

# Metaboličke nuspojave antipsihotika

---

Leskur, Željana

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:163:944420>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-06**



Repository / Repozitorij:

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



# Metaboličke nuspojave antipsihotika

---

Leskur, Željana

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:163:944420>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2022-11-10**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO - BIOKEMIJSKI FAKULTET**

Željana Leskur

**METABOLIČKE NUSPOJAVE ANTIPSIHOTIKA**

Specijalistički rad

Zagreb, 2022

Poslijediplomski specijalistički studij kliničke farmacije  
Mentor rada: nasl. izv. prof. dr. sc. Srećko Marušić.

Specijalistički rad obranjen je dana 12. rujna u 09.00 sati na  
Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu (online), pred povjerenstvom u sastavu:

1. nasl. izv. prof. dr. sc. Srećko Marušić  
Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

2. doc.dr.sc. Miroslav Herceg, prim.dr.med.  
Klinika za psihijatriju Vrapče, Zagreb

3. doc. dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić  
Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Rad ima 73 lista.

## **Predgovor**

Zahvaljujem se svojem mentoru, nasl. izv. prof. dr. sc. Srećku Marušiću na pomoći, savjetima i konstruktivnim kritikama. Zahvaljujem se i svojoj obitelji na pruženoj podršci i strpljenju.

## Sažetak

Antipsihotici su lijekovi koji se koriste za liječenje psihijatrijskih poremećaja. Njihovo otkriće 1950-ih godina dovelo je do masovnog otpuštanja bolesnika iz psihijatrijskih ustanova te njihovog povratka u društvo. Pokazalo se međutim da često uzrokuju i nuspojave koje pacijentima smanjuju kvalitetu života, povećavaju mortalitet i morbiditet, te istodobno uzrokuju značajan financijski teret za zdravstvene sustave. Ovo istraživanje objašnjava metaboličku skupinu nuspojava koje se javljaju, a to su povećanje tjelesne težine, inzulinska rezistencija, dislipidemija, kardiovaskularne nuspojave i metabolički sindrom. Daje pregled patofiziologije, epidemiologije i kliničkih obilježja metaboličkih nuspojava antipsihotika. Idealan antipsihotik je onaj koji ima najveći učinak uz najmanji rizik nuspojava. Međutim mehanizam djelovanja antipsihotika je jedan od najsloženijih u medicini općenito. Prije svega zato što djeluju na mozak koji je složene strukture, zatim, zato što djeluju na brojne neurotransmitske sustave u mozgu, najviše direktnim učinkom na dopaminski, ali i na serotonin, histaminski, noradrenergički i kolinergički sustav, a indirektnim učinkom na GABA i glutamatni sustav, te složenim mehanizmom na ekspresiju brojnih gena. Istraživanja povezanosti psihotičnih poremećaja i antipsihotika s povećanjem tjelesne težine, metaboličkim sindromom, dijabetesom, dislipidemijom i povišenjem krvnog tlaka zaključuju da postoji potreba za aktivnim, rutinskim pregledom zdravlja pacijenata koji su na toj terapiji. Prvi prioritet trebao bi biti racionalan izbor kada i što propisati. Od drugog je značaja intervencija u smislu promjene životnog stila radi sprječavanja povećanja tjelesne težine. Danas postoje različite upute i smjernice za praćenje metaboličkih poremećaja koje poboljšavaju kvalitetu skrbi o pacijentima i dodatno informiraju u kojem smjeru strategiju intervencije provoditi. Antipsihotici bi se trebali propisivati samo ako je jasna njihova prednost i nema sigurnije alternative. Odabir antipsihotika se treba temeljiti na kliničkoj situaciji pacijenta te se treba koristiti najmanja učinkovita doza koja je kod svakog pacijenta drugačija. Za one lijekove za koje se pokazuju neželjene reakcije trebalo bi prvo sniziti dozu, zatim zamijeniti za lijek sa manje izraženim nuspojavama, predložiti nefarmakološke mjere kao što su dijeta i tjelovježba, ili konkomitantnom terapijom liječiti nuspojave koje su se pojavile. Uloga ljekarnika je bitna u prepoznavanju i sprječavanju nuspojava. Glavne ljekarničke intervencije kod tih osoba su njihovo rano prepoznavanje, pravilno savjetovanje pacijenata o promjenama životnih navika i praćenje stanja bolesnika. Edukacija pacijenata i uska suradnja sa zdravstvenim djelatnicima mogu smanjiti smrtnost i poboljšati njihovu kvalitetu života. Zaključno, metaboličke nuspojave antipsihotika su značajan klinički problem, ali mogle bi se spriječiti u mnogim slučajevima edukacijom, redovitim pregledima i odgovarajućim intervencijama.

## Summary

Antipsychotics are drugs used to treat psychiatric disorders. Their discovery in the 1950's led to the mass discharge of patients from psychiatric institutions and their return to society. However, they have also been shown to often cause side effects that reduce patients' quality of life, increase mortality and morbidity, and at the same time cause a significant financial burden for health organisations. This study explains the metabolic group of side effects that are known to occur: weight gain, insulin resistance, dyslipidemia, cardiovascular side effects and metabolic syndrome. The study provides an overview of the pathophysiology, epidemiology, and clinical features of the metabolic side effects of antipsychotics. The ideal antipsychotic is the one that is most effective with the lowest risk of side effects. However, the mechanism of action of antipsychotics is one of the most complex mechanisms in medicine in general. First of all, because their therapeutic place of action is the brain which is a complex structure. Secondly, because they act on many neurotransmitter systems in the brain, mostly by direct effect on the dopamine system, but also on the serotonin, histamine, noradrenergic and cholinergic systems, indirectly on the GABA and glutamate systems, and by using a complex mechanism they also affect the expression of numerous genes. Studies of the association of psychotic disorders and antipsychotics with weight gain, metabolic syndrome, diabetes, dyslipidemia, and elevated blood pressure conclude that there is a need for an active, routine health review of patients on that therapy. The priority should be a rational choice of when and what to prescribe. Of second importance is intervention in terms of lifestyle changes to prevent weight gain. Today, there are various guidelines for monitoring metabolic disorders that improve the quality of patient care and further inform in which direction to implement the intervention strategy. Antipsychotics should only be prescribed if their benefits are clear and there is no safer alternative. The choice of antipsychotics should be based on the patient's clinical situation and the lowest effective dose should be used, which is different for each patient. For those drugs that show side effects, the dose should first be reduced, then replaced with a drug with less severe side effects. Non-pharmacological measures should be suggested such as diet and exercise and lastly, side effects should be treated with concomitant therapy. The role of the pharmacist is essential for recognising and preventing side effects. The main pharmacist's interventions are early recognition, proper counseling of patients about changes in life habits and monitoring of the patient's condition. Patient education and close collaboration with healthcare professionals can reduce mortality and improve patients' quality of life. In conclusion, metabolic side effects of antipsychotics are a significant clinical problem, but in many cases they could be prevented by education, regular checkups, and appropriate interventions.

# SADRŽAJ

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. UVOD</b> .....  | <b>1</b>  |
| <b>1.1. ANTIPSIHOTICI</b> .....   | <b>1</b>  |
| <b>1.2. NUSPOJAVE LIJEKOVA</b> .....  | <b>2</b>  |
| <b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....   | <b>4</b>  |
| <b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....   | <b>5</b>  |
| <b>3.1. MEHANIZMI DJELOVANJA ANTIPSIHOTIKA</b> .....  | <b>5</b>  |
| 3.1.1. UČINAK NA DOPAMINSKI SUSTAV .....  | 6         |
| 3.1.2. UČINAK NA SEROTONINSKI SUSTAV .....  | 10        |
| 3.1.3. UČINAK NA HISTAMINSKI SUSTAV .....   | 12        |
| 3.1.4. UČINAK NA KOLINERGIČKI SUSTAV .....  | 13        |
| 3.1.5. UČINAK NA ADRENERGIČKI SUSTAV .....  | 14        |
| <b>3.2. PODJELA ANTIPSIHOTIKA</b> .....   | <b>15</b> |
| 3.2.1. PRVA GENERACIJA – TIPIČNI ANTIPSIHOTICI: .....   | 15        |
| 3.2.2. DRUGA GENERACIJA – ATIPIČNI ANTIPSIHOTICI: .....   | 15        |
| 3.2.3. TREĆA GENERACIJA – PARCIJALNI D2 AGONISTI: .....   | 16        |
| <b>3.3. PRIKAZI NAJZASTUPLJENIJH LIJEKOVA U KLINIČKOJ PRAKSI</b> .....                          | <b>20</b> |
| 3.3.1. HALOPERIDOL.....   | 20        |
| 3.3.2. PROMAZIN .....   | 22        |
| 3.3.3. SULPIRID.....  | 23        |
| 3.3.4. RISPERIDON .....   | 24        |
| 3.3.5. ZIPRASIDON .....   | 26        |
| 3.3.6. PALIPERIDON.....   | 27        |
| 3.3.7. KLOZAPIN .....   | 28        |
| 3.3.8. OLANZAPIN .....  | 30        |
| 3.3.9. KVETIAPIN.....   | 32        |
| 3.3.10. SERTINDOL.....  | 34        |
| 3.3.11. ARIPIPAZOL .....  | 35        |
| <b>4. RASPRAVA</b> .....  | <b>37</b> |
| <b>4.1. METABOLIČKI SINDROM</b> .....   | <b>37</b> |
| <b>4.2. ANTIPSIHOTICIMA UZROKOVANO POVEĆANJE TJELESNE TEŽINE</b> .....                          | <b>40</b> |
| <b>4.3. ANTIPSIHOTICIMA UZROKOVANA INZULINSKA REZISTENCIJA</b> .....                            | <b>44</b> |
| <b>4.4. ANTIPSIHOTICIMA UZROKOVANA DISLIPIDEMIJA</b> .....                                      | <b>48</b> |
| <b>4.5. ANTIPSIHOTICIMA UZROKOVANA HIPERTRIGLICERIDEMIJA</b> .....                              | <b>51</b> |
| <b>4.6. ANTIPSIHOTICIMA UZROKOVANE KARDIOVASKULARNE NUSPOJAVE</b> .....                         | <b>52</b> |
| <b>4.7. PREPORUKE ZA PRAĆENJE METABOLIČKOG STANJA BOLESNIKA LIJEČENIH ANTIPSIHOTICIMA</b> ..... | <b>54</b> |
| <b>5. ZAKLJUČAK</b> .....   | <b>57</b> |



