazala je oko 15 puta nižu jednogodišnju incidenciju u skupini koja je primala olanzapin (0.5%) u usporedbi sa skupinom koja je primala haloperidol (7.4%). Za risperidon taj je rizik nešto veći i iznosi 0,6% [107]. Prema nekim autorima, kod primjene olanzapina i risperidona, rizik za razvoj TD-a jednak je riziku nastanka spontane tardivne diskinezije u shizofrenih pacijenata [57]. U literaturi su opisani i neki izuzetno rijetki slučajevi tardivne diskinezije kao rezultat primjene klopazina [110].

Incidencija TD-a ovisi o nekoliko različitih rizičnih čimbenika u koje spadaju vrsta (potentnost) i doza primijenjenog antipsihotika, duljina uzimanja antipsihotične terapije te dob i spol bolesnika. U većem su riziku stariji bolesnici kao i osobe ženskog spola [111]. Od ostalih pridruženih čimbenika rizika spominju se oštećenje mozga, demencija, poremećaj raspoloženja, kognitivni deficit, prisutnost negativnih simptoma shizofrenije, primjena antikolinergične antiparkinsonske terapije, alkoholizam, prethodna pojava EPS-a te nebjelačka rasa [112,113].

Patofiziološki mehanizmi nastanka tardivne diskinezije još uvijek nisu dovoljno poznati. Nekoliko je teorija koje su pokušale objasniti nastanak ovog poremećaja; supersenzitivnost dopaminskih receptora, deplecija GABA-ergičkog sustava (iscrpljivanje), neurotoksičnost uzrokovana slobodnim radikalima, strijatalna disregulacija, kolinergična deficijencija [114,115]. Najprihvaćenija teorija je teorija dopaminske supersenzitivnosti prema kojoj TD nastaje zbog supersenzitivnosti dopaminskih receptora u strijatumu, kao i pojačane sinteze dopamina zbog dugotrajne blokade antipsihoticima [21]. Naime, dugotrajna primjena antagonista dopaminskih receptora dovodi do hipersenzitivnosti tj. povećanja broja receptora (*up-*

*regulacija*) što uzrokuje pojačano vezanje dopamina, smanjenu učinkovitost niskih doza antipsihotika i pojavu diskinezije. Ovoj teoriji u prilog idu opažanja da se nakon prestanka uzimanja antipsihotika, abnormalni pokreti mogu privremeno pogoršati (ili pojaviti po prvi put) zbog prekomjernog vezanja dopamina na umnožena receptorska mjesta. Osim toga, lijekovi koji smanjuju presinaptičku količinu dopamina (tetrabenazin) reduciraju diskineziju, dok je agonisti dopamina pogoršavaju [114]. Iako su diskinezije opažene i kod primjene tipičnih i atipičnih antipsihotika, smatra se da noviji atipični antipsihotici rjeđe izazivaju TD jer manje (i kraće) okupiraju dopaminske receptore što omogućava pristup endogenom dopaminu i sprječava njihovo umnožavanje. Kao što je ranije spomenuto, supersenzitivnost dopaminskih receptora povezana je i s tolerancijom na antipsihotike, odnosno njihovom smanjenom učinkovitošću te mogućim pogoršanjem psihoze u shizofrenih pacijenta. Diskinezija bi se mogla prevladati povećanjem doze antipsihotika, međutim u praksi se to rijetko primjenjuje obzirom da se radi o lijekovima koji su i uzorkovali takvo stanje.

Spontana TD može se javiti i u općoj "nepsihijatrijskoj" populaciji nakon 60. godine s jednogodišnjom incidencijom od oko 0.5% [57]. Također, zabilježene su i orofacijalne diskinezije u starijih dementnih osoba, sa ili bez psihotičnih poremećaja ili poremećaja raspoloženja. Određene studije ukazuju na gensku predispoziciju, odnosno utjecaj određenih gena na razvoj TD u bolesnika sa shizofrenijom [116-118].

Smatra se da su tardivne diskinezije ireverzibilne u oko 50% oboljelih pacijenata [119]. Povezane su povećanom smrtnošću i većom incidencijom respiratornih infekcija.

#### Klinička slika:

Klinička slika uključuje različite abnormalne pokrete koji mogu zahvatiti gotovo sve dijelove tijela. Ipak, nevoljni pokreti najčešće zahvaćaju regiju lica i usta te udove. Pokreti jezika, čeljusti ili udova opisani su kao koreiformni (brzi, nagli, trzajući, nepredvidivi), atetoidni (spori, kontinuirani, uvijajući) ili ritmični (ponavljajući, nesvrhoviti) pokreti. Koreiformni pokreti lica očituju se grimasiranjem, protruzijom jezika („hvatanje muha“), oblizivanjem ili pucketanjem usnama, žvakaćim pokretima čeljusti te blefarospazmom.



Na udovima diskinezija se najčešće očituje koreiformnim pokretima ruku, odnosno prstiju („sviranje glasovira“). Diskinezija rjeđe zahvaća vrat, trup i zdjelicu. Ipak, ako se pojavi na spomenutim dijelovima tijela rezultira sporim, uvijajućim ili naglim, nabacujućim pokretima. Nevoljni pokreti očituju se kao uvijanje vrata (tortikolis, retrokolis), uvijanje ramena te deformacija trupa (opistotonus). Kod težih oblika diskinezije mogu se javiti poteškoće u disanju i gutanju te poremećaj govora praćen proizvodnjom razne vokalizacije [120]. Ponekad pacijenti voljnom motoričkom aktivnošću pokušaju smanjiti intenzitet nevoljnih pokreta, u čemu i uspiju, ali samo nakratko.

Tardivna diskinezija opisana kao koreoatetoidna diskinezija, s promjenjivim intenzitetom tijekom vremena, može biti vrlo uznemirujuća za pacijenta zbog motoričkih poteškoća, društvene stigmatizacije i lošije kvalitete života.

#### Klinička procjena:

Dijagnoza tardivne diskinezije postavlja se na temelju kliničke slike i podatka o izloženosti antipsihotiku u trajanju od najmanje tri mjeseca. TD često se pojavljuje u prisutnosti drugih ekstrapiramidalnih poremećaja, kao što su ranije spomenuta akatizija, distonija ili parkinsonizam. Sam naziv poremećaja implicira kasnu, odgođenu pojavu. U početku simptomi su često blagi i neprimjetni pacijentima, ali uočljiviji članovima njihovih obitelji ili okolini. Svi pacijenti koji su dugotrajno izloženi antipsihoticima trebali bi proći redovnu evaluaciju za prisutnost diskinezije (najmanje svakih 6 mjeseci bolesnici s visokim rizikom za TD, najmanje svakih 12 mjeseci ostali bolesnici). Za procjenu prisutnosti i ozbiljnosti TD koristi se skala za procjenu tardivne diskinezije (engl. *Abnormal Involuntary Movement Scale*, AIMS). Skala bilježi nepravilne pokrete u nekoliko regija tijela te kvantificira i objektivizira funkcionalno oštećenje bolesnika.

Za postavljanje ispravne diferencijalne dijagnoze diskinezija potrebna je temeljita anamneza te fizikalni, neurološki i psihijatrijski pregled bolesnika. Diferencijalna dijagnoza treba uzeti u obzir poremećaje koji mogu uzrokovati pokrete nalik TD. To su Huntingtonova bolest, Wilsonova bolest, Sydenhamova koreja, sindrom nemirnih nogu, hipertireoza, hipoparatiroidoza, diskinezije uzrokovane drugim lijekovima

(levodopa, litij, SSRI, SNRI, TCA itd.), moždani udar, sistemski eritemski lupus, ali i mnoga druga klinička stanja [121]. Također, u literaturi je opisana i spontana, idiopatska senilna diskinezija kao i blaga orofacijalna diskinezija nastala zbog loše namještene zubne proteze kod starijih osoba koje nikada nisu uzimale antipsihotike. Osim kod starijih, diskinezija se spontano javlja se i kod shizofrenih bolesnika zbog čega još uvijek traju rasprave je li TD isključivo posljedica antipsihotika ili je dio razvoja samog shizofrenog procesa.

Konačno, na tardivnu diskineziju treba posumnjati ako pacijent dugotrajno uzima antipsihotike, naročito antipsihotike s većim potencijalom izazivanja TD (prva generacija), ako je prethodno već razvio neki oblik EPS-a te ako je prisutan neki od visokorizičnih čimbenika ili čak više njih (starija dob, ženski spol, afroameričko podrijetlo). Ako je prisutno više rizičnih čimbenika, uočava se aditivni učinak na potencijal rizika, npr. starije žene.

Čimbenici povezani s pogoršanjem diskinezija jesu primjena antikolinergičnih i simpatomimetičkih lijekova kao i emocionalni stres.

#### Klinička intervencija:

Za tardivnu diskineziju ne postoji učinkovita terapija već je važno što ranije prepoznavanje simptoma [105]. Međutim, prepoznavanje simptoma često je otežano činjenicom da je tijek poremećaja varijabilan. Obzirom na činjenicu da TD može postati ireverzibilna, vrlo je važno što ranije prepoznavanje simptoma, naročito kod starijih pacijenata.

Budući da je tardivna diskinezija jatrogeni poremećaj, najbolja metoda liječenja bila bi prevencija, odnosno ograničavanje indikacija, ograničavanje doza i izbjegavanje povećanog rizika. Međutim, u praksi je izbjegavanje rizika najteže jer se rizik teško može identificirati prije pojave tardivne diskinezije.

Do sada su predloženi mnogi načini liječenja tardivne diskinezije, ali za mnoge od njih nisu pronađeni dovoljno čvrsti dokazi. Ipak, postoji empirijski algoritam liječenja koji sadržava nekoliko razina intervencije: smanjenje doze ili ukidanje kauzalnog lijeka, zamjena atipičnim antipsihotikom s manjim

potencijalom izazivanja TD (klozapin, kvetiapin, risperidon), ukidanje lijekova koji mogu pogoršati stanje (npr. lijekovi sa središnjim antikolinergičnim djelovanjem - antiparkinsonici, TCA). U slučaju potrebe, kao prva linija liječenja mogu se uvesti tetrabenazin, deutetrabenazin ili valbenazin, tek nedavno odobreni lijekovi od strane FDA-a za liječenje hiperkinetičkih poremećaja (tardivna diskinezija, Huntingtova bolest). Radi se o lijekovima koji djeluju kao reverzibilni inhibitori vezikularnog transportera monoamina tipa 2, tzv. VMAT-2 inhibitori (engl. *Vesicular Monoamine Transporter 2*, VMAT-2). Mehanizam djelovanja temelji se na depleciji monoaminskih neurotransmitera (naročito dopamina, ali i serotonina, noradrenalina) iz zaliha, odnosno inhibiranju pohranjivanja dopamina u presinaptičke vezikule neurona uzrokujući njegovu pojačanu razgradnju i smanjenje zaliha u mozgu.