**6. LITERATURA ..... 61**

**7. ŽIVOTOPIS..... 74**

# 1. Uvod

## 1.1. Antipsihotici

Do početka pedesetih godina dvadesetog stoljeća nije bilo učinkovitih lijekova za liječenje shizofrenije i prognoza oboljelih od psihijatrijskih poremećaja bila je vrlo loša. Pacijenti su bili ili trajno ili gotovo trajno hospitalizirani, većina njih ostatak života su proveli u azilima. U to su se vrijeme u Francuskoj istraživali lijekovi koji bi pomogli u produbljivanju anestezije: 1952. H. Laborit je u tu svrhu upotrijebio prometazin (prvi fenotijazin), dok je druga skupina istraživača kasnije tijekom iste godine proučavala drugi fenotijazin – klorpromazin. Taj je lijek upotrebljavan u premedikacijskom koktelu koji bi pacijenti dobili noć prije operacije da bi im se umanjili strah i tjeskoba. Pokazalo se da su pacijentima uz klorpromazin potrebne niže doze anestetika, a da se pritom ne izazove gubitak svijesti. Tada se još nije ništa znalo o biologiji shizofrenije, kao niti o mehanizmu djelovanja antipsihotika. Klorpromazin je kod pacijenata uzrokovao stanje obilježeno mirnoćom, sedacijom uz očuvanu svijest te nezainteresiranost i odcjepljivanje od vanjskih podražaja. Takvo ponašanje pacijenata je nazvano neuroleptičkim sindromom, a klorpromazin je zbog navedenih učinaka postao prvim neuroleptikom. Otkriće klorpromazina, te potom i mnogih drugih antipsihotika, dovelo je do masovnog otpuštanja bolesnika iz psihijatrijskih ustanova te njihovog povratka u društvo.

U nastojanju da se otkriju učinkovitiji i podnošljiviji lijekovi sredinom šezdesetih godina prošlog stoljeća se počinju primjenjivati butirofenoni (npr. haloperidol), a sedamdesetih godina loksapin i molindon. Pokazalo se međutim da ti lijekovi često pokazuju nuspojave koje značajno ometaju kvalitetu života (npr. parkinsonizam i bezvoljni ekstrapiramidalni motorički pokreti). Gledajući terminološki, lijekovi koji izazivaju opisani neuroleptički sindrom imenovali su cijelu skupinu antipsihotičnih lijekova neurolepticima. Međutim, kasnije razvijeni lijekovi nisu izazivali neuroleptički sindrom, a bili su barem podjednako učinkoviti u uklanjanju pozitivnih simptoma, učinkovitiji u ublažavanju negativnih simptoma, bez ekstrapiramidalnih nuspojava pa su zbog tih osobina prozvani atipičnim antipsihoticima. Prvi je takav lijek bio klopazipin. Potom su razvijeni risperidon, olanzapin, kvetiapin i drugi [1-4].

Shizofrenija je teški psihijatrijski poremećaj koji oboljeloj osobi onemogućava razlikovanje stvarnih od nestvarnih doživljaja te se pojedinac povlači od drugih osoba i od stvarnosti, u svijet mašte, a misli i osjećaji su često neusklađeni [5,6]. Naziv shizofrenija uvodi Eugen Bleuler 1911. godine, gdje schizo (grč. *schizein*) znači rascjep, a phren (grč. *phrenos*) označava razum, opisujući njime posebnu grupu sindroma psihičkih poremećaja, koja obuhvaća poremećaj afekta, asocijaciju, autizam i ambivalenciju, odnosno dvostrukost emocija. Dijagnostika shizofrenije je temeljena na raznovrsnom i promjenjivom izražavanju simptoma koji uključuju poremećaje mišljenja, sumanute ideje i slušne halucinacije (pozitivni simptomi), kao i emocionalnu ravnodušnost, nedostatak govorne komunikacije i motivacijski deficit (negativni simptomi). Uz pozitivne i negativne simptome, navode se i kognitivni, depresivni i afektivni simptomi koji se međusobno mogu preklapati [6].

Antipsihotici su skupina lijekova koji se prvenstveno koriste za upravljanje psihozom (uključujući obmane, halucinacije, paranoju ili poremećene misli), prvenstveno u shizofreniji i bipolarnom poremećaju. Obično su učinkoviti u ublažavanju simptoma psihoze u kratkom roku [7]. Lijekovi iz skupine antipsihotika čine vrlo značajnu skupinu lijekova čija primjena u današnjoj kliničkoj praksi nije ograničena samo na psihotične poremećaje već se ovi lijekovi primjenjuju i šire. Shizofrenija je tipični predstavnik psihotičnih poremećaja i primjena

antipsihotika je temelj liječenja shizofrenije, no u novije vrijeme antipsihotici se primjenjuju i u bipolarnom i shizoafektivnom poremećaju, depresivnom poremećaju, te u poremećajima ponašanja u sklopu različitih psihijatrijskih poremećaja. Ne preporučuju se za primjenu kod demencije ili nesаницe osim ako su drugi pokušaji liječenja bili neuspješni [8].

Antipsihotici prve generacije, poznati kao tipični antipsihotici, otkriveni su 1950-ih [9]. Većina lijekova druge generacije, poznatih kao atipični antipsihotici, razvijena je u novije vrijeme, iako je prvi atipični antipsihotik, klopazin, otkriven šezdesetih godina 20. stoljeća i uveden klinički 1970-ih. Obje generacije lijekova imaju tendenciju da u mozgu blokiraju receptore dopaminskih puteva, ali atipični imaju tendenciju da djeluju i na serotoninске receptore. Izraz neuroleptik, koji potječe iz grčkog: *νεῦρον* (neuron) i *λαμβάνω* (držite se), što znači "koji uzima živac", odnosi se na uobičajene neurološke učinke i nuspojave [10].

Otkrićem klorpromazina 1952. godine nastupila je revolucija u liječenju shizofrenije, te su nakon toga istraživanja bila usmjerena na pronalazke i nekih drugih lijekova s istim mehanizmom djelovanja [11]. Većina tadašnjih antipsihotika kod bolesnika dovodila je do ekstrapiramidalnih nuspojava, a nakon otkrića klopazina 1959. godine uočeno je da on ne uzrokuje takvu vrstu nuspojava ali kasnije su se otkrile drugačije metaboličke nuspojave [1, 12]. Stoga se danas razlikuju dvije osnovne skupine antipsihotika, a to su stariji, tj. tipični antipsihotici i noviji, odnosno atipični antipsihotici [1]. Glavne su kemijske skupine lijekova fenotijazini (klorpromazin, flufenazin, tioridazin), tioksanteni (tiotiksen), dibenzoksazepini (loksapin), dihidroindoli (molindon), butirofenoni (haloperidol, droperidol), difenilbutilpiperidini (pimozid), benzamidi (sulpirid, amisulpirid), benzizoksazol (risperidon) [13].

## 1.2. Nuspojave lijekova

Jedan od osnovnih uvjeta racionalne farmakoterapije jest poznavanje nuspojava, odnosno štetnih događaja pri primjeni lijekova. Svaki lijek može izazvati nuspojavu, ali omjer koristi i rizika mora biti prihvatljiv. Nuspojava je svaka štetna, neželjena reakcija na lijek koji se koristi u uobičajenoj dozi za profilaktičke, dijagnostičke ili terapijske svrhe ili za modifikaciju fiziološke funkcije, uz uvjet da postoji uzročno-posljedična veza ili ona ne može biti isključena. Prema težini, nuspojave mogu varirati od blagih smetnji do ozbiljnih nuspojava kao što su: smrt osobe, za život opasno stanje, potrebu za bolničkim liječenjem ili produljenje već postojećega bolničkog liječenja, trajni ili teški invaliditet ili nesposobnost, prirođenu anomaliju / manu od rođenja i ostala medicinski značajna stanja [14]. U prepoznavanju tih ostalih medicinski značajnih stanja pomaže Lista ozbiljnih nuspojava koju HALMED objavljuje na svojim internetskim stranicama. Nuspojave koje ne ispunjavaju niti jedan od gore navedenih kriterija ne smatraju se ozbiljnima. Nuspojave lijekova smanjuju kvalitetu života bolesnika i povećavaju mortalitet i morbiditet, te istodobno uzrokuju značajan financijski teret za zdravstvene sustave. Čak do 20% proračuna zdravstvenih sustava može biti utrošeno na saniranje nuspojava lijekova [15].

Farmakovigilancija je naziv za skup aktivnosti vezanih uz otkrivanje, procjenu, razumijevanje, prevenciju i postupanje u slučaju nuspojava lijekova kao i novih saznanja o škodljivosti primjene lijekova. Svjetska Zdravstvena Organizacija definira glavne ciljeve farmakovigilancijskih aktivnosti kao unaprijeđenije skrbi za pacijenta i javnog zdravlja

kontinuiranom procjenom rizika i koristi primjene lijekova, te promicanjem sigurne i racionalne uporabe lijekova. Farmakovigilancija se zasniva na uskoj suradnji između nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (proizvođača lijekova), naručitelja kliničkih ispitivanja, agencija za lijekove, zdravstvenih djelatnika i pacijenata. Zadaća farmakovigilancije je omogućiti prijavljivanje nuspojava od strane pacijenata i zdravstvenih djelatnika, te prikupljati nuspojave tijekom kliničkih ispitivanja i primjene lijeka nakon stavljanja u promet, od strane nositelja odobrenja i agencija za lijekove, kako bi se uočile ranije neprepoznate nuspojave te novi aspekti ranije prepoznatih nuspojava.

## 2. Cilj istraživanja

Različite generacije antipsihotika imaju različit afinitet za pojedine neurotransmitterske sustave, zbog čega stvaraju različite nuspojave. Gotovo svi antipsihotici su kod pacijenata pokazali neke metaboličke nuspojave, prvenstveno porast tjelesne težine a zatim i hiperglikemiju, hiperlipidemiju, hipertrigliceridemiju i kardiovaskularne nuspojave. Moguća je pojava metaboličkog sindroma a posljedično i pojačana smrtnost tih osoba [16].

Metabolički sindrom je, vjerojatno zbog životnog stila, prehrambenih navika, tjelesne (ne)aktivnosti i stresa, sve češće postavljana dijagnoza u općoj populaciji, a učestalost raste s godinama života i nešto je veća u muškaraca. Isti kriteriji vrijede i za osobe koje boluju od psihotičnih poremećaja, ali je učestalost metaboličkog sindroma kod tih osoba dvostruko veća. Nuspojave lijekova smanjuju kvalitetu života bolesnika i povećavaju mortalitet i morbiditet, te istodobno uzrokuju značajan financijski teret za zdravstvene sustave.

Cilj ovog specijalističkog rada je sustavno analizirati metaboličke nuspojave antipsihotičkih lijekova, objasniti mehanizme njihova nastanka i navesti moguću farmakoterapiju i smjernice za praćenje pojave nuspojava kako bi se smanjile njihove posljedice. Klinički farmaceut je važan sudionik multidisciplinarnog zdravstvenog tima pri terapijskom praćenju te je cilj ovog istraživanja i prikazati kako bi se kliničke farmaceute moglo više uključiti u optimizaciju farmakoterapije, omogućavanjem sigurne i učinkovite upotrebe lijekova uz istodobno smanjenje zdravstvenih troškova.

Hipoteza: Korištenjem ovog pristupa analize moguće je objasniti nastanak metaboličkih nuspojava antipsihotika, identificirati one antipsihotičke lijekove koji uzrokuju učestale i ozbiljne metaboličke nuspojave i predložiti metode kojima bi se mogla spriječiti ili ograničiti njihova pojava.

### **3. Materijali i metode**

#### **3.1. Mehanizmi djelovanja antipsihotika**

Idealan antipsihotik je onaj koji ima najveći učinak uz najmanji rizik nuspojava. Međutim mehanizam djelovanja antipsihotika je jedan od najsloženijih u medicini općenito. Prije svega zato što djeluju na mozak koji je složene strukture, zatim, zato što djeluju na brojne neurotransmitske sustave u mozgu, najviše direktnim učinkom na dopaminski, ali i na serotoninški, histaminski, noradrenergički i kolinergički sustav, a indirektnim učinkom na GABA i glutamatni sustav, te složenim mehanizmom na ekspresiju brojnih gena. Ciljno mjesto djelovanja antipsihotika su receptori u određenim neuronskim putovima. Ali antipsihotici istovremeno djeluju i na receptore koji se nalaze izvan središnjeg živčanog sustava. Mehanizam djelovanja antipsihotika utvrđuje se in vitro studijama, na animalnim modelima, te u ljudi, pomoću PET i SPECT studija, fMRI, spektroskopije magnetskom rezonancom, te raznim biokemijskim pokazateljima u likvoru i krvi.

Psihofarmaci u neuronima djeluju na četiri načina:

- 1) Učinak na receptorima
- 2) Blokada enzima
- 3) Blokada transportera
- 4) Blokada ionskih kanalića.

Antipsihotici pripadaju prvoj od navedenih skupina. Mehanizam djelovanja antipsihotika najviše uključuje učinak na dopaminske receptore ali i učinak na receptore drugih neurotransmiterskih sustava [1].

### 3.1.1. Učinak na dopaminski sustav

Dopamin je u mozgu bitan za procese poput razmišljanja, emocija, donošenja odluka, kreativnosti, rješavanje problema, proces odgovora na nagradu, fine mišićne pokrete te stimulaciju hipotalamusa kako bi se oslobodili različiti hormoni. Kod nedostatka dopamina može doći do razvoja raznih endokrinoloških poremećaja, poremećaja pokreta i Parkinsonove bolesti. Postoji 5 podtipova dopaminskih receptora koji reguliraju dopaminsku neurotransmisiju. Dopaminski receptor tipa 2 je mjesto djelovanja dopaminskih agonista - antiparkinsonika ili dopaminskih antagonista - antipsihotika te je zbog toga najistraženiji. Neki antipsihotici mogu blokirati i receptore tipa 1, 3 ili 4 ali nije sasvim jasno u kojem opsegu to pridonosi kliničkim svojstvima tih lijekova. Glavni dopaminski putevi u mozgu su mezolimbčki, mezokortikalni, nigrostrijalni i tuberoinfundibularni. Mezolimbčki put se proteže od ventralnog strijatuma do nucleus accumbens i limbickog sustava te je zaslužan za razmišljanje i emocije. Agonisti ovog puta su dopamin, noradrenalin i acetilkolin a antagonisti su serotonin, GABA i glutamat. Antagonizmom ovog sustava postiže se antipsihotični učinak. Mezokortikalni put obuhvaća ventralni i prefrontalni korteks a zaslužan je za pohranjivanje memorije. I ovdje se antagonizmom postiže antipsihotični učinak. Nigrostrijalni put ide od substantie nigre do ekstrapiramidalnog sustava, caudate nucleusa i putamena, te kontrolira mišićne pokrete. Agonist je acetilkolin a antagonist dopamin koji može prouzročiti neželjene reakcije poput parkinsonizma. Tuberoinfundibularni sustav nalazi se u hipotalamusu i hipofizi te inhibira oslobađanje prolaktina i melanocit stimulirajućeg hormona. Antagonizmom ovog sustava može doći do povećanja razine prolaktina [17].

Dopaminski receptori tipa 1 povećani su u dorzolateralnome prefrontalnom korteksu u oboljelih od shizofrenije [18]. Ovo povećanje receptora povezano je s deficitom radne memorije, što je karakteristično za ove bolesnike. S druge strane, PET-studije su osigurale snažne dokaze bazirane na pretpostavci da oboljeli od shizofrenije pokazuju pojačanu supkortikalnu dopaminsku aktivnost s povećanim otpuštanjem, sintezom i pohranjivanjem dopamina [19-24]. Dakle, neuroslikovne tehnike snimanja mozga upozorile su na jasnu disfunkciju dopaminskog sustava u pojedinim regijama: hiperdopaminergiju u području asocijativnog strijatuma, blagu hiperdopaminergiju ventralnog strijatuma i hipodopaminergiju u području dorzolateralnog prefrontalnog korteksa te u skladu s time pridružene simptome (pozitivni i negativni simptomi, kognitivna disfunkcija). Stoga bi u idealnom slučaju antipsihotik trebao blokirati dopaminske receptore u asocijativnom strijatumu, ali „poštedjeti“ dopaminske receptore u ventralnom strijatumu i dorzolateralnom prefrontalnom korteksu. Tablica 1 pokazuje dopaminsku disfunkciju u mozgu utvrđenu kod oboljelih od shizofrenije, koja je regionalno specifična.

Tablica 1. Regije mozga u kojima je poremećena funkcija dopaminskog sustava kod shizofrenije [20].

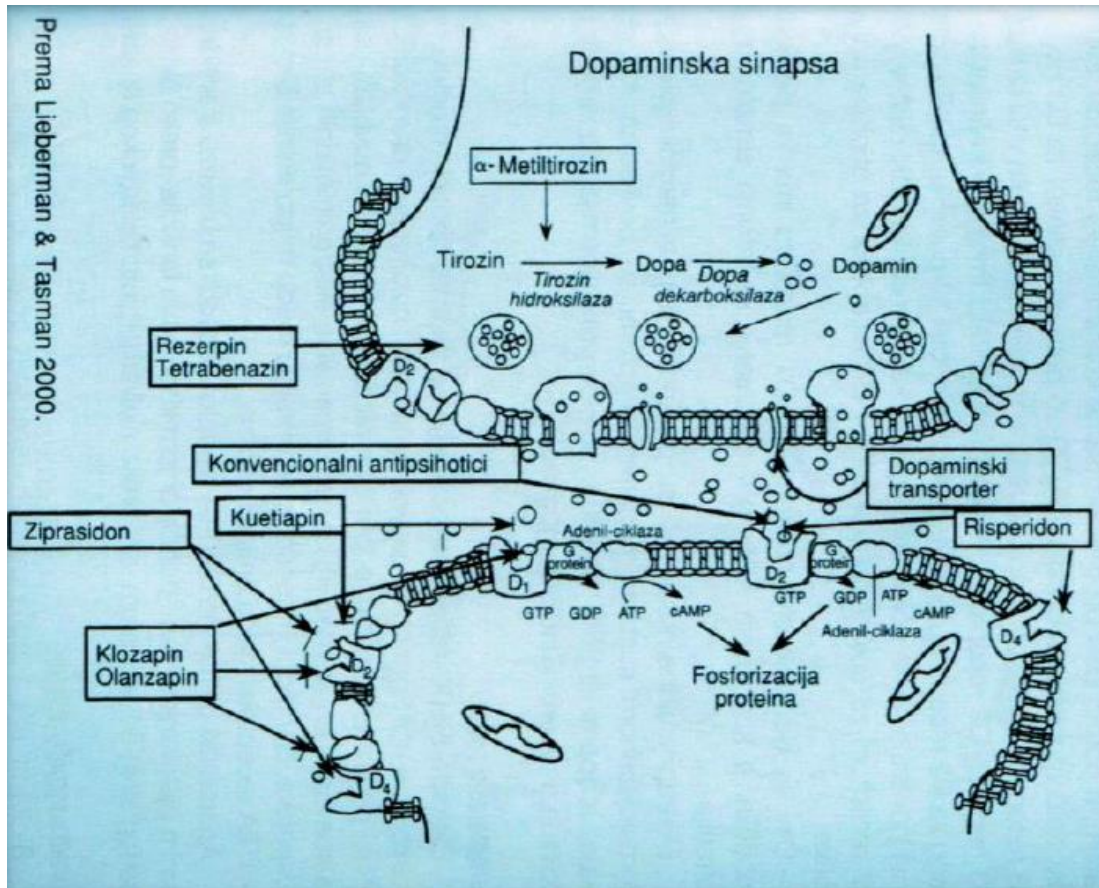
| <b>Regija</b>                       | <b>Uloga</b>   | <b>Dopaminska disfunkcija kod shizofrenije</b> | <b>Simptomi</b>                 | <b>Učinak antipsihotika</b>   |
|-------------------------------------|--|--|---------------------------------|---|
| Asocijativni strijatum              | Obradivanje kognitivnih informacija                  | Povećana sinteza i otpuštanje dopamina         | Pozitivni simptomi, prodromi    | Blokadom D2 receptora smanjuje se učinak hiperdopaminergije: smanjenje pozitivnih simptoma<br><br>Prevelika blokada: EPS                    |
| Ventralni strijatum                 | Obradivanje emocionalnih informacija; sustav nagrade | Blago povećana sinteza i otpuštanje dopamina   | Negativni simptomi (sekundarni) | Snažna blokada D2: sekundarni negativni simptomi  |
| Dorzolateralni prefrontalni korteks | Radna memorija, pažnja, planiranje, organizacija     | Smanjena aktivnost dopamina                    | Kognitivna disfunkcija          | Snažna blokada D2: pogoršanje kognitivne disfunkcije, blokada 5HT2A, 5HT2C, $\alpha 2$<br><br>Parcijalni agonizam 5HT1A; povećanje dopamina |