Svi ostali lijekovi uključeni u liječenje TD-a primjenjuju se *off-label*. U literaturi se spominju različiti lijekovi i suplementi, a da bi se dokazala njihova stvarna učinkovitost potrebno je provesti opsežne kliničke studije. U svrhu liječenja TD-a istraživane su brojne terapije: amantadin (antagonist NMDA receptora), bromokriptin (dopaminski agonist), klonazepam (benzodiazepini, GABA agonist), donepezil (kolinergik, inhibitor kolinesteraze), levetiracetam i zonisamid (antiepileptici), propranolol (antagonist  $\beta$ -adrenergičnih receptora), klonidin (antagonist  $\alpha$ -adrenergičnih receptora), vitamin E i resveratrol (antioksidansi), vitamin B6 (piridoksin), melatonin, omega-3 masne kiseline, *Ginkgo biloba*, aminokiseline razgranatog lanca (valin, leucin, izoleucin) [105,107,115]. U literaturi se spominje i primjena botulinum toksina koja je ograničena na lokalizirane oblike TD-a s obilježjima distonije kao što su retrokolis ili blefarospazam [122]. Međutim, dokazi koji podupiru primjenu botulinum toksina ograničeni su na retrospektivne serije slučajeva ili prikaze slučajeva [123]. U težim slučajevima i kad su sve mogućnosti liječenja iscrpljene treba razmisliti o invazivnom liječenju poput kirurškog zahvata strijatuma i dubokoj stimulaciji mozga [114].

#### 4.5. NEUROLEPTIČKI MALIGNI SINDROM (NMS)

Neuroleptički maligni sindrom je rijetka, potencijalno smrtonosna komplikacija koja se može javiti u bilo kojem trenutku liječenja antipsihoticima. Ipak, kod većine bolesnika javlja se unutar prva dva tjedna primjene ili nakon povišenja doze antipsihotika. Također, češća je kod primjene kombinacije antipsihotika. Radi se o idiosinkratičnoj reakciji na lijek. Riječ je o akutnom poremećaju termoregulacije i neuromotorne kontrole koji nastaje kao posljedica masivne blokade dopaminskih receptora. Smatra se ekstremnim oblikom ekstrapiramidalnog sindroma u osoba posebno osjetljivih na blokadu dopaminskih receptora, a očituje se kroz mišićni rigiditet i povišenu tjelesnu temperaturu.

Neuroleptički maligni sindrom najčešće se povezuje s primjenom visokopotentnih antipsihotika prve generacije (dopaminski antagonisti) ili naglim ukidanjem dopaminskih agonista [3]. Unatoč činjenici da se pojava ovog sindroma češće povezuje s primjenom visokopotentnih antipsihotika prve generacije, zabilježeno je da NMS mogu uzrokovati i noviji, atipični antipsihotici kao i niz drugih lijekova koji utječu na središnju dopaminergičnu transmisiju poput antidepresiva (TCA, SSRI, MAOI), litija, metoklopramida, prometazina, tetrabenzina i mnogi drugi. U različitim studijama zabilježen je značajan broj prikaza slučajeva koji su razvili NMS primjenom atipičnih antipsihotika poput risperidona, kvetiapina, olanzapina, klopazina, aripiprazola i ziprasidona [3].

Prvi zabilježeni slučaj NMS-a pojavio se 1956. godine, nedugo nakon uvođenja klorpromazina [124]. Ubrzo su uslijedili i drugo prikazi slučajeva, a današnji naziv sindromu dali su francuski kliničari 1960. godine kad su izvijestili o štetnim učincima novouvedenog antipsihotika haloperidola [125].

Čimbenici rizika za razvoj NMS-a u literaturi su brojni. Kao glavni rizični čimbenici navode se uvođenje lijeka ili naglo povećanje doze antipsihotika kao i njihova potentnost te oblik lijeka. Primjena visokodoznih, visokopotentnih ili dugodjelujućih intramuskularnih (depo) oblika povećava rizik od razvoja NMS-a. Također, rizik povećava i istodobna primjena više antipsihotika ili istodobno uzimanje predisponirajućih lijekova poput litija. Iz epidemioloških studija i studija o prikazima slučajeva proizašli su i mnogi drugi

rizični čimbenici kao što su dehidracija, fizička iscrpljenost, izloženost toplini, hiponatrijemija, nedostatak željeza, pothranjenost, trauma, tireotoksikoza, alkohol, psihoaktivne tvari kao i prisutnost strukturalnog ili funkcionalnog poremećaja mozga (encefalitis, tumor, delirij, demencija) [126-128]. Zabilježena je veća pojavnost u mlađih muškaraca (muškarci do 40 godine), zbog čega su u većini studija muški spol i mlađa života dob istaknuti kao važan čimbenik rizika. Također, postoje studije koje su izvijestile i o pojavnosti NMS-a kod žena nakon poroda, kao i kao i studije koje sugeriraju da može postojati genetski čimbenik rizika za razvoj NMS-a [129,130].

Patofiziološki mehanizmi nastanka NMS-a složeni su i još uvijek nerazjašnjeni do kraja. Većina stručnjaka slaže se da izrazito i naglo smanjenje središnje dopaminergične aktivnosti pomaže objasniti kliničke značajke NMS-a kao što su ukočenost, hipertermija odnosno promijenjeni mentalni status. Međutim, antagonizam dopaminskih receptora ne objašnjava sve prisutne znakove i simptome NMS-a, kao ni pojavu sindroma uz antipsihotike manje antagonističke aktivnosti ili lijekove bez poznate antagonističke (antidopaminergične) aktivnosti [3].

Učestalost NMS-a smanjila se s početnih 3%, od kad je sindrom prvi put opisan, na trenutnih 0,01% do 0,02% [131]. Smanjena incidencija ovog sindroma može se zahvaliti činjenici da su kliničari postali svjesniji ove teške nuspojave kao i sve široj primjeni novijih antipsihotika. Prema zadnjim studijama smrtnost kod osoba koje razviju NMS procjenjuje se na 10% [132].

Svi antipsihotici mogu izazvati neuroleptički maligni sindrom, uključujući i klopazin koji ima najmanji potencijal izazivanja EPS-a i koji se općenito smatra najsigurnijim po pitanju ekstrapiramidalnih nuspojava. Kod pojave NMS-a, mnogi autori sugeriraju pokušaj liječenja klopazinom, ali osim o učinkovitosti treba voditi računa i o njegovoj podnošljivosti, odnosno pojavi neželjenih pojava poput agranulocitoze.

Iako se NMS javlja rijetko, ako se pojavi predstavlja po život opasno stanje. Takvo nepredvidivo i neuobičajeno neurološko stanje često zahtjeva iskustvo kliničara budući da su rana identifikacija i odgovarajuća potporna terapija ključni za pozitivan ishod liječenja.

### Klinička slika:

Tipična klinička slika neuroleptičkog malignog sindroma manifestira se kroz četiri osnovna simptoma: mišićni rigiditet, hipertermija, promijenjen mentalni status (promjena stanja svijesti) te autonomna disfunkcija (vegetativna nestabilnost). Znakovi nestabilnosti autonomnog živčanog sustava uključuju povišeni ili nestabilni krvni tlak, tahikardiju, tahipneju (ubrzano disanje), hiperpireksiju (temperatura iznad 40°C), dijaforezu (prekomjerno znojenje), sijaloreju (prekomjerno slinjenje), crvenilo ili bljedilo kože, urinarnu inkontinenciju i mnoge druge znakove. Iako je mišićni rigiditet najčešće opisani motorički znak, prijavljen je i veliki broj dodatnih ekstrapiramidalnih znakova poput tremora, bradikinezije ili akinezije i distoničkih pokreta. Mišićna ukočenost je generalizirana, simetrična i može se manifestirati od blagog povećanja tonusa do ekstremno generalizirane rigidnosti tijela kao što je opistotonus. Fokalno povećanje mišićnog tonusa može biti prisutno u obliku blefarospazma, okulogirna krize ili trizmusa. Također, kao posljedica povećanog mišićnog tonusa može se javiti nistagmus (nekontrolirano trzanje očiju), disfagija, dizartrijska ili mutizam (prestanak govora). Što se mentalnog statusa tiče, poremećaj svijesti može varirati od blage pospanosti i konfuzije do teškog delirija ili kome. Delirij je karakterističan simptom ovog stanja, a primijećena je i izrazita psihomotorna agitacija.

Kada se simptomi jednom pojave, napredovanje sindroma može biti vrlo brzo. Pacijenti obično razviju NMS unutar nekoliko sati do 72h od pojave prvih simptoma. Prvi simptomi često počinju mišićnim rigiditetom koji ne odgovara na terapiju antikolinergicima te progrediraju do povišene tjelesne temperature i promjene svijesti uz nestabilne vitalne znakove. Tjelesna temperatura je obično vrlo visoka, bez dnevnih variranja i nije praćena zimicama, a terapijski odgovor na primijenjene antipiretike je slab.

Laboratorijski nalazi pokazuju povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (CPK) i leukocita te jetrenih enzima i mioglobina. Serumska kreatin fosfokinaza je tipično povišena i upućuje na mišićno oštećenje, dok se leukocitoza i porast jetrenih enzima uočavaju nešto rjeđe. U slučaju težeg oštećenja mišića (rabdomiolize) dolazi do porasta serumskog mioglobina i mioglobinurije, što može uzrokovati akutno zatajenje bubrega.