Dopaminski receptori mogu biti na presinaptičkom ili na postsinaptičkom mjestu u neuronu. Presinaptički receptori mogu reagirati na dva načina ovisno o tome u kojoj su mjeri zasićeni dopaminom. Ako su manje zasićeni dopaminom povećava se njegovo otpuštanje a ako je na njima velika koncentracija dopamina dolazi do inhibicije njegova otpuštanja iz neurona. To znači da velika zaposjednutost receptora dopaminom dovodi do negativne povratne sprege i zaustavljanja otpuštanja dopamina iz presinaptičkog neurona [17].

Neuroslikovne tehnike pregleda mozga su pokazale da je antipsihotični poremećaj primarno presinaptički ali antipsihotici djeluju postsinaptički (slika 1). Zato antipsihotici ne liječe uzrok



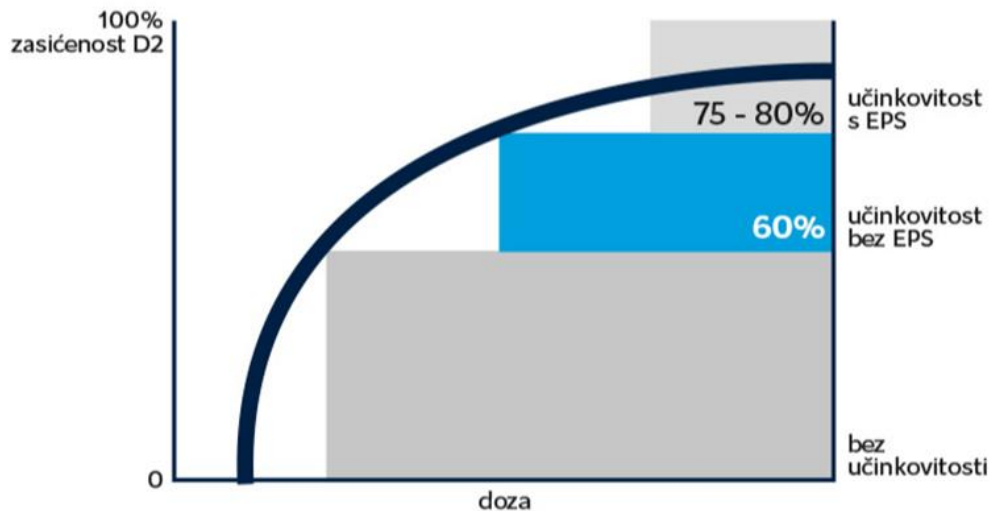
poremećaja, već ublažuju, odnosno, suzbijaju simptome. Nakon prekida terapije dolazi do vraćanja simptoma (relapsa bolesti) jer povećana sinteza dopamina traje i dalje. Mehanizam djelovanja koji je jedinstven za sve antipsihotike jest smanjenje dopaminergične neurotransmisije preko blokade dopaminskih receptora (antagonizam) ili u slučaju aripiprazola parcijalnim agonizmom.



Slika 1. Dopaminergička sinapsa (preuzeto sa: Teftedarija A, Šmitran V. Psihofarmaci. Psihijatrijska bolnica Sarajevo, 2015.)

Antipsihotici se razlikuju i po načinu i jačini kojom se vežu na dopaminske receptore pa tako razlikujemo apsolutni afinitet, relativni afinitet ili intrinzični učinak. Apsolutni afinitet iskazuje se konstantom inhibicije ( $K_i$ ). Što je ona manja, afinitet vezanja za receptor je veći i obrnuto. Antipsihotici s niskim  $K_i$  su haloperidol ili aripiprazol, dok visoki  $K_i$  imaju kvetiapin i klozapin. Bitno je i kojom brzinom lijek disocira s receptora a to se još naziva i čvrstoća vezivanja. Poluvrijeme disocijacije najduže je za haloperidol (38 minuta), a najkraće za klozapin (15 sekundi). Većina antipsihotika novije generacije tek pri višim terapijskim dozama djeluje na dopaminske receptore [25, 26]. Ovisno o zasićenosti receptora antipsihotikom postoje snažni antagonisti kod kojih je zasićenost visoka, čak i do 80%, slabi antagonisti kod kojih zasićenost receptora nije veća od 60% te parcijalni agonisti [27]. O ovome ovisi terapijski odgovor, ali i potencijal za izazivanje nuspojava (slika 2). Smatra se da je potrebna zasićenost receptora od 60% da bi se dobio terapijski odgovor a kod zasićenosti receptora veće od 80% razvija se potencijal za dobivanje ekstrapiramidalnih nuspojava (slika 2). Zato se zasićenost receptora od 60 do 80% naziva „terapijski okvir“. Kod manje tolerantnih osoba i starije populacije potrebno

je prilagoditi dozu antipsihotika i za postizanje terapijskog odgovora često su potrebne niže doze i niža zasićenost receptora kako bi se izbjegle nuspojave. Na primjer, u terapiji održavanja remisije može biti dovoljna blokada manja ili jednaka 65%. U starijih osoba se ekstrapiramidalni simptomi pojavljuju već pri okupiranosti većoj ili jednakoj 60% dopaminskih receptora. Njihov terapijski okvir je okupiranost 50-60% receptora. Zato se u osoba starije životne dobi primjenjuju niže doze antipsihotika.



Slika 2. Zasićenost dopaminskih D2 receptora i ishod liječenja [27].

Antipsihotici su antagonisti koji blokiraju učinak dopamina, ali sami nemaju nikakav učinak na receptor. Međutim, aripiprazol je parcijalni agonist, koji također blokira učinak dopamina, ali pritom ima učinak na receptor koji je slabiji od učinka dopamina te je to onda intrinzični učinak. Antipsihotici mogu prema dopaminskim receptorima pokazivati i „relativni“ afinitet što ovisi o tome u kojoj mjeri pokazuju afinitet prema drugim receptorskim sustavima (serotoninskom, kolinergičkom, histaminskom i adrenergičkom). O tome ovisi i njihov terapijski učinak. Antipsihotik koji ima veći afinitet prema serotoninskim i histaminskim receptorima nego dopaminskim receptorima u malim će dozama već zauzeti serotoninske i histaminske receptore, a tek u višim, terapijskim dozama, zauzet će i dopaminske receptore.

U tablici 2 prikazana je podjela antipsihotika u tri skupine s obzirom na stupanj okupiranosti (zasićenosti) dopaminskih receptora:

- 1) Snažni antagonisti D2 receptora, zauzetost receptora raste ovisno o dozi, u visokim dozama dostižu blokadu 80% i više D2 receptora
- 2) Slabi agonisti D2 receptora, koji niti u visokoj dozi ne zauzimaju više od 60% D2 receptora
- 3) Parcijalni agonisti D2 receptora

Tablica 2. Učinci blokade D2 receptora [17].

|  | <b>Niska okupiranost D2 receptora</b> | <b>Visoka okupiranost D2 receptora</b>                            | <b>Parcijalni agonizam na D2 receptorima</b>  |
|--|---------------------------------------|---|---|
| <b>Antipsihotici</b>                     | <b>Klozapin, Kvetiapin</b>            | <b>Ostali antipsihotici, ovisno o dozi</b>                        | <b>Aripiprazol, brekspiprazol, kariprazin</b> |
| EPS                                      | Nikada se ne pojavljuju               | Nastanak ovisi o stupnju okupiranosti D2 receptora u strijatumu   | Rjeđe se pojavljuju, najčešće akatizija       |
| Hiperprolaktinemija                      | Nikada se ne pojavljuje               | Nastanak ovisi o stupnju okupiranosti D2 receptora u hipotalamusu | Nikada se ne pojavljuje                       |
| Pogoršanje simptoma Parkinsonove bolesti | Ne pogoršava simptome                 | Pogoršava simptome  | Može pogoršati simptome                       |
| „Supersenzitivna“ dopaminska psihoza     | Smanjuje vjerojatnost pojave          | Povećava vjerojatnost (kod visokih doza)                          | Smanjuje vjerojatnost pojave                  |

Antipsihotici prve generacije imaju visoku incidenciju ekstrapiramidalnog sindroma jer imaju snažan afinitet za receptore a sporu stopu disocijacije s receptora [28]. Pokazalo se da što je više D2 receptora zauzeto lijekom to je veća incidencija za razvijanje hiperprolaktinemije i ekstrapiramidalnog sindroma [29]. Antipsihotici nove generacije imaju slab afinitet prema dopaminskim receptorima i brzo disociraju pa je zato incidencija ekstrapiramidalnog sindroma samo 15% [28, 29, 30]. Međutim, to ne vrijedi za sve antipsihotike nove generacije jer risperidon, ziprasidon i aripiprazol (koji je parcijalni agonist) mogu češće uzrokovati akutni ekstrapiramidalni sindrom.

Novija istraživanja su pokazala da su dopaminski receptori povezani s brojnim drugim strukturama kao što su dopaminski izoreceptori, receptori povezani s ionskim kanalima, tirozinkinaza receptorima, strukturnim proteinima, dopaminskim transporterima itd. Ta otkrića pokazuju mogućnost razvoja novih lijekova za liječenje psihoze [30].

### **3.1.2. Učinak na serotoninski sustav**

Serotonin ima bitnu ulogu u regulaciji brojnih fizioloških procesa; raspoloženja, sna, apetita, seksualne funkcije, tjelesne temperature, apetita, boli, motoričke aktivnosti ali i više moždane funkcije kao što su razumijevanje i emocionalno doživljavanje. Povećana koncentracija serotonina dovodi do sedacije ili halucinacija a smanjena koncentracija do nesanice, iritabilnosti i depresije. U patofiziologiji shizofrenije prisutna je disregulacija serotoninskog sustava koja se očituje u afektivnim promjenama i oštećenjima u emocionalnom doživljavanju za koje se smatra da su podložeca komponenta negativnih simptoma, zatim kognitivnoj disfunkciji te često pridruženom komorbiditetu depresije. Može se reći da je antagonizam na dopaminskim receptorima bitan za učinak na pozitivne simptome a modulacija serotoninskog sustava bitna je za negativne, kognitivne i afektivne simptome.

Između pojedinih antipsihotika su velike razlike u djelovanju na serotoninski sustav. Serotoninski 5HT2A receptori imaju nizak afinitet za serotonin a visok afinitet za agoniste poput psihostimulansa, i antagonistu poput antipsihotika. Ključan je utjecaj antagonizma na 5-HT2A receptorima koji je odgovoran za antipsihotični učinak, poboljšanje negativnih simptoma, smanjenje ekstrapiramidalnog sindroma i ublažavanje nuspojava dopaminske blokade poput hiperprolaktinemije. Tablica 3 pokazuje učinke antipsihotika koji moduliraju serotoninske receptore.

Tablica 3. Učinci blokade pojedinih serotoninskih receptora [17].

| <b>Blokada receptora</b>     | <b>Poželjan učinak</b>   | <b>Nuspojava</b>   |
|------------------------------|--|--|
| 5-HT1A (parcijalni agonizam) | Povećanje dopamina u PFC, ublažavanje negativnih simptoma i kognitivne disfunkcije, smanjeno oslobađanje glutamata                                   | Vrtoglavica  |
| 5-HT2C                       | Povećanje dopamina u nucl. accumbensu i PFC, anksiolitički i antidepresivni učinak, poboljšanje kognitivnih funkcija, povećanje sporovalnog spavanja | Blokada osjećaja sitosti, porast apetita i posljedično tjelesne težine, pospanost, vrtoglavica, sedacija, smanjenje osjetljivosti na inzulin |
| 5-HT2A                       | Povećanje dopamina u frontalnom korteksu, ublažavanje negativnih simptoma, EPS i akatizije, povećanje sporovalnog spavanja                           | Vrtoglavica, sedacija  |
| 5-HT3                        | Antiemetički učinak  | Porast tjelesne težine   |
| 5-HT6                        | Povećanje sekrecije BDNF-a, povećano izlučivanje acetilkolina, poboljšanje kognitivne funkcije, povećanje sporovalnog spavanja                       | Pospanost, porast tjelesne težine  |
| 5-HT7                        | Poboljšanje spavanja, uspostava dnevnog ritma, anksiolitički i antidepresivni učinak   | Nesanica   |

Antipsihotici druge generacije ( npr. klozapin, risperidon, olanzapin, sertindol i ziprasidon) imaju snažan antagonistički učinak na 5-HT2A receptorima a s velikim se afinitetom vežu i na druge serotoninske receptore, osobito 5-HT1A, 5-HT2C i 5-HT7 receptore [31]. Antagonizam 5-HT2C receptora rezultira modulatornim učinkom na dopamin i njegovo povećanje u nucl. accumbensu i prefrontalnom korteksu, poboljšanje kognitivnih funkcija i sporovalnog spavanja te antidepresivni učinak a slični se rezultati postižu i blokiranjem 5-HT6 receptora [26]. 5-HT7

receptor uključen je u različite funkcije u središnjem živčanom sustavu kao što su termoregulacija, cirkadijani ritam i REM-spavanje, depresija i anksioznost. Antagonistička svojstva amisulprida na 5-HT<sub>7</sub>-receptorima dokazano su vezana uz njegovo antidepresivno djelovanje [32]. Istraživanja su također potvrdila da blokada 5-HT<sub>1A</sub> receptora prevenira ekstrapiramidalni sindrom induciran dopaminskom blokadom, potiče dopaminsku neurotransmisiju u prefrontalnom korteksu, pozitivno utječe na raspoloženje i protektivno djeluje na kognitivne i socijalne deficite uzrokovane antagonistima NMDA glutamatnih receptora. Zato antipsihotici treće generacije koji imaju kombinirano djelovanje; parcijalni agonizam na 5-HT<sub>1A</sub> receptorima i antagonizam ili parcijalni agonizam na dopaminskim receptorima poput aripiprazola, perospirona, lurasidona, kariprazina i bifeprunoksa imaju veće terapijske koristi jer djeluju na širi spektar simptoma shizofrenije te negativne i kognitivne simptome koji su se slabije kontrolirali dosadašnjim antipsihoticima [4, 33].

Blokada pojedinih serotoninskih receptora, a posebno se to odnosi na 5-HT<sub>2C</sub> receptore i manjim dijelom na 5-HT<sub>3</sub> receptore, može uzrokovati neželjene reakcije koje su svojstvene antipsihoticima druge generacije, a to su povećanje tjelesne težine, metaboličke nuspojave (hiperlipidemija, hiperglikemija, inzulinska rezistencija, dijabetes melitus) i kardiovaskularne bolesti. Kao dodatne nuspojave valja istaknuti vrtoglavicu (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>) i sedaciju (5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>) [26].

### **3.1.3. Učinak na histaminski sustav**

Histamin je endogeni biogeni amin koji se sintetizira u središnjem živčanom sustavu. Ima ključnu ulogu u neurovegetativnim funkcijama i kogniciji, uključen je u budnost i učenje. Djeluje preko četiri podtipa receptora; H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub> i H<sub>4</sub>. H<sub>1</sub> receptor je često povezan s budnosti i razinom pobuđenosti. Kod psihotičnih pacijenata zabilježena je pojačana aktivnost histaminskog sustava. Antagonistički učinak lijekova na H<sub>1</sub> receptorima povezan je s antiemetičkim učinkom te suzbijanjem dijareje i glavobolje. Za antihistaminski učinak potrebna je blokada barem 50% H<sub>1</sub> receptora [26]. Kod psihotičnih pacijenata su metaboliti histamina povećani dok je broj H<sub>1</sub> receptora smanjen. Mnogi antipsihotici djeluju na histamin povećavajući ga preko blokade H<sub>1</sub> receptora [34]. Na taj način mogu uzrokovati anksiolizu, poboljšati spavanje, ublažiti ekstrapiramidalni sindrom, ali isto tako mogu producirati i nuspojave od kojih su najčešće sedacija i porast tjelesne težine. Ovo posljednje povezano je s blokadom H<sub>1</sub> receptora u ventromedijalnim jezgrama hipotalamusa i paraventricularnim jezgrama, što uzrokuje porast koncentracije leptina i posljedično povećanje tjelesne težine. Ovaj učinak je najizraženiji kod istodobne snažne blokade H<sub>1</sub> i 5HT<sub>2C</sub> receptora [26]. Učestalost nesanice u shizofreniji je 36-80%, te često prethodi relapsu. Nesanica je stoga i jedan od ciljeva liječenja u shizofreniji. H<sub>4</sub> receptor nalazi se u koštanoj srži i može imati ulogu u posredovanju agranulocitoze inducirane klozapinom on posebno stimulira H<sub>4</sub> receptore [30]. H<sub>3</sub> receptori su prisutni u moždanim regijama korteksu i ventralnom strijatumu za koje se pretpostavlja da su povezane s abnormalnostima karakterističnima za shizofreniju odnosno kognitivnim oštećenjima u shizofreniji. Postojeći antipsihotici nemaju učinak na ovaj podtip histaminskih receptora te bi mogli u budućnosti biti potencijalni terapijski ciljevi [35].

### 3.1.4. Učinak na kolinergički sustav

Centralni kolinergički sustav je uključen u kognitivne funkcije kao što su pamćenje i učenje, održavanje budnosti i koncentracije, obrađivanje senzornih informacija te u kontroli pokreta. Postoje dva tipa acetilkolinških receptora: muskarinski i nikotinski. Neki antipsihotici imaju antikolinergički učinak. Pri tome oni djeluju na muskarinske, ali ne i na nikotinske receptore. Postoji pet podtipova muskarinskih receptora (M1 – M5). M1 receptor je najzastupljeniji muskarinski receptor u mozgu, a na periferiji ostali muskarinski receptori (M2-M5). M1, M2 i M4 podtipovi uključeni su u shizofreniju i učinkovitost antipsihotika. Tako blokadom M1 receptora, koji je najzastupljeniji muskarinski receptor u mozgu, može doći do smanjenja ekstrapiramidalnog sindroma uzrokovanog blokadom D2 receptora, ali i do razvoja centralnih nuspojava: oštećenje pamćenja, smetenost, manjak koncentracije i pažnje [36]. Blokada M1 učinaka, međutim, osim što ublažava EPS, može dovesti i do ublažavanja glavobolje. Perifernom blokadom muskarinskih receptora (M2 – M4) antipsihotikom mogu se razviti neželjene reakcije u obliku suhoće usta (to može dovesti do razvoja karijesa i ulceracija u usnoj šupljini), smanjene bronhijalne sekrecije, opstipacije, tahikardije (može dovesti do angine pectoris i infarkta miokarda), hipertenzije, smanjenog znojenja (hipertermija), zamućenog vida i retencije urina [26, 36]. U posljednje vrijeme sve je više istraživanja koja govore o ulozi M3 receptora u metaboličkim učincima uzrokovanim antipsihoticima npr. o dijabetesu melitusu i debljini. Afinitet vezanja antipsihotika za M3 receptor identificiran je kao prediktor za dijabetogeni potencijal antipsihotika i djelomično povezan s rizikom od porasta tjelesne težine. Olanzapin i klozapin, oba pripadnika druge generacije antipsihotika, snažni su antagonisti M3 receptora, dok neki drugi pripadnici nove generacije antipsihotika poput risperidona, ziprasidona i aripiprazola imaju slabiji afinitet vezanja za M3 receptore. Klorpromazin, pripadnik prve generacije antipsihotika, također ima snažan afinitet vezanja za M3 receptore i dijabetogeni učinak u ljudi, djelomično zbog oštećenja inzulinske sekrecije i inzulinskih signalnih putova u jetri. Svakako treba istaknuti da manji broj antipsihotika ima učinak na muskarinske receptore [37]. Klozapin ima najizraženiji, a olanzapin nešto slabiji učinak. Međutim, oba antipsihotika imaju slabiji antikolinergički učinak od klasičnih antikolinergika, poput atropina.