Iako je klinička slika tipično okarakterizirana kroz četiri osnovna simptoma (mišićni rigiditet, hipertermija, poremećaj svijesti, autonomna nestabilnost), valja imati na umu da se NMS ponekad pojavljuje i s kliničkim slikama koje odstupaju od uobičajene te da može pokazivati atenuirane simptome ili samo dio simptoma. Takva blaža, nepotpuna klinička slika NMS-a zabilježena je kod pacijenata liječenih klopazinom, gdje se dijaforeza javlja češće, a rigiditet i tremor rjeđe [133].

Klinička slika NMS-a prilično je heterogena zbog čega je potrebno pomno praćenje psihijatrijskih bolesnika kao i individualni pristup.

#### Klinička procjena:

Klinička procjena neuroleptičkog malignog sindroma može biti otežana obzirom da se ovaj hitni psihijatrijski sindrom može pojaviti u bilo kojem trenutku liječenja antipsihoticima, odnosno ne mora nužno biti povezan s uvođenjem ili povišenjem doze lijeka. Dijagnozu NMS-a često komplicira veliki broj sindroma uzrokovanih lijekova, kao i brojna klinička stanja koja mogu imati neke motoričke i kognitivne značajke nalik NMS-u. Diferencijalnodijagnostički gledano, potrebno je isključiti stanja koja mogu prouzročiti kliničku sliku sličnu NMS-a kao što su infekcije SŽS-a, toksična encefalopatija, moždani udar, tumor mozga, sistemske infekcije, autoimuni poremećaji, endokrinološki poremećaji, maligna hipertermija, toplinski udar, epileptički status kao i intoksikaciju litijem, serotoniniski sindrom, antikolinergički delirij [3,134].

Kako bi se potvrdila dijagnoza NMS-a i isključila, gore navedena, moguća stanja, potrebna je opsežna dijagnostička obrada. Uz detaljan fizikalni pregled s neurološkim statusom, potrebno je napraviti i detaljnu laboratorijsku obradu koja uključuje kreatin fosfokinazu, jetrene enzime, elektrolite, ureu, kreatinin, hormone štitnjače, analizu urina, analizu mioglobina u urinu, ali i mnoge druge pretrage koje je moguće proširiti ovisno o potrebama i ovisno o mogućnostima odjela ili ustanove. Da bi se isključila sumnja na sistemske infekcije može se učiniti i urino- i hemokultura. U laboratorijskom nalazu kod NMS-a očekuju

se povišene vrijednosti kreatin fosfokinaza, kao i jetrenih transaminaza i aldolaze (enzim koji je klinički pokazatelj mišićnih bolesti), a kod nekih pacijenata prisutna je i leukocitoza.

Kao i kod prethodno opisanih sindroma, i kod NMS-a postoji skala za procjenu težine ovog stanja. Skala se sastoji od jednostavnih pitanja na koje je moguće odgovoriti uz ponuđeni odgovor *da/ne*.

#### Klinička intervencija:

Neuroleptički maligni sindrom ozbiljno je i opasno neurološko stanje koje zahtjeva hitno zbrinjavanje čak i ako postoji samo sumnja u dijagnozu. Odgađanje liječenja potencijalno može dovesti do ozbiljnog morbiditeta ili čak smrti. Obzirom na rijetku pojavnost ovog sindroma, teško je provesti sustavna klinička ispitivanja kojima bi se odredio pristup liječenju utemeljen na dokazima. Ipak, postoje neke opće učinkovite smjernice prikupljene iz izvještaja o prikazima slučajeva.

Liječenje NMS-a je individualno i temelji se na kliničkoj prezentaciji, a najvažniji korak je ukidanje kauzalnog lijeka, kao i nastavak dopaminskog agonista, ako se sindrom pojavio u uvjetima njegovog naglog ukidanja. Sljedeći ključni korak u liječenju NMS-a je potporna i simptomatska terapija. Potporne mjere uključuju obilnu hidraciju, snižavanje povišene temperature, postizanje ravnoteže elektrolita kao i zbrinjavanje mogućih kardiovaskularnih simptoma poput povišenog krvnog tlaka ili pulsa.

Osim ukidanja antipsihotika za kojeg se sumnja da je i doveo do NMS-a i provođenja potpornih mjera, u liječenju se koriste i određeni lijekovi koji su se empirijski pokazali korisnima. Najčešće se koriste bromokriptin (dopaminski agonist) i dantrolen (mišićni relaksans) koji inhibira oslobađanje kalcija iz sarkoplazmatskog retikuluma poprečno-prugastih mišića. Bromokriptin se koristi u dozi od 2,5 mg 2 do 3 puta dnevno do maksimalno 45mg dnevno. Dantrolen se može primijeniti i.v. počevši od početne doze 1-2,5mg/kg do maksimalno 10 mg/kg dnevno. Također, u lakšim slučajevima ili nakon poboljšanja simptoma uz i.v. primjenu, dantrolen se može koristiti i peroralno u dozi od 50-200 mg dnevno. Zbog rizika od hepatotoksičnosti, dantrolen se obično prekida kada simptomi počnu nestajati, dok se bromokriptin uobičajeno primjenjuje najmanje 10 dana kod NMS-a uzrokovanog oralnim antipsihoticima i 2 do 3 tjedna



kod NMS-a uzrokovanog depo oblicima [3]. Neki izvještaji o prikazima slučajeva i meta-analize sugeriraju da ovi lijekovi mogu skratiti vrijeme trajanja sindroma i eventualno smanjiti smrtnost kad se koriste pojedinačno ili u kombinaciji [135,136].

Od ostalih dopaminskih agonista mogu se koristiti levodopa/karbidopa te amantadin. Koriste se i benzodiazepini (najčešće lorazepam, ali i drugi dostupni benzodiazepini) koji mogu biti korisni u kontroli agitacije. U literaturi se spominje i upotreba karbamazepina i klonidina koji mogu ublažiti simptome i ubrzati oporavak u blažim slučajevima [3].

Kod slučajeva koji ne reagiraju na standardnu empirijsku farmakološku terapiju uz potporne mjere moguća je i upotreba elektrokonvulzivne terapije (EKT) koja se prema nekim studijama pokazala učinkovitom [137,138].

Važno je napomenuti da bolesnici koji razviju NMS imaju povećan rizik od razvoja niza komplikacija. Može doći do zatajenja bubrega i diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK) kao posljedica rabdomiolize, duboke venske tromboze i plućne embolije uzrokovane dehidracijom i imobilizacijom, aspiracijske pneumonije zbog otežanog gutanja u kombinaciji s promijenjenim stanjem svijesti, kardiopulmonalnog zatajenja, aritmije te srčanog udara [139-142]. Ovakva stanja zahtijevaju brzu intervenciju i intenzivnu njegu u jedincima intenzivne skrbi kako bi se vitalne funkcije i laboratorijski nalazi mogli redovito pratiti.

Kako bi se NMS spriječio preporučuje se upotreba najnižih učinkovitih doza antipsihotika. Također, kod ponovnog uvođenja antipsihotika, obzirom da je većini pacijenata potrebna kontinuirana terapija antipsihoticima, potrebna je pažljiva titracija i praćenje nakon oporavka od ovog sindroma. Iako se NMS smatra idiosinkratičnom reakcijom na lijek, odnosno pacijenti ne moraju ponovno doživjeti epizodu NMS-a ako se nastave liječiti dotadašnjim lijekom, smatra se razumnim takav lijek zamijeniti drugim antipsihotikom.

#### 4.6. SEROTONINSKI SINDROM (SS)

Serotoninski sindrom potencijalno je smrtonosna nuspojava lijekova koji povećavaju serotonergičnu neurotransmisiju u SŽS-u. Serotoninski sindrom može se pojaviti kod terapijskih doza serotonergičnih lijekova, ali najčešće se javlja nakon povećanja doze ili kao rezultat interakcije dva ili više lijekova s učinkom na serotoninski sustav. Lijekovi koji su najčešće povezani sa serotoninskim sindromom su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori monoaminoksidaze (MAOI) te inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI). Ovaj sindrom može biti izazvan lijekovima koji sprečavaju ponovni unos serotonina u neurone, inhibiraju njegov metabolizam, pojačavaju serotoninsku aktivnost ili izravno djeluju na serotoninske receptore. Tako, osim antidepresiva, ovaj sindrom može uzrokovati i istodobna primjena niza drugih lijekova ili kemijskih tvari poput litija, sumatriptana, buspirona, meperidena, tramadola, fentanila, metadona, karbamazepina, metoklopramida, linezolida, valproične kiseline, ondansetrona, selegilina, kao i psihokativnih droga poput kokaina, LSD-a, amfetamina, MDMA („Ecstasy“, 3,4-metilenedioksi-metamfetamina) [143]. Važno je imati na umu da i mnogi OTC preparati i dodaci prehrani poput gospine trave, L-triptofana (prekursor serotonina), S-adenozil metionina (sudjeluje u sintezi serotonina, dopamina i noradrenalina; bezreceptni „antidepresiv“) ili dekstrometorfana (antitusik u preparatima protiv prehlade) imaju određeni potencijal izazivanja serotoninskog sindroma. Iako se SS najčešće opisuje kao trijas simptoma - promjena mentalnog statusa, autonomna hiperaktivnost i neuromuskularna abnormalnost, serotoninski sindrom zapravo je spektar kliničkih simptoma koji variraju od benignih do smrtonosnih [4].

Serotoninski sindrom (ili serotoninska toksičnost) prvi put je opisan 1955. godine kod bolesnika s tuberkulozom koji je liječen kombinacijom meperidina (opioidni analgetik) i iproniazida (u kliničku praksu uveden kao antituberkulotik, kasnije klasificiran kao antidepresiv). Zaključeno je da je bolesnik preminuo od „fatalnog toksičnog encefalitisa“ [144,145]. Oates i Sjostrand 1960. godine prvi su prepoznali višak serotonina u SŽS-u kao klinički problem, opisavši slučaj bolesnika koji je razvio simptome serotoninskog sindroma uslijed primjene visokih doza triptofana dok je bio na terapiji inhibitorom monoaminooksidaze

(MAOI) [146]. Insel je opisao još dva slučaja serotoninskog sindroma kod pacijenata koji su istovremeno primali MAOI i triciklički antidepresiv [147]. Godine 1991. Sternbach je pregledom 38 psihijatrijskih slučajeva definirao kriterije serotoninskog sindroma [148].