### 3.1.5. Učinak na adrenergički sustav

Adrenergički receptori široko su rasprostranjeni u centralnom i perifernom živčanom sustavu. Glavno središte adrenergičkog sustava u mozgu jest *locus coeruleus* smješten u moždanom deblu odakle se šire živčana vlakna gotovo cijelim SŽS-om. Središnji adrenergički sustav ima važnu ulogu u reguliranju brojnih moždanih funkcija. Bitan je pri kontroli budnosti i razine pobuđenosti, pojačava emocionalne odgovore na stres, odgovoran je za anksioznost, iritabilnost, emocionalnu nestabilnost, strah i agresivnost. U pojačanoj aktivnosti ovog sustava izraženi su simptomi poput pojačane pobuđenosti, nesanice, osjetljivosti, anksioznosti, emocionalne nestabilnosti, agitacije, straha ili agresivnosti. Kod hipoaktivnosti adrenergičkog sustava dominira smanjena pobuđenost, hipersomnija, neosjetljivost, sediranost i apatija. Istraživanja koja su pratila određena psihofiziološka svojstva pokazala su da su pozitivni simptomi shizofrenije povezani s ekstremnim hiperadrenergičkim stanjem, dok su negativni simptomi povezani s hipoadrenergičkim stanjem [38]. Antipsihotici svoj učinak na adrenergički sustav ostvaruju preko  $\alpha 1$  i  $\alpha 2$  receptora koji su široko rasprostranjeni u središnjem i perifernome živčanom sustavu.  $\alpha 1$  receptori u korteksu imaju sličnu regionalnu distribuciju kao 5HT<sub>2A</sub> receptori, što znači da ekscitacija korteksa serotoninским i noradrenergičkim putovima često završava na istim neuronima, te je aditivna. Blokadom ovih receptora se sprječava štetan učinak previše noradrenalina na radnu memoriju. Visoka razina noradrenalina u stresu može pogoršati funkcioniranje prefrontalnog korteksa preko utjecaja na manje osjetljive  $\alpha 1$  receptore. Inače, u normalnom stanju, noradrenalin djeluje uglavnom na postsinaptičke  $\alpha 2$  receptore, te ovdje  $\alpha 1$  antagonisti nemaju učinka.  $\alpha 2$  receptori se nalaze u presinaptičkim dopaminergičkim završecima u PFC. Mnogi lijekovi djeluju na  $\alpha 1$ , a manji dio antipsihotika na  $\alpha 2$  receptore. Blokada  $\alpha 1$  receptora antipsihotikom može suprimirati pozitivne simptome, a blokada  $\alpha 2$  receptora, kao jedan od učinaka klopazina te jednim dijelom i risperidona, može biti uključena u slabljenje negativnih i kognitivnih simptoma. Dok blokada  $\alpha 1$  receptora može djelovati supresivno na presinaptičkoj razini na strijatalnu hiperdopaminergiju, blokada  $\alpha 2$  receptora prefrontalno može dovesti do poboljšanja i povećanja funkcije dopaminskog sustava [17]. Zato su neki lijekovi koji inhibiraju  $\alpha 2$  receptore, npr. idazoksan i mirtazapin, bitna meta istraživanja za liječenje psihotičnih pacijenata [39]. Osim ovih učinaka, blokadom  $\alpha 1$  receptora mogu se izazvati nuspojave poput hipotenzije, vazodilatacije, pospanosti i sedacije (to objašnjava takav učinak i kod anksiolitika), dok su za  $\alpha 2$  receptore karakteristične hipertenzija i pojačana budnost. Tijekom vremena uglavnom dolazi do razvoja tolerancije. Zato terapija antipsihoticima koji imaju ovo svojstvo započinje titracijom doze [38]. Najsnažniji blokatori  $\alpha 1$  receptora jesu klopazin, kvetiapin, iloperidon, risperidon, paliperidon, asenapin i promazin, a  $\alpha 2$  receptora asenapin, risperidon, paliperidon, klopazin i promazin [26]. Među antipsihoticima postoje znatne razlike u afinitetu vezanja za  $\alpha 1$  i  $\alpha 2$  receptore. Najpotentniji  $\alpha 1$  antagonizam pokazao je asenapin a  $\alpha 2$  antagonizam klopazin [40]. Također i genetski polimorfizam ovih receptora može uvjetovati na koji način će lijek djelovati na pojedinca te kakve će se nuspojave razviti [41, 42].

## **3.2. Podjela antipsihotika**

Postoji više različitih klasifikacija antipsihotika koje se temelje na kemijskoj strukturi i farmakološkim i kliničkim učincima. Nijedna nije idealna ni u potpunosti točna, ali u kliničkoj upotrebi najčešća je podjela prema mehanizmu djelovanja na tipične i atipične antipsihotike, i prema vremenu pojavljivanja na prvu, drugu i treću generaciju [43, 44].

### **3.2.1. Prva generacija – tipični antipsihotici:**

(prevladava mehanizam blokade D2, H1, M1 i  $\alpha$ 1)

#### 1) VISOKOPOTENTNI NA D2:

Butirofenoni: haloperidol, benperidol, bromperidol, droperidol

Fenotiazini: klorpromazin, perfenazin, flufenazin, promazin, levomepromazin, trifluoperazin, proklorperazin, tioridazin

Tioksanteni: flupentiksol, klopentiksol, zuklopentiksol, tiotiksen

Benzamidi: sulpirid, sultoprid, veraliprid

#### 2) NISKOPOTENTNI NA D2:

Klorpromazin (fenotiazin)

Imaju snažan afinitet za dopaminske receptore i zbog toga u nigrostrijatalnom sustavu više uzrokuju pojavu ekstrapiramidalnih nuspojava. Djeluju na pozitivne simptome shizofrenije i imaju slab učinak na negativne simptome, a katkad ih čak mogu i potaknuti.

### **3.2.2. Druga generacija – atipični antipsihotici:**

(prevladava antagonizam 5-HT<sub>2A</sub>, manje na D2 (brzo disociraju, zato je puno manje ekstrapiramidalnih nuspojava), neki i H1, M1,  $\alpha$ 1 i 5HT<sub>2C</sub> antagonizam)

Benzamidi: amisulprid, sulpirid

Benzizoksazoli i benzizotiazoli: risperidon, lurasidon, iloperidon, paliperidon, ziprasidon, perospiron

Triciklični: klozapin, olanzapin, asenapin, kvetiapin, zotepin

Ostali: sertindol, blonanserin, pimavanserin

Antipsihotici druge generacije imaju složeniji mehanizam djelovanja a glavni predstavnici su klozapin, olanzapin, kvetiapin, risperidon i ziprasidon. Smatra se da oni djeluju kao antagonisti serotoninskih i dopaminskih receptora, svi pokazuju afinitet za mezolimbicke dopaminske receptore i veći afinitet za 5-HT<sub>2</sub> receptore zbog čega uzrokuju znatno manje ekstrapiramidnih nuspojava te djeluju podjednako na pozitivne i negativne simptome shizofrenije [45]. Međutim, većina uzrokuje metabolički sindrom. Osim na 5-HT<sub>2A</sub>, atipični antipsihotici mogu djelovati i na 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub> te 5-HT<sub>6</sub> receptore. Klozapin djeluje i na druge dopaminske receptore D1, D3, D4, muskarinske i histaminske receptore,  $\alpha$ 1 i  $\alpha$ 2 adrenergične receptore [46]. Aripiprazol je noviji lijek koji djeluje kao parcijalni agonist D2 receptora, a osim



toga djeluje i na D3 receptore, a amisulprid blokira D2 i D3 receptore. Svojstvo 5HT1A agonizma imaju ziprasidon, kvetiapin i klozapin [1, 13, 45, 46].

Razlozi zbog kojih antipsihotici druge generacije uzrokuju manje ekstrapiramidalnog sindroma su sljedeći:

- Veći afinitet prema 5HT2A nego D2 receptorima (klozapin, olanzapin, risperidon, paliperidon, sertindol, ziprasidon)
- Niži stupanj okupiranosti D2 receptora kod terapijskih doza (klozapin, kvetiapin)
- Brza disocijacija sa D2 receptora (klozapin, kvetiapin, amisulprid, paliperidon)
- Parcijalni agonizam na 5HT1A receptorima (aripiprazol, sertindol, ziprasidon)
- Antikolinergički učinak (klozapin, kvetiapin, olanzapin)

Između antipsihotika velike su razlike u podnošljivosti. Razlike u podnošljivosti proizlaze iz razlika u djelovanju na razne receptore. Na primjer, do razvoja ekstrapiramidalnog sindroma dolazi kada je blokada D2 receptora u nigrostrijatalnom putu veća ili jednaka 80%. Ovaj je učinak najizraženiji kod starijih antipsihotika, ili tzv. „tipičnih“ antipsihotika, a tipičan primjer je haloperidol. Nova generacija antipsihotika ima znatno manju učestalost EPS (iako i među njima postoje razlike), uz održani antipsihotični učinak. Zato se noviji antipsihotici nazivaju i „atipičnima“ [12].

### **3.2.3. Treća generacija – parcijalni D2 agonisti:**

Fenilpiperazini: aripiprazol, breksipiprazol, kariprazin

Razlika između antipsihotika druge i treće generacije je u različiteme mehanizmu djelovanja [17]. Kao odstupanja od ove podjele treba istaknuti sulpirid i amisulprid, molekule vrlo slične strukture, otkrivene kao tipični (sulpirid), odnosno atipični antipsihotici (amisulprid), a koji pri određenim dozama dijele svojstva parcijalnih agonista.

Ova se podjela u mnogim dijelovima razlikuje od kliničke podjele pa postoji i podjela temeljena na kliničkom profilu antipsihotika. Tako razlikujemo [43]:

- 1. selektivne antagoniste dopamina:** sulpirid i amisulprid
- 2. snažne blokatore dopaminskih receptora (antagonisti):** haloperidol i flufenazin
- 3. serotoninsko dopaminske antagoniste** (blokada 5-HT<sub>2</sub>-receptora prevladava nad blokadom DA-receptora): risperidon, paliperidon
- 4. multireceptorske antagoniste:** klozapin, olanzapin, kvetiapin
- 5. dopaminske parcijalne agoniste:** aripiprazol.

U sljedećim tablicama prikazan je profil vezanja nekih antipsihotika za receptore i njihov potencijal za razvijanje metaboličkih nuspojava. Budući da se glavni neurotransmitterski sustavi međusobno paralelno uspostavljaju u istim krugovima, histaminski, acetilkolinski, alfa i beta

adrenergički receptori i muskarinski receptori također su često primatelji neželjene blokade i nuspojava. Nuspojave se temelje na specifičnim receptorima na koje utječu razni lijekovi. Međutim, stupanj blokade (okupiranost receptora) i vrijeme za koje je neki lijek na receptoru zapravo određuju stupanj nuspojave. Postoji i bliska povezanost s poluživotom lijeka i dužinom okupiranosti lijeka na određenom receptoru. Razina popunjenosti receptora naziva se afinitet vezanja (izražen konstantom inhibicije,  $K_i$ ). Što je  $K_i$  bliža 1, to je veći afinitet lijeka za određeni receptor (Tablica 4). Na primjer, za pacijenta koji pije haloperidol koji ima vrijednost  $K_i$  0,7 za receptor D2 mnogo je vjerojatnije da će dobiti ekstrapiramidne nuspojave od pacijenta na kvetiapinu koji ima vrijednost  $K_i$  160. Gledajući povećanje tjelesne težine, predvidljivo je da će olanzapin imati najveću vjerojatnost za razvijanje te nuspojave zbog muskarinske vrijednosti  $K_i = 2$  u usporedbi s  $K_i > 1000$  za aripiprazol i ziprasidon i  $K_i > 10.000$  za risperidon. Važno je i to da se kod pojedinih bolesnika mogu pojaviti ogromne varijacije [47].

Tablica 4. Profil vezanja lijekova za receptore. Antagonizam i inverzni agonizam su označeni plavom bojom, dok je parcijalni agonizam označen žutom bojom. Broj znakova i intenzitet boje su u korelaciji s afinitetom vezanja za receptore, što je  $K_i$  niža afinitet je veći;  $100 < K_i < 1000$ : + slab afinitet,  $10 < K_i < 100$ : ++ umjereni afinitet,  $1 < K_i < 10$ : +++ jak afinitet,  $1 > K_i$ : ++++ vrlo jak afinitet.  $K_i$ : konstanta inhibicije (nM) [48].

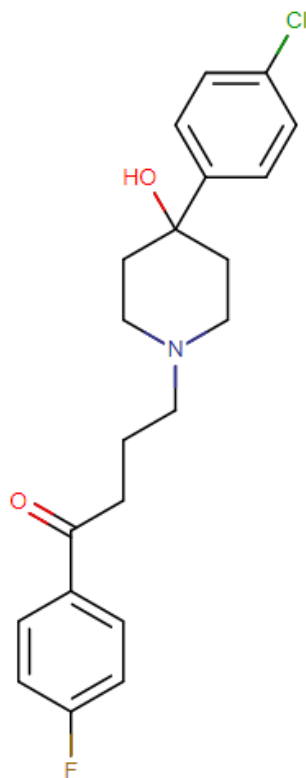
|                | PROFIL VEZANJA ZA RECEPTORE |                |                |                |                |                |                |                    |                    |                    |                    |                    |                   |                   |                |                |                |                 |                 |                 |      |
|----------------|-----------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------|
|                | D <sub>1</sub>              | D <sub>2</sub> | D <sub>3</sub> | D <sub>4</sub> | H <sub>1</sub> | H <sub>2</sub> | H <sub>3</sub> | 5-HT <sub>1A</sub> | 5-HT <sub>1B</sub> | 5-HT <sub>2A</sub> | 5-HT <sub>2B</sub> | 5-HT <sub>2C</sub> | 5-HT <sub>6</sub> | 5-HT <sub>7</sub> | M <sub>1</sub> | M <sub>3</sub> | α <sub>1</sub> | α <sub>2A</sub> | α <sub>2B</sub> | α <sub>2C</sub> |      |
| Olanzapin      | ++                          | ++             | ++             | ++             | +++            | ++             | +              |                    | +                  | +++                | ++                 | ++                 | +++               | ++                | +++            | ++             | +              | +               | ++              | ++              | ++   |
| Zotepin        | ++                          | +++            | +++            | +              | +++            | +              |                | +                  | ++                 | +++                |                    | +++                | +++               | ++                | +              | +              | +++            | +               | +++             | ++              | ++   |
| Klozapin       | +                           | +              | +              | ++             | +++            | +              |                | +                  | +                  | ++                 | +++                | ++                 | ++                | ++                | +++            | ++             | +++            | ++              | ++              | ++              | ++   |
| Klorpromazin   | ++                          | +++            | +++            | +++            | +++            | +              | +              |                    |                    | +++                | +++                | ++                 | +++               | +++               | ++             | ++             | +++            | +               | ++              | ++              | ++   |
| Sertindol      |                             | +++            | +++            | +++            | +              |                |                | +                  | ++                 | ++++               |                    | +++                |                   | ++                |                |                | +++            | +               | +               | +               | +    |
| Iloperidon     | +                           | +++            | +++            | ++             | +              |                |                | ++                 | ++                 | +++                |                    | ++                 | +                 | +                 |                |                | +++            | +               | +               | ++              | ++   |
| Risperidon     | +                           | +++            | +++            | +++            | +++            | +              |                | +                  | ++                 | ++++               | ++                 | ++                 |                   | +++               |                |                | +++            | ++              | ++              | +++             | +++  |
| (Nor)Kvetiapin | +                           | +              | +              |                | +++            |                |                | ++                 |                    | ++                 |                    | +                  | +                 | ++                | +              | +              | ++             | +               | +               | ++              | ++   |
| Paliperidon    | +                           | +++            | +++            | +++            | ++             | +              |                | +                  | ++                 | +++                |                    | ++                 | +                 | +++               |                |                | +++            | +++             | +++             | +++             | +++  |
| Asenapin       | +++                         | +++            | ++++           | +++            | +++            | +++            |                | +++                | +++                | ++++               | ++++               | ++++               | ++++              | ++++              |                |                | +++            | +++             | ++++            | +++             | +++  |
| Amisulprid     |                             | +++            | +++            | +++            |                |                |                |                    |                    |                    | ++                 |                    |                   | ++                |                |                |                |                 |                 |                 |      |
| Aripiprazol    |                             | +++            | +++            | +              | ++             |                |                | +++                | +                  | ++                 | ++++               | ++                 | +                 | ++                |                |                | ++             | ++              | ++              | ++              | ++   |
| Brexpiprazol   | +                           | ++++           | +++            | +++            | ++             |                |                | ++++               | ++                 | ++++               | +++                | +                  | ++                | +++               |                |                | +++            | ++              | ++              | +++             | ++++ |
| Kariprazin     |                             | ++++           | ++++           |                | ++             |                |                | +++                |                    | ++                 | ++++               | +                  |                   | +                 |                |                | +              |                 |                 |                 |      |
| Haloperidol    | +                           | +++            | +++            | +++            |                | +              |                |                    | +                  | +                  |                    |                    |                   | +                 |                |                | ++             | +               | +               | +               | +    |
| Lurasidon      | +                           | +++            |                |                |                |                |                | +++                |                    | +++                |                    | +                  |                   | ++++              |                |                | ++             | ++              |                 | +++             | +++  |
| Ziprasidon     | +                           | +++            | +++            | ++             | ++             |                |                | +++                | +++                | ++++               | ++                 | ++++               | ++                | +++               |                |                | ++             | +               | ++              | ++              | ++   |

Tablica 5. Metabolički rizik. Broj znakova povezan je s rizikom od povećanja tjelesne težine (maksimalno ++++), poremećajima glukoze i lipida (maksimalno ++). (OP): Ograničeni podaci [48].

|                | <b>METABOLIČKI RIZIK</b> |                          |                         |
|----------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
|                | <b>Povećanje težine</b>  | <b>Poremećaj glukoze</b> | <b>Poremećaj lipida</b> |
| Olanzapin      | ++++                     | ++                       | ++                      |
| Zotepin        | +++ /++++                | (OP)                     | (OP)                    |
| Klozapin       | +++ /++++                | ++                       | ++                      |
| Klorpromazin   | +++ /++++                | + /++                    | + /++                   |
| Sertindol      | +++ /++++                | + /++                    | + /++                   |
| Iloperidon     | +++ /++++                | + /++                    | + /++                   |
| Risperidon     | +++                      | + /++                    | + /++                   |
| (Nor)Kvetiapin | +++                      | + /++                    | ++                      |
| Paliperidon    | +++                      | + /++                    | + /++                   |
| Asenapin       | ++                       | +                        | +                       |
| Amisulprid     | ++                       | +                        | ++(OP)                  |
| Aripiprazol    | ++                       | +                        | +                       |
| Brexpiprazol   | +(OP)                    | +(OP)                    | +(OP)                   |
| Kariprazin     | +(OP)                    | +(OP)                    | +(OP)                   |
| Haloperidol    | +                        | +                        | +                       |
| Lurasidon      | +                        | +                        | +                       |
| Ziprasidon     | +                        | +                        | +                       |

### 3.3. Prikazi najzastupljenijih lijekova u kliničkoj praksi

#### 3.3.1. Haloperidol



Slika 3. Molekulska struktura haloperidola. ([www.drugbank.ca](http://www.drugbank.ca))

Haloperidol je visokopotentni tipični antipsihotik prve generacije te jedan od najviše korištenih antipsihotika u svijetu [49]. Spada u skupinu butirofenona. Pokazao je farmakološko djelovanje na brojnim receptorima u mozgu a antipsihotičko djelovanje ostvaruje antagonizmom dopaminskih D2 receptora u mezolimbičkom i mezikortikalnom sustavu prema kojima pokazuje velik afinitet i s kojih sporo disocira pa se dugo zadržava u mozgu. Zbog tih svojstava indiciran je u liječenju pozitivnih simptoma praćenih agresivnošću, osobito u akutnoj fazi bolesti. U preporučenim dozama ostvaruje nisku  $\alpha_1$  antiadrenergičku aktivnost, ali nema antihistaminergičku ni antikolinergičku aktivnost pa u skladu s tim ne djeluje na negativne, afektivne i kognitivne simptome [50].