Iako je još šezdesetih godina prošlog stoljeća prepoznato da se radi o serotoninskom sindromu, tek su tijekom devedesetih godina izvješća postajala sve češća, kako su znakovi i simptomi bili sve više prepoznati. Kako je s godinama sve više rasla upotreba serotonergičkih lijekova, naročito SSRI-a, skupine koja je najčešće bila povezana sa serotoninskim sindromom, tako je rastao i broj izvještaja o štetnim i neželjenim učincima ovih lijekova. Stvarna incidencija serotoninskog sindroma nije poznata. Broj stvarnih slučajeva vjerojatno je puno veći od prijavljenih. Smatra se da je razlog nepoznate incidencije nedovoljno dijagnosticiranje. Postoji niz razloga zašto se ovaj sindrom nedovoljno dijagnosticira; SSRI nisu jedina skupina lijekova koja pridonosi razvoju sindroma, simptomi mogu biti blagi i nespecifični i kao takvi zanemareni ili odbačeni te pripisani drugom uzroku, dijagnostički kriteriji variraju, a pojedini liječnici neće posumnjati u ovu dijagnozu [149]. Smatra se da liječnici nedovoljno prepoznaju i nedovoljno prijavljuju SS, a epidemiološka istraživanja na području Ujedinjenog Kraljevstva pokazala su da čak 85 % liječnika obiteljske medicine nisu bila upoznata s postojanjem tog sindroma [150].

Serotoninski sindrom može se pojaviti u svim dobnim skupinama, od novorođenčadi do starijih osoba [148,149]. Broj prijavljenih slučajeva serotoninskog sindroma u stalnom je porastu zbog sve veće upotrebe lijekova koji ga uzrokuju, kao i sve veće svjesnosti postojanja ovog sindroma [148,149]. Postotak odraslih koji uzimaju antidepresive u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) gotovo se udvostručio između 1999. i 2010. godine povećavši se sa 6% na 10,4% [151].

Serotonin (5-hidroksitriptamin ili 5-HT) je monoaminski neurotransmitter koji može djelovati centralno i periferno. Serotonin nastaje dekarboksilacijom i hidroksilacijom triptofana, esencijalne aminokiseline koju je potrebno unijeti hranom. Centralno se sintetizira u serotoninskim neuronima središnjeg živčanog sustava, a periferno u enterokromafinim stanicama gastrointestinalnog trakta. U stanicama se razgrađuje enzimom monoaminooksidaza, pri čemu izoenzim MAO-A ima važniju ulogu od izoenzima MAO-B. Razgradni

produkt je 5-hidroksiindolactena kiselina (5-HIAA) koja se izlučuje mokraćom. Većina serotonina (oko 90%) stvara se na periferiji, točnije u crijevima, dakle izvan SŽS-a, te čini glavnu komponentu „osovine mozak-crijeva“ [152]. Periferni serotonin stimulira vazokonstrikciju, kontrakciju maternice, bronhokonstrikciju, peristaltiku gastrointestinalnog sustava i agregaciju trombocita. Središnji serotonin uključen je u regulaciju raspoloženja (anksioznost i depresija), agresije, apetita, spavanja i sanjanja, termoregulacije, seksualnog uzbuđenja, migrene, mučnine i povraćanja, osjećaj boli [148]. Kao što je uvedno spomenuto, postoji 15 vrsta serotoninских receptora, odnosno 7 glavnih tipova (5-HT<sub>1</sub> do 5-HT<sub>7</sub>), s nekoliko različitih podtipova. Ne postoji samo jedan serotoninски receptor odgovoran za razvoj serotoninског sindroma, ali smatra se da nastaje zbog pretjerane aktivacije serotoninских 5-HT<sub>1A</sub> i 5-HT<sub>2A</sub> receptora, pri čemu se 5-HT<sub>2A</sub> receptor povezuje s težom kliničkom slikom [4,149].

#### Klinička slika:

Serotoninски sindrom obično se opisuje kao trijas simptoma - promjena mentalnog statusa, autonomna hiperaktivnost i neuromuskularna abnormalnost. Ovi simptomi ne moraju nužno biti prisutni zajedno, a težina može varirati od blagih simptoma do opasnih po život. Promjena stanja svijesti prisutna je u oko 40% bolesnika, a varira od anksioznosti, nemira koji progredira u agitaciju, hiperaktivnosti, konfuzije i dezorijentiranosti do halucinacija, delirija i kome. Oko 50% bolesnika ima znakove neuromuskularne hiperaktivnosti koji se očituje kao hipertonus miškulature, rigiditet (naročito donjih udova), hiperrefleksija, mioklonus. Također, kao i kod promjene mentalnog stanja, autonomna nestabilnost javlja se u 40% bolesnika, a manifestira se kao proljev, dijaforeza, crvenilo, povišena tjelesna temperatura, midrijaza, hipo- ili hipertenzija, tahikardija, tahipneja [149].

Klinička slika SS može se prezentirati kao blaga, umjerena ili teška. U blagoj kliničkoj slici prevladavajuća obilježja su blaga hipertenzija i tahikardija, midrijaza, dijaforeza, tresavica, tremor, mioklonus, hiperrefleksija. Bolesnici s blagim oblikom sindroma obično su afebrilni. Bolesnici s umjerenom kliničkom slikom obično imaju ranije navedene simptome uz hipertermiju (40°C), jako čujnu crijevnu peristaltiku, okularni klonus, blagu agitaciju, pojačanu budnost i poremećaj govora. U teškoj kliničkoj slici bolesnici

imaju sve ranije navedene simptome uz hipertermiju veću od 41,1°C, dramatične promjene u pulsu i krvnom tlaku, delirij i mišićni rigiditet. Krvni tlak može varirati od hipertenzije do hipotenzije, javlja se tahikardija i tahipneja. Teški slučajevi mogu rezultirati komplikacijama. U nekih bolesnika može doći do metaboličke acidoze, respiratornog zatajenja ili epileptičnih napadaja (generalizirani tonično-klonični napadaji). Uslijed muskularne hiperaktivnosti (povišen rigiditet i tonus mišića) razvija se hipertermija koja može rezultirati rabdomiolizom (uz povišene vrijednosti kreatinin kinaza i transaminaza). Kao posljedica rabdomiolize, može doći do akutnog zatajenja bubrega (uslijed mioglobinurije) i diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK). U najtežim slučajevima, uz DIK dolazi do višestrukog zatajenja organa. Neliječeni sindrom može progredirati do kome i smrtnog ishoda [4,149].

Klinička slika, odnosno pojava simptoma, obično se razvija brzo, često u roku od nekoliko sati nakon povećanja doze lijeka koji djeluje na serotoninski sustav ili dodavanja drugog lijeka sličnog djelovanja. Kod blažih do umjerenih slučajeva, simptomi se povlače unutar 24 do 72h nakon ukidanja serotonergičkog lijeka ili lijekova [153].

Klinička slika, kao i kod NMS-a, prilično je heterogena, varira od blažih i kratkotrajnih oblika do potencijalno životno ugrožavajućeg stanja koja zahtijevaju hitno medicinsko zbrinjavanje.

#### Klinička procjena:

Klinička procjena serotoninskog sindroma može biti otežana zbog širokog raspona simptoma kao i njihova različita intenziteta koji variraju od atenuiranih i blagih do ozbiljnih i po život opasnih. SS može nalikovati na mnoge toksične sindrome i stanja koja je potrebno uzeti u obzir prilikom procjene bolesnika. Ipak, određene značajke poput vremenske povezanosti razvoja simptoma s promjenama u terapijskom režimu (povećanje doze, dodavanje drugog lijeka), vrsta izloženom psihofarmaku (npr. SSRI nasuprot antipsihotiku) kao i istaknuti simptomi diferenciraju preklapajuće kliničke slike. Diferencijalna dijagnoza je opširna, a obuhvaća niz stanja koja je potrebno isključiti. Diferencijalna dijagnoza uključuje neuroleptički maligni sindrom, malignu hipertermiju, antikolinergični sindrom (ili antikolinergična toksičnost,

intoksikacija antikolinergicima), simpatomimetičku toksičnost (intoksikaciju simpatomimetičkim agensima - amfetaminima, MDMA-om, kokainom), infekcije SŽS-a (meningitis, encefalitis), sistemske infekcije, toplinski udar, moždani udar, tumore, autoimune poremećaje i endokrinološke poremećaje poput tireoidne oluje. Osim navedenih stanja simptomi ustezanja koji se javljaju tijekom odvikavanja od alkohola, opijata, sedativa i anksiolitika (benzodiazepina) mogu nalikovati serotoninskom sindromu [4,154].

Maligna hipertermija je rijetko, životno ugrožavajuće stanje koje se može javiti osoba osjetljivih na halogene anestetike koji se koriste u općoj anesteziji, a manifestira se mišićnim rigiditetom, izrazito visokom temperaturom, tahikardijom, tahipnejom i acidozom [155]. Antikolinergična toksičnost manifestira se hipertermijom, agitacijom, promijenjenim mentalnom statusom (konfuzija, dezorijentiranost, halucinacija do kome), midrijazom, toplom i suhom kožom sklonoj crvenilu, suhim sluznicama (suha usta, nos, grlo itd. zbog smanjene produkcije mukoznog sekreta), retencijom urina, tahikardijom, tahipnejom. Za razliku od SS bolesnici ne razvijaju neuromuskularne poremećaje, odnosno mišićni tonus i refleksi su normalni [4,156].

Simptomi SS i tireoidne oluje, također, se mogu preklapati. U većini slučajeva ova dva stanja mogu se lako razlikovati jer pacijenti s tireoidnom olujom obično imaju poznatu povijest bolesti štitnjače otprije, a u rijetkim okolnostima kad je teško razlikovati ova dva stanja (npr. pacijent s anamnezom bolesti štitnjače koji uzima serotonergičke lijekove), dobivanje nalaza štitnjače može biti od velike koristi u diferenciranju ova dva stanja.

U kliničkoj praksi najteže je razlikovati SS od NMS-a jer su im kliničke slike preklapajuće. U oba stanja prisutna je hipertermija, promijenjen mentalni status i promjena u tonusu mišića. Međutim, SS karakterizira neuromuskularna hiperaktivnost (tremor, hiperrefleksija, mioklonus), a NMS neuromuskularna hipoaktivnost (rigiditet, hiporefleksija). Također, u oba stanja kod teških slučajeva vidaju se leukocitoza, povišena kreatin fosfokinaza, povišene jetrene transaminaze, metabolička acidoza i mnogi drugi slični znakovi i simptomi. Razlika između ova dva sindroma je i u vremenskom periodu potrebnom za početak simptoma, kao i vremenskom periodu potrebnom za njihovo razrješenje. Naime, klinička slika NMS-a

razvija se u razdoblju do 3 dana, dok se SS razvija unutar 24 sata. Osim toga, za razrješenje NMS-a potrebno je u prosjeku 9 dana, naspram manje od 24h koja su potrebna za razrješenje SS-a [4,157]. Također, za diferenciranje SS i NMS-a vrlo je važno povezati nastale simptome s određenim psihofarmakom (antipsihotik nasuprot antidepresivu).

Dijagnoza se postavlja na temelju fizikalnog i neurološkog pregleda bolesnika zajedno s poviješću upotrebe lijeka koji utječe na serotoninski sustav. Važno je naglasiti da mnogi agensi, ne samo lijekovi koji se izdaju na recept, mogu izazvati SS. U obzir treba uzeti i OTC lijekove, odnosno lijekove koji su dostupni bez recepta (dekstrometorfan), i dodatke prehrani (triptofan, S-adenozil metionin, gospina trava, ginseng), kao i korištenje nedozvoljenih supstancija. Također, treba razmotriti nedavne promjene u doziranju lijekova i dodavanje novih lijekova u postojeću terapiju. Za ispravnu dijagnozu od najveće važnosti su početak i opis simptoma, te prisutnost komorbiditeta. Određene bolesti, poput depresije ili kronične boli mogu usmjeriti liječnika na upotrebu lijekova koji mogu izazvati SS. Također, povećana incidencija SS uočena je kod bolesnika s terminalnom (end-stage) bubrežnom bolešću koji su na hemodijalizi i terapiji SSRI-ima što sugerira da je povećana toksičnost serotonina povezana sa smanjenjem bubrežne funkcije [158].

#### Klinička intervencija:

Kad se postavi dijagnoza SS ili se samo posumnja u nju, ključno je prekinuti s primjenom serotonergičkog lijeka i započeti potpurnu i simptomatsku terapiju. Ako se SS na vrijeme prepozna i počne agresivno liječiti, bolesnik bi se trebao u potpunosti oporaviti. Uz liječenje, SS se obično povlači unutar 24 sata. Međutim, treba imati u vidu da lijekovi koji imaju dugo poluvrijeme eliminacije ili aktivne metabolite mogu utjecati na produljenje kliničke slike i do nekoliko tjedana (npr. fluoksetin). Kod ozbiljnih oblika SS-a potrebno je pratiti stanje i vitalne funkcije te snižavati tjelesnu temperaturu uz parenteralnu hidraciju.

Liječenje SS uključuje neke osnovne principe i smjernice; kao što je već spomenuto, prestanak uzimanja serotonergičkih lijekova, potpurna terapija usmjerena na stabilizaciju vitalnih znakova, sedacija benzodiazepinima, po potrebi primjena antagonista serotoninskih receptora. Općenito, u blagim

slučajevima dovoljno je prekinuti uzimanje serotonergičkog lijeka, primijeniti potporno liječenje i sedaciju benzodiazepinima. Umjereni slučajevi zahtijevaju agresivnije liječenje autonomne nestabilnosti (hipertermije, tahikardije, mišićnog rigiditeta). Teški, životno ugrožavajući slučajevi zahtijevaju rigorozno potporno liječenje koje, uz sedaciju, uključuje i paralizu, intubaciju/ventilaciju u jedinicama intenzivnog liječenja [4,149].

Sedacija benzodiazepinima koristi se za kontrolu agitacije, ali i za korekciju blago povišenog krvnog tlaka i pulsa. Od svih benzodiazepina najviše je proučavan diazepam i pokazalo se da ublažava hiperadrenergičke simptome SS-a [149,159]. Diazepam smanjuje hipertoničnost i neurološku ekscitabilnost. Također, regulira blažu hipertenziju i tahikardiju, a može pomoći i u regulaciji povišene tjelesne temperature. U slučaju teže hipertenzije i tahikardije može se primijeniti kratkodjelujući beta blokator esmolol ili periferni vazodilatator nitroprusid, dok se primjena propranolola, dugodjelujućeg beta blokatora treba izbjegavati jer može uzrokovati hipotenziju i maskirati tahikardiju. Maskiranje tahikardije je nepoželjno jer se tahikardija može koristiti za praćenje odgovora na liječenje i poboljšanje stanja bolesnika [149]. Također, iako je propranolol slabi antagonist 5-HT<sub>1A</sub> receptora, studije na životinjama nisu pokazale njegovu učinkovitost u liječenju SS [160].

Kod izrazito agitiranih bolesnika kod kojih je potrebno obuzdavanje, poželjnije je obuzdavanje lijekovima u odnosu na fizičko obuzdavanje jer ono može pridonijeti pogoršanju simptoma (pogoršanje mišićne kontrakcije i hipertermije), kao i razvoju laktične acidoze [149]. Ako pacijent ostane agitiran i nakon primjene benzodiazepina, mogu se primijeniti antagonisti serotoninskih 5-HT<sub>2A</sub> receptora, ciproheptadin i klorpromazin. Ciproheptadin, serotoninski i histaminski antagonist (antihistaminik prve generacije) daje se u početnoj dozi od 12 mg, uz dodavanje 2mg svaka 2h za vrijeme trajanje simptoma. Nakon stabilizacije bolesnika koristi se doza održavanja od 8mg svakih 6h [161]. Prema istraživanjima, ciproheptadin ne skraćuje duljinu trajanja serotoninskog sindroma [162,163]. Osim ciproheptadina, moguća je primjena i klorpromazina, antipsihotika s antagonističkim učinkom na serotoninski sustav (dopaminski i serotoninski



antagonist). Studije na životinjama pokazale su da ciproheptadin i klorpromazin, antagonisti 5-HT<sub>2A</sub>, u visokim dozama preveniraju hipertermiju i smrtni ishod u serotoninskom sindromu [164].

Liječenje hipertemije zasniva se na minimiziranju mišićne aktivnosti i mjerama hlađenja. Antipiretici nisu indicirani u serotoninskom sindromu jer povišena temperatura nije uzrokovana promjenama u hipotalamusu nego je rezultat pojačane mišićne aktivnosti [149]. Bolesnici s temperaturom iznad 41,1°C zahtijevaju trenutnu sedaciju, induciranu mišićnu paralizu i intubaciju. Za mišićnu paralizu, odnosno relaksaciju poprečno prugastih mišića koristi se nedepolarizirajući lijek vekuronij, dok bi upotrebu sukcinilkolina trebalo izbjegavati zbog rizika od hiperkalijemije i pogoršanja rabdomiolize [4].

Dantrolen, lijek koji se koristi za liječenje NMS-a nije se pokazao učinkovitim u liječenju serotoninskog sindroma na životinjskim modelima, kao ni bromokriptin, lijek koji se također koristi za liječenje NMS-a, koji može pogoršati serotoninski sindrom povećavajući razinu serotonina [4]. Zato je iznimno važno prepoznati o kojem je hitnom psihijatrijskom sindromu riječ obzirom da je liječenje ova dva sindroma u nekim dijelovima potpuno oprečno.

## 5. ZAKLJUČAK

Porastom broja korištenih psihofarmaka u posljednjih nekoliko desetaka godina, povećan je rizik razvoja neželjenih pojava. Nuspojave psihofarmaka predstavljaju hitne psihijatrijske sindrome, a prezentiraju se u obliku poremećaja pokreta. Poremećaji pokreta osim što narušavaju kvalitetu života oboljelog i mogu rezultirati prekidanjem terapije te relapsom osnovne bolesti, mogu biti i potencijalno životno ugrožavajući. Literatura sugerira kako su poremećaji pokreta uzrokovani lijekovima često nedovoljno prepoznati, a pregledni prikaz ovih poremećaja doprinio bi lakšem prepoznavanju i identificiranju, kao i boljem liječenju te upravljanju pacijenata s ovim stanjem. Prilikom liječenja potrebno je educirati bolesnike i članove obitelji o mogućim nuspojavama koje primijenjeni lijek može uzrokovati.

Pravovremenim prepoznavanjem ovih poremećaja i sindroma moguće je sprečavanje daljnjih komplikacija ili rana intervencija u slučaju komplikacija. Magistri farmacije kao najdostupniji zdravstveni djelatnici koji posjeduju specifična znanja vezana uz lijekove, poznajući željene i neželjene učinke lijekova, mogu identificirati terapijske probleme, pratiti adherenciju pacijenta, prepoznati eventualne nuspojave i pogoršanje bolesti te na vrijeme uputiti pacijenta liječniku. Osim toga, magistri farmacije imaju najbolji uvid u korištenu terapiju, uključujući i lijekove koji su dostupni bez liječničkog recepta koji također mogu doprinijeti razvoju hitnog psihijatrijskog sindroma. Psihijatrijski bolesnici zahtijevaju kontinuirano i koordinirano praćenje na više razina uključujući liječnike specijaliste psihijatre, liječnike obiteljske medicine, kao magistre farmacije. Uključivanjem magistra farmacije u proces skrbi mogli bi se postići bolji ishodi liječenja te izbjeći potencijalne ozbiljne i hitne nuspojave psihofarmaka.

Objedinjujući do sada poznate činjenice i iskustva vezana uz hitne psihijatrijske sindrome, ovaj rad trebao bi ponuditi smjernice za brže prepoznavanje nuspojava izazvanih psihofarmacima te pridonijeti unaprijeđenu postupaka liječenja hitnih psihijatrijskih sindroma, a u konačnici i pridonijeti smanjenju razvoja komplikacija.

## 6. LITERATURA

1. Blair DT, Dauner A. Extrapyramidal symptoms are serious side-effects of antipsychotic and other drugs. *Nurse Pract* 1992;17(11):56,62-64,67.
2. Ryan S, D'Souza, Hooten WM. Extrapyramidal Symptoms. StatPearls Publishing 2020.
3. Berman BD. Neuroleptic Malignant Syndrome: a review for neurohospitalists. *The Neurohospitalist* 2011;1(1):41-47.
4. Volpi-Abadie J, Kaye AM, Kaye AD. Serotonin Syndrome. *Ochsner J* 2013;13(4):533-540.
5. Ramachandriah CT, Subramaniam N, Tancer M. The story of antipsychotics: Past and present. *Indian J Psychiatry* 2009;51(4):324-326.
6. Ban TA. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007;3(4):495-500.
7. Haddad P, Kirk R, Green R. Chlorpromazine, the first antipsychotic medication: history, controversy and legacy. *British Association for Psychopharmacology* 2016.
8. Nucifora FC, Mihaljevic M, Lee BJ, Sawa A. Clozapine as a Model for Antipsychotic Development. *Neurotherapeutics* 2017;14(3):750-761.
9. Lieberman JA. History of the Use of Antidepressants in Primary Care. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2003;5(7):6-10.
10. Crane GE. The psychiatric side-effects of iproniazid. *Am J Psychiatry*. 1956;112:494-501.
11. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj. *Udruga poslodavaca u zdravstvu Hrvatske*, 2020; 446-452.
12. Chokhawala K, Stevens L. Antipsychotic Medications. StatPearls 2020.
13. Ivančan V, Makar-Aušperger K, Bilušić M, Lovrenčić-Huzjan A, Herceg M. Živčani sustav. U: Francetić I. i sur. *Farmakoterapijski priručnik*. Medicinska naklada, 2015; str.597-706.

14. Branford D. Shizofrenija. U: Walker R, Edwards C. Klinička farmacija i terapija. Školska knjiga, 2004; str.425.
15. Gerlach J. New Antipsychotics: Classification, Efficacy, and Adverse Effects. Schizophrenia bulletin. 1991;17(2):289-309.
16. Mauri MC, Paletta S, Maffini M i sur. Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: an update. EXCLI J 2014;13:1163-1191.
17. Uzun S, Kozumplik O, Mimica N, Folnegović-Šmalc V. Nuspojave psihofarmaka u starijoj populaciji. Nuspojave psihofarmaka. Medicinska naklada, 2005;51-52.
18. Olumuyiwa JF. Neuropharmacological Classification of Antidepressant Agents Based on their Mechanisms of Action. Archives of Medicine and Health Sciences 2018;6(1);81-94.
19. Pratt JP. Afektivni poremećaji. U: Walker R, Edwards C. Klinička farmacija i terapija. Školska knjiga 2004; str. 409-424.
20. Sažetak opisa svojstava lijeka Aktivin H. *Dostupno na:* <https://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/Aktivin-H-kapsule-SPC.pdf> *Pristupljeno 13.ožujka 2021.*
21. Uzun S, Kozumplik O, Mimica N, Folnegović-Šmalc V. Opis nuspojava psihofarmaka prema pojedinim skupinama lijekova. Nuspojave psihofarmaka. Medicinska naklada, 2005;19-50.
22. Sažetak opisa svojstava lijeka Leponex. *Dostupno na:* [https://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP-I-530-09-14-02-262-12986.pdf](https://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-14-02-262-12986.pdf) *Pristupljeno 10.ožujka 2021.*
23. Rifkin A. Extrapiramidal side effects: a historical perspective. J Clin Psychiatry 1987;48:3-6
24. Farah A. Atypicality of atypical antipsychotics. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2005;7(6):268-274.
25. Hansen TE, Casey DE, Hoffman WF. Neuroleptic intolerance. Schizophr Bull 1997;23:567-582.

26. Divac N, Prostran M, Jakovcevski I, Cerovac N. Second-Generation Antipsychotics and Extrapyramidal Adverse Effects. *Biomed Res Int* 2014.
27. Janno S, Holi M, Tuisku K, Wahlbeck K. Prevalence of neuroleptic-induced movement disorders in chronic schizophrenia inpatients. *Am J Psychiatry* 2004;161(1):160-163.
28. Hedenmalm K, Güzey C, Dahl ML, Yue QY, Spigset O. Risk factors for extrapyramidal symptoms during treatment with selective serotonin reuptake inhibitors, including cytochrome P-450 enzyme, and serotonin and dopamine transporter and receptor polymorphisms. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(2):192-197.
29. Jeste DV. Tardive dyskinesia rates with atypical antipsychotics in older adults. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(9):21-24.
30. Salem H, Nagpal C, Pigott T, Teixeira AL. Revisiting Antipsychotic-induced Akathisia: Current Issues and Prospective Challenges. *Curr Neuropharmacol* 2017;15(5):789-798.
31. Kondo T, Otani K, Tokinaga N, Ishida M, Yasui N, Kaneko S. Characteristics and risk factors of acute dystonia in schizophrenic patients treated with nemonapride, a selective dopamine antagonist. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19(1):45-50.
32. Kapur S, Zipursky RB, Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156:286-293.
33. Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:538-544.
34. Pani L, Pira L, Marchese G. Antipsychotic efficacy: relationship to optimal D(2)-receptor occupancy. *Eur Psychiatry* 2007;(22):267-275.

35. Kapur S, Remington G, Jones C, Wilson A, DaSilva J, Houle S, et al. High levels of dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment: a PET study. *Am J Psychiatry* 1996;(153):948-950.
36. Nordstrom AL, Farde L, Wiesel FA, Forslund K, Pauli S, Halldin C, et al. Central D<sub>2</sub>-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET study of schizophrenic patients. *Biol Psychiatr* 1993;(33):227-235.
37. Horacek J, Bubenikova-Valesova V, Kopecek M, Palenicek T, Dockery C, Mohr P, et al. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs* 2006;20:389-409.
38. Nord M, Farde L. Antipsychotic occupancy of dopamine receptors in schizophrenia. *CNS Neurosci Ther* 2011;17(2):97-103.
39. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Shammi CS, Remington G, Seeman P. A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy. *Archives of General Psychiatry* 2000;57(6):553-559.
40. Remington G, Kapur S. D<sub>2</sub> and 5-HT<sub>2</sub> receptor effects of antipsychotics: bridging basic and clinical findings using PET. *Journal of Clinical Psychiatry* 1999;60(10):15-19.
41. Kasper S, Tauscher J, Küfferle B, Barnas C, Pezawas L, Quiner S. Dopamine- and serotonin-receptors in schizophrenia: results of imaging-studies and implications for pharmacotherapy in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 1999;249(4):83-89.
42. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D<sub>2</sub> receptor explain the action of atypical antipsychotics?: a new hypothesis. *American Journal of Psychiatry* 2001;158(3):360-369.
43. Lieberman J, Kane J, Johns C. Clozapine: clinical evidence of novel effects. *Clin Neuropharmacol* 1986;9:140-1.

44. Jeste DV, Wyatt RJ. Therapeutic strategies against tardive dyskinesia: two decades of experience. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39(7):803-16.
45. Tarsy D, Baldessarini RJ, Tarazi FI. Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function. *CNS Drugs* 2002;16(1):23-45.
46. Bakker PR, de Groot IW, van Os J, van Harten PN. Long-stay psychiatric patients: a prospective study revealing persistent antipsychotic-induced movement disorder. *PLOS ONE* 2011.
47. Van Harten PN, Matroos GE, Hoek HW, Kahn RS. The prevalence of tardive dystonia, tardive dyskinesia, parkinsonism and akathisia: the Curaçao Extrapyramidal Syndromes Study: I. *Schizophr Res* 1996;19:195-203.
48. Fleischhacker WW, Meise U, Günther V, Kurz M. Compliance with antipsychotic drug treatment: influence of side effects. *Acta Psychiatr Scand* 1994;382:11-15.
49. Ballesteros J, González-Pinto A, Bulbena A. Tardive dyskinesia associated with higher mortality in psychiatric patients: results of a meta-analysis of seven independent studies. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:188-194.
50. Poznić Ješić M, Ješić A, Babović Filipović J, Živanović O. Extrapyramidal syndromes caused by antipsychotics. *Med Pregl* 2012;65:(11-12):521-526.
51. MKB-10 klasifikacija bolesti. *Dostupno na:* <https://mediately.co/hr/icd/G00-G99/set/G20-G26/cls/G25/ostali-ekstrapiramidalni-poremećaji-i-poremećaji-kretnji> *Pristupljeno 15.travnja 2021.*
52. Forcen FE. Akathisia: Is restlessness a primary condition or an adverse drug effect? Keep a discerning eye out for this adverse effect of antipsychotics and other drugs. *Current Psychiatry* 2015;14(1):14-18.

53. Kane JM, Fleischhacker WW, Hansen L, Perlis R, Pikalov A, Assunção-Talbott S. Akathisia: An updated review focusing on second-generation antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2009;70(5):627-643.
54. Sachdev P, Loneragan C. The present status of akathisia. *J Nerv Ment Dis* 1991;179(7):381-389.
55. Riesselman A, El-Mallakh, RS. Akathisia with azithromycin. *Ann Pharmacother* 2015;49(5):609.
56. Dag E, Gokce B, Buturak SV, Tiryaki D, Erdemoglu AK. Pregabalin-induced akathisia. *Ann Pharmacother* 2013;47(4):592-593.
57. Shirzadi AA, Ghaemi SN. Side effects of atypical antipsychotics: extrapyramidal symptoms and the metabolic syndrome. *Harv Rev Psychiatry* 2006;14(3):152-164.
58. Dressler D, Benecke R. Diagnosis and management of acute movement disorders. *J Neurol* 2005;252(11):1299-1306.
59. HM Cheng, JH Park, and D Hernstadt. Akathisia: a life-threatening side effect of a common medication. *Case Reports* 2013.
60. Sachdev P. The development of the concept of akathisia: A historical overview. *Schizophrenia Research* 1995;16(1):33-45.
61. Miller CH, Fleischhacker WW. Managing antipsychotic-induced acute and chronic akathisia. *Drug Saf* 2000;22(1):73-81.
62. Patel J, Marwaha R. Akathisia. StatPearls Publishing 2020.
63. Inada T. Drug-Induced Akathisia. *Brain Nerve* 2017;69(12):1417-1424.
64. Salem H, Nagpal C, Pigott T, Teixeira AL. Revisiting Antipsychotic-induced Akathisia: Current Issues and Prospective Challenges. *Curr Neuropharmacol* 2017;15(5):789-798.
65. Kern D, Lang A . Acute akathisia. U: J. Friedman, Ed. *Medication-Induced Movement Disorders*. Cambridge University Press, Cambridge, 2015.



66. Koliscak LP, Makela EH. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced akathisia. *Journal of the American Pharmacists Association* 2009;49(2):28-38.
67. Poyurovsky M, Weizman A. Very Low-Dose Mirtazapine (7.5 mg) in Treatment of Acute Antipsychotic-Associated Akathisia. *Journal of clinical psychopharmacology* 2018.
68. Poyurovsky M. Acute antipsychotic-induced akathisia revisited. *Br J Psychiatry* 2010;196(2):89-91.
69. Lewis K, O'Day CS. *Dystonic Reactions*. Treasure Island StatPearls Publishing 2021.
70. Arnt J, Skarsfeldt M. Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. *Neuropsychopharmacology* 1998;18:63-101.
71. Mason MN, Johnson CE, Piasecki M. Ziprasidone-induced acute dystonia. *Am J Psychiatry* 2005;162(3):625-626.
72. Henderson JB, Labbate L, Worley M. A case of acute dystonia after single dose of aripiprazole in a man with cocaine dependence. *Am J Addict* 2007;16(3):244.
73. Ustohal L, Prikryl R, Hublova V i sur. Severe acute dystonia/akathisia after paliperidone palmitate application – a case study. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2014;17(2):341-342.
74. Kondo T, Otani K, Tokinaga N i sur. Characteristics and risk factors of acute dystonia in schizophrenic patients treated with nemonapride, a selective dopamine antagonist. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:45-50.
75. Yasui-Furukori N, Kondo T, Ishida M i sur. The characteristics of side-effects of bromperidol in schizophrenic patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002;56:103-106.
76. Miura S. Clinical evaluation of blonanserin for schizophrenia – A randomized controlled study comparing blonanserin with risperidone. *Jpn J Clin Psychopharmacol* 2008;11:297-314.

77. Tarsy D. Movement disorders with neuroleptic drug treatment. *Psychiatr North Am* 1984;7:435-471.
78. Inada T, Sasada K. Comparison of the efficacy of psychotropic drugs at a glance: Evidence of side effects and adverse events. *Jiho Inc* 2004;16-17.
79. Miller LG, Jankovic J. Neurogenic approach to drug induced movement disorders: a study of 125 patients. *South Med J* 1990;8:525-532.
80. Kamishima K, Ishigooka J, Komada Y. Long term treatment with risperidone long-acting injectable in patients with schizophrenia. *Jpn J Psychiatr Treat* 2009;12:1223-1244.
81. Kamishima K, Ishigooka J, Komada Y: Comparison study between risperidone long-acting injectable and risperidone tablets in patients with schizophrenia. *Jpn J Psychiatr Treat* 2009;12:1199-1222.
82. Van Harten PN, Hoek HW, Kahn RS. Acute dystonia induced by drug treatment. *BMJ*1999;319(7210): 623-626.
83. Sykes DA, Moore H, Stott L, Holliday N i sur. Extrapyramidal side effects of antipsychotics are linked to their association kinetics at dopamine D<sub>2</sub> receptors. *Nat Commun* 2017;02;8(1):763.
84. Mathews M, Gratz S, Adetunji B, George V, Mathews M, Basil B. Antipsychotic-Induced Movement Disorders. *Psychiatry* 2005;2(3):36-41.
85. Sažetak opisa svojstava lijeka Akineton. *Dostupno na*  
[https://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/Akineton-SPC\\_1.pdf](https://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/Akineton-SPC_1.pdf) *Pristupljeno 25. listopada 2021.*
86. Horiguchi J, Inami Y. Effect of clonazepam on neuroleptic-induced oculogyric crisis. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80:521-523.
87. Casey DE. Neuroleptic-induced acute dystonia. U: Lang AE, Weiner WJ, ur. *Drug-induced movement disorders. Futura*, 1992;21-40.

88. Casey DE. Neuroleptic-induced acute dystonia. *American Psychiatric Association* 1994;545-559.
89. López-Sendón JL, Mena MA, Yébenes JG. Drug-induced parkinsonism in the elderly: incidence, management and prevention. *Drugs Aging* 2012;29:105-118.
90. Mathews M, Gratz S, Adetunji B, George V, Mathews M, Basil B. Antipsychotic-Induced Movement Disorders. *Psychiatry* 2005;2(3):36-41.
91. Savica R, Grossardt BR, Bower JH i sur. Incidence and time trends of drug-induced parkinsonism: A 30-year population-based study. *Mov Disord* 2017;32(2):227-234.
92. Thanvi B, Treadwell S. Drug induced parkinsonism: a common cause of parkinsonism in older people. *Postgrad Med J* 2009;85(1004):322-326.
93. Shin HW, Chung SJ. Drug-induced parkinsonism. *J Clin Neurol* 2012;8(1):15-21.
94. Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology* 1999;52:1214-1220.
95. Esper CD, Factor SA. Failure of recognition of drug-induced parkinsonism in the elderly. *Mov Disord* 2008;23:401-404.
96. Iqbal M, Rahman A, Husain Z. Clozapine: a clinical review of adverse effects and management. *Ann Clin Psychiatry* 2003;15(1):33-48.
97. Session DR, Pearlstone MM, Jewelewicz R, Kelly AC. Estrogens and Parkinson's disease. *Med Hypotheses* 1994;42(4):280-282.
98. Bedard P, Langelier P, Villeneuve A. Oestrogens and extrapyramidal system. *Lancet* 1977;2:1367-1368.
99. Sulthana B, Ovalath S. Drug Induced Parkinsonism: An Overview. *Journal of Neurology and neurosurgery* 2017;3;4.

100. Bondon-Guitton E, Perez-Lloret S, Bagheri H i sur. Drug induced parkinsonism: a review of 17 years' experience in a regional pharmacovigilance center in France. *MovDisord* 2011;26(12):2226-2231.
101. Sethi KD, Patel B, Meador KJ. Metoclopramide-induced parkinsonism. *South Med J* 1989;82(12):1581-1582.
102. Mathew T, Nadimpally US, Prabhu AD, Nadig R. Drug-induced Parkinsonism on the rise: Beware of levosulpiride and its combinations with proton pump inhibitors. *Neurol India* 2017;65(1):173-174.
103. Hassin-Baer S, Sirota P, Korczyn AD i sur. Clinical characteristics of neuroleptic-induced parkinsonism. *J Neural Transm* 2001;108:1299-1308.
104. Arblaster LA, Lakie M, Mutch WJ, Semple M. A study of the early signs of drug induced parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:301-303.
105. Uzun S, Kozumplik O, Mimica N, Folnegović-Šmalc V. Terapijske mogućnosti u liječenju ekstrapiramidnih nuspojava psihofarmaka. *Nuspojave psihofarmaka. Medicinska naklada*, 2005;55-56.
106. Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry* 2004;161(3):414-425.
107. Cornett EM, Novitch M, Kaye AD, Kata V, Kaye AM. Medication-Induced Tardive Dyskinesia: A Review and Update. *Ochsner J* 2017;17(2):162-174.
108. Kane JM, Smith JM. Tardive dyskinesia: prevalence and risk factors, 1959 to 1979. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:473-481.
109. Correll CU, Schenk EM. Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry* 2008;21:151-156.

110. Ertugrul A, Demir B. Clozapine-induced tardive dyskinesia: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29(4):633-635.
111. Haddad PM, Dursun SM. Neurological complications of psychiatric drugs: clinical features and management. *Hum Psychopharmacol* 2008;23(1):15-26.
112. Tenback DE, van Harten PN, van Os J. Non-therapeutic risk factors for onset of tardive dyskinesia in schizophrenia: a meta-analysis. *Mov Disord* 2009;24(16):2309-2315.
113. Mentzel CL, Tenback DE, Tijssen MA, Visser-Vandewalle VE, van Harten PN. Efficacy and safety of deep brain stimulation in patients with medication-induced tardive dyskinesia and/or dystonia: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2012;73(11):1434-1438.
114. Rana AQ, Chaudry ZM, Blanchet PJ. New and emerging treatments for symptomatic tardive dyskinesia. *Drug Des Dev Ther* 2013;7:1329-1340.
115. Kim J, MacMaster E, Schwartz TL. Tardive dyskinesia in patients treated with atypical antipsychotics: case series and brief review of etiologic and treatment considerations. *Drugs Context* 2014;3:212-259.
116. Lee HJ, Kang SG, Cho CH, Choi JE, Kim L. Dopamine D2 receptor gene polymorphisms and tardive dyskinesia in schizophrenia patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18(4):210-211.
117. Tiwari AK, Deshpande SN, Rao AR i sur. Genetic susceptibility to tardive dyskinesia in chronic schizophrenia subjects: III. Lack of association of CYP3A4 and CYP2D6 gene polymorphisms. *Schizophr Res* 2005;1:75:21-26.
118. Gałęcki P, Pietras T, Szemraj J. Manganese superoxide dismutase gene (MnSOD) polymorphism in schizophrenics with tardive dyskinesia from central Poland. *Psychiatr Pol* 2006;40;5:937- 948.
119. Gerlach J, Casey DE. Tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand* 1988;77:369-378.
120. Goldberg RJ. Tardive dyskinesia in elderly patients: an update. *J Am Med Dir Assoc* 2002;3(3):152-161.

121. Jankelowitz SK. Treatment of neurolept-induced tardive dyskinesia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2013;9:1371-1380.
122. Tarsy D. Tardive dyskinesia. *Curr Treat Options Neurol* 2000;2:205-214.
123. Bhidayasiri R, Fahn S, Weiner WJ i sur. Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2013;81:463-469.
124. Ayd F. Fatal hyperpyrexia during chlorpromazine therapy. *J Clin Exp Psychopathol* 1956;17(2):189-192.
125. Delay J, Pichot P, Lemperiere T. A non-phenothiazine and non-reserpine major neuroleptic, haloperidol, in the treatment of psychoses. *Ann Med Psychol* 1960;118(1):145-152.
126. Berardi D, Amore M, Keck PE, Troia M, Dell'Atti M. Clinical and pharmacologic risk factors for neuroleptic malignant syndrome: a case-control study. *Biol Psychiatry* 1998;44(8):748-754.
127. Keck PE, Pope HG, Cohen BM, McElroy SL, Nierenberg AA. Risk-factors for neuroleptic malignant syndrome - a case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46(6):914-918.
128. Kuno S, Mizuta E, Yamasaki S. Neuroleptic malignant syndrome in parkinsonian patients: Risk factors. *Eur Neurol* 1997;38(2):56-59.
129. Alexander PJ, Thomas RM, Das A. Is risk of neuroleptic malignant syndrome increased in the postpartum period? *J Clin Psychiatry* 1998;59(5):254-255.
130. Otani K, Horiuchi M, Kondo T, Kaneko S, Fukushima Y. Is the predisposition to neuroleptic malignant syndrome genetically transmitted. *Br J Psychiatry* 1991;158(1):850-853.
131. Stubner S, Rustenbeck E, Grohmann R i sur. Severe and uncommon involuntary movement disorders due to psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry* 2004;37(1):54-64.

132. Shalev A, Hermesh H, Munitz H. Mortality from neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1989;50(5):18-25.
133. Sarkar S, Gupta N. Atypical antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: nuances and pragmatics of the association. *BJPsych Bull* 2017;41(4):211-216.
134. Tse L, Barr AM, Scarapicchia V, Vila-Rodriguez F. Neuroleptic Malignant Syndrome: A Review from a Clinically Oriented Perspective. *Curr Neuropharmacol* 2015;13(3):395-406.
135. Rosenberg MR, Green M. Neuroleptic malignant syndrome - review of response to therapy. *Arch Internal Med* 1989;149(9):1927-1931.
136. Sakkas P, Davis JM, Janicak PG, Wang ZY. Drug-treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacol Bull* 1991;27(3):381-384.
137. Trollor JN, Sachdev PS. Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases. *Aus N Z J Psychiatry* 1999;33(5):650-659.
138. Nisijima K, Ishiguro T. Electroconvulsive therapy for the treatment of neuroleptic malignant syndrome with psychotic symptoms: A report of five cases. *J Ect* 1999;15(2):158-163.
139. Bhanushali MJ, Tuite PJ. The evaluation and management of patients with neuroleptic malignant syndrome. *Neurologic Clin* 2004;22(2):389-411.
140. Pelonero AL, Levenson JL, Pandurangi AK. Neuroleptic malignant syndrome: a review. *Psychiatr Serv* 1998;49(9):1163-1172.
141. Lenlerpetersen P, Hansen BD, Hasselstrom L. A rapidly progressing lethal case of neuroleptic malignant syndrome. *Intensive Care Med* 1990;16(4):267-268.
142. Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1985;142(3):1137-1145.
143. Scotton JW, Hill JL, William AC, Barnes NM. Serotonin Syndrome: Pathophysiology, Clinical Features, Management, and Potential Future Directions. *Int J Tryptophan Res* 2019.

144. Mitchell RS. Fatal toxic encephalitis occurring during iproniazid therapy in pulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* 1955;42(2):417-424.
145. Hall, M, Buckley N. Serotonin syndrome. *Aust Prescr* 2003;26:62-63.
146. Oates JA, Sjostrand U. Neurologic effects of tryptophan in patients receiving a monoamine oxidase inhibitor. *Neurology* 1960;10:1076-1078.
147. Insel TR, Roy BF, Cohen RM, Murphy DL. Possible development of the serotonin syndrome in man. *Am J Psychiatry* 1982;139:954-955.
148. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991;148:705-713.
149. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005;17;352(11):1112-1120.
150. Mackay FJ, Dunn NR, Mann RD. Antidepressants and the serotonin syndrome in general practice. *Br J Gen Pract* 1999;49:871-874.
151. Mojtabai R, Olfson M. National trends in long-term use of antidepressant medications. *J Clin Psychiatry* 2014;75:169-177.
152. Jenkins TA, Nguyen JCD, Polglase KE, Bertrand PP. Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the gut-brain axis. *Nutrients* 2016;8(1):56.
153. Bijl D. The serotonin syndrome. *Neth J Med* 2004;62:309-313.
154. Arora B, Kannikeswaran N. The serotonin syndrome - the need for physician's awareness. *Int J Emerg Med* 2010;3(4):373-377.
155. Ali SZ, Taguchi A, Rosenberg H. Malignant hyperthermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003;17:519.
156. Broderick ED, Metheny H, Crosby B. Anticholinergic Toxicity. StatPearls Publishing 2021.
157. Mills KC. Serotonin syndrome. A clinical update. *Crit Care Clin* 1997;13:763-783.



158. Chander WP, Singh N, Mukhiya GK. Serotonin syndrome in maintenance haemodialysis patients following sertraline treatment for depression. *J Indian Med Assoc* 2011;109(1):36-37.
159. Nisijima K, Shioda K, Yoshino T, Takano K, Kato S. Diazepam and chlormethiazole attenuate the development of hyperthermia in an animal model of the serotonin syndrome. *Neurochem Int* 2003;43(2):155-164.
160. Nisijima K, Yoshino T, Yui K, Katoh S. Potent serotonin (5-HT)<sub>2A</sub> receptor antagonists completely prevent the development of hyperthermia in an animal model of the 5-HT syndrome. *Brain Res* 2001;26;890(1):23-31.
161. Ables AZ, Nagubilli R. Prevention, Recognition, and Management of Serotonin Syndrome. *Am Fam Physician* 2010;81(9):1139-1142.
162. Graudins A, Stearman A, Chan B. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *J Emerg Med* 1998;16(4):615-619.
163. McDaniel WW. Serotonin syndrome: early management with cyproheptadine. *Ann Pharmacother* 2001;35(7-8):870-873.
164. Lappin RI AE. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *N Engl J Med* 1994;331(15):1021-1022.

## 7. POPIS KRATICA

ADHD	poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću (engl. <i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i> )
AIDS	sindrom stečene imunodeficijencije (engl. <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> )
AIMS	skala za procjenu tardivne diskinezije (engl. <i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i> )
ATK	Anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijekova
BAR	Barnesova skala za akatiziju (engl. <i>Barnes Akathisia Scale</i> )
BARS	Barnesova skala za akatiziju (engl. <i>Barnes Akathisia Rating Scale</i> )
DA	dopamin
DIK	diseminirana intravaskularna koagulacija
DIP	lijekovima uzrokovani parkinsonizam (engl. <i>Drug Induced Parkinsonism</i> )
DPA	parcijalni dopaminski agonisti (engl. <i>Partial Dopamine Receptor Agonists</i> )
DSM-5	klasifikacija američke psihijatrijske udruge 5.izdanje (eng. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> )
EKT	elektrokonvulzivna terapija
EMA	Europska agencija za lijekove (engl. <i>European Medicines Agency</i> )
EPS	ekstrapiramidalni simptomi/ekstrapiramidalne nuspojave
FDA	Američka agencija za hranu i lijekove (engl. <i>Food and Drug Administration</i> )
GABA	gama-aminomaslačna kiselina (engl. <i>Gamma-aminobutyric Acid</i> )
i.m.	intramuskularno
INN	internacionalni nezaštićeni naziv (engl. <i>International Nonproprietary Name</i> )
i.v.	intravenski
MAO	monoaminoksidaza
MAOI	inhibitori monoaminoksidaze
MARTA	multireceptorski antagonisti (engl. <i>Multi-Acting Receptor-Targeted Antipsychotics</i> )
MKB-10	međunarodna klasifikacija bolesti, 10 revizija
NASSA	noradrenergički i specifični serotonergički antidepresivi (engl. <i>Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressants</i> )
NDRI	inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (engl. <i>Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitors</i> )

NMDA	N-metil-D-aspartat
NRI	selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina (engl. <i>Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitors</i> )
OTC	lijekovi u slobodnoj prodaji (engl. <i>Over the counter</i> )
PB	Parkinsonova bolest
PET	pozitronska emisijska tomografija
p.o.	peroralno ( <i>per os</i> )
RH	Republika Hrvatska
SAD	Sjedinjene Američke Države
SARI	serotoninski antagonisti i inhibitori ponovne pohrane serotonina (engl. <i>Serotonin Antagonist and Reuptake Inhibitor</i> )
SAS	Simpson-Angusova skala (engl. <i>Simpson Angus Scale</i> )
sDA	selektivne antagoniste dopamina (engl. <i>Selective Dopamine Antagonists</i> )
SDA	serotoninsko-dopaminski antagonisti (engl. <i>Serotonin-Dopamine Antagonists</i> )
SNRI	inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (engl. <i>Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors</i> )
SPARI	parcijalni serotoninski agonisti i inhibitori ponovne pohrane serotonina (engl. <i>Serotonin Partial Agonist and Reuptake Inhibitor</i> )
SS	serotoninski sindrom
SSRI	selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina (engl. <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor</i> )
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija
SŽS	središnji živčani sustav
TCA	triciklički antidpresivi
VMAT-2	vezikularni transporter monoamina tipa 2 (engl. <i>Vesicular Monoamine Transporter 2</i> )

## 8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 07. srpnja 1987. godine u Zagrebu, Republika Hrvatska. Osnovnu školu Malešnica završila sam u Zagrebu gdje sam maturirala u X. gimnaziji „Ivan Supek“, opći smjer 2006. godine. Iste godine upisala sam Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu gdje sam 2011. godine diplomirala. Poslijediplomski specijalistički studij Klinička farmacija na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2019. godine.

Pripravnički staž za magistre farmacije odradila sam u Gradskoj ljekarni Zagreb od siječnja 2012. do siječnja 2013. godine. U kolovozu 2013. započinjem raditi kao magistra farmacije u Gradskoj ljekarni Zagreb, a od studenog 2013. godine do danas radim u Centralnoj ljekarni na Trgu bana Josipa Jelačića 3 u Zagrebu.