Indiciran je za liječenje teških psihotičnih poremećaja kao što su shizofrenija, akutna psihoza, Tourette-ov sindrom i drugi poremećaji s tikovima, akutno liječenje delirija kada su nefarmakološka liječenja neuspješna, liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda povezanih s bipolarnim poremećajem tipa I, liječenje dugotrajne agresije i psihotičnih simptoma u bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom demencijom i vaskularnom demencijom kada su nefarmakološka liječenja neuspješna i kada postoji rizik od samoozljeđivanja ili ozljeđivanja drugih osoba, liječenje blage do umjerene koreje kod Huntingtonove bolesti kada drugi lijekovi nisu učinkoviti ili ih bolesnik ne podnosi. Koristi se za liječenje "pozitivnih" simptoma kao što su halucinacije, agresija i psihomotorne agitacije. Supresija deluzija i halucinacija kod primjene haloperidola izravna je posljedica njegova

blokiranja dopaminergičke signalizacije u mezolimbičkom putu. Blokada dopamina u SŽS-u utječe na bazalne ganglije (nigrostrijatalne putove). Haloperidol izaziva učinkovitu psihomotoričku sedaciju, što objašnjava povoljan učinak na maniju i druge agitacijske sindrome [51].

Prema objedinjenim podacima o sigurnosti iz kliničkih ispitivanja, najčešće prijavljene nuspojave haloperidola su: ekstrapiramidalni poremećaj (34%), nesanica (19%), agitacija (15%), hiperkinezija (13%), glavobolja (12%), psihotični poremećaj (9%), depresija (8%), porast tjelesne težine (8%), tremor (8%), hipertenzija (7%), ortostatska hipotenzija (7%), distonija (6%) i somnolencija (5%) [51].

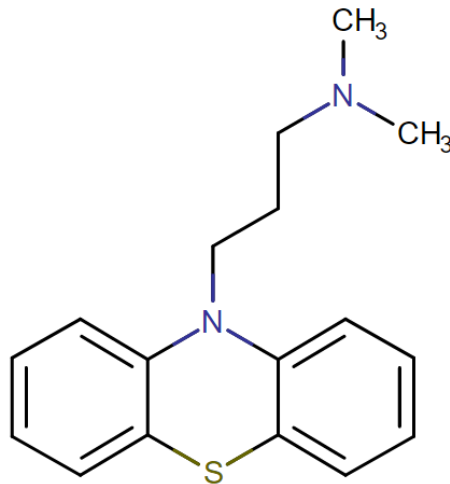
Djelovanje na bazalne ganglije u nigrostrijatalnom sustavu vjerovatno je u podlozi neželjenih ekstrapiramidalnih motoričkih učinaka (distonija, akatizije, tremor, ukočenost, hipersalivacija, bradikinezija, i parkinsonizam). Primjena haloperidola povezana je s razvojem akatizije, koju karakterizira subjektivno neugodan ili tjeskoban nemir i potreba za kretanjem, često praćena nesposobnošću bolesnika da mirno sjedi ili stoji. Ona se najčešće javlja u prvih nekoliko tjedana liječenja. U bolesnika u kojih se razviju ti simptomi povećanje doze može biti štetno. Akutna distonija može se javiti tijekom prvih nekoliko dana liječenja, ali prijavljen je i kasniji nastup, kao i nastup nakon povećanja doze. Za liječenje ekstrapiramidalnih simptoma mogu se po potrebi propisati antiparkinsonici antikolinergičkog tipa, ali se ne preporučuje rutinsko propisivanje tih lijekova kao preventivna mjera [51].

Antidopaminergički učinci haloperidola na laktotrope u prednjem režnju hipofize objašnjavaju hiperprolaktinemiju izazvanu inhibicijom dopaminom posredovane toničke inhibicije lučenja prolaktina.

Prijavljeni su i rijetki slučajevi iznenadne smrti u bolesnika s demencijom. produljenje QT intervala i/ili ventrikularne aritmije, neuroleptički maligni sindrom, povećanje rizika od cerebrovaskularnih štetnih događaja, konvulzije i venske tromboembolije [51].

Trebalo bi ga izbjegavati u fazi održavanja jer postoje istraživanja na životinjskim modelima koja govore u prilog izazivanju nekroze neurona zbog dugotrajne primjene bez obzira na dozu [52].

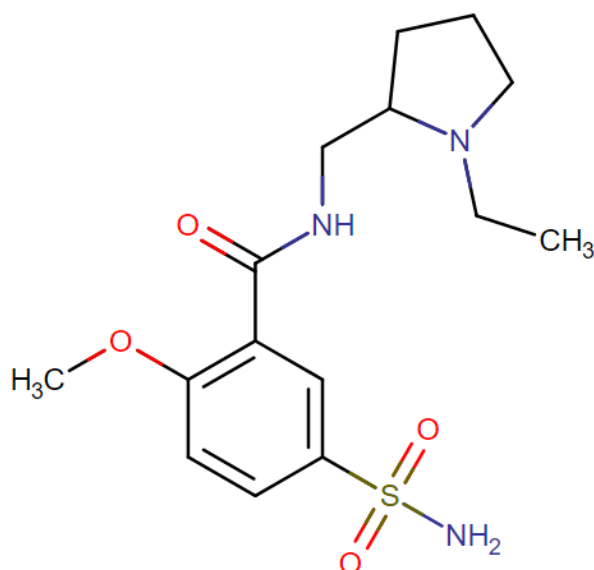
### 3.3.2. Promazin



Slika 4. Molekulska struktura promazina. ([www.drugbank.ca](http://www.drugbank.ca))

Promazin je alifatski fenotijazinski antipsihotik. Zajedno s klorpromazinom pripada skupini neuroleptika kojoj je svojstveno snažno sedacijsko i antikolinergičko djelovanje, umjereno antiemetičko i antimuskarinsko te slabo ekstrapiramidalno djelovanje kao nuspojavu. Fenotijazini blokiraju postsinaptičke dopaminske receptore u mezolimbičkom sustavu i povećavaju promet dopamina blokiranjem D2 somatodendritičkih autoreceptora. Nakon otprilike 12 tjedana kroničnog liječenja, nastupa depolarizacijska blokada dopaminskog sustava te antipsihotičko djelovanje. Blokada dopamina periferno inhibira vagus u probavnom sustavu što ima antiemetičko djelovanje. Također, promazin blokira  $\alpha$ 1 adrenergičke receptore i smanjuje otpuštanje hormona hipotalamusa i hipofize. Blokodom dopaminskih receptora povećava se i otpuštanje prolaktina. Sedacijsko djelovanje promazina na središnji živčani sustav iskazuje se na psihomotoričkom i na afektivnom području. Taj učinak objašnjava se indirektnim djelovanjem na smanjenje napetosti i povećanjem filtriranja unutarnjeg poticanja retikularnog sustava moždanog debla. Blokiranje  $\alpha$ 1 adrenergičkih receptora također pridonosi sedaciji. Indikacije kod kojih se koristi su akutna psihomotorna ekscitacija kod shizofrenije, delirium tremens, akutna alkoholna halucinoza i apstinencijski sindrom, razdraženost, napetost, tjeskoba i bol u bolesnika s kroničnim bolestima i u bolesnika bez nalaza organskih poremećaja, mučnina, povraćanje i štucavica uzrokovana uremijom, antineoplastcima i zračenjem. Pojačava anesteziju i ublažava poslijeoperacijsku štucavicu, mučninu i povraćanje tako da se koristi i kod preoperacijske pripreve bolesnika i premedikacije za opću i lokalnu anesteziju. Primjena fenotijazina u visokim dozama može izazvati ekstrapiramidalne nuspojave, tardivnu diskineziju, povećanje tjelesne težine, fotoosjetljivost, hiperprolaktinemiju, produljenje QT intervala, vensku tromboemboliju, maligni neuroleptički sindrom i agranulocitozu. Iako blokira dopaminske D2 receptore izraženija je blokada serotoninskih 5-HT<sub>2</sub> receptora te su zbog toga ekstrapiramidalne nuspojave manje izražene nego kod drugih antipsihotika [51].

### 3.3.3. Sulpirid

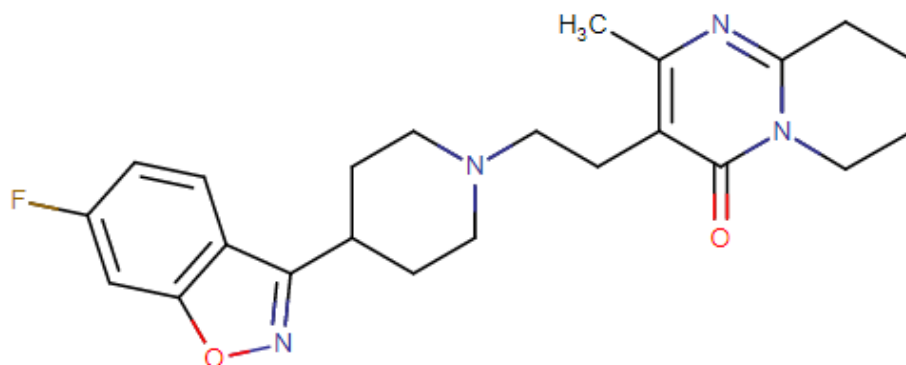


Slika 5. Molekulska struktura sulpirida. ([www.drugbank.ca](http://www.drugbank.ca))

Sulpirid spada u skupinu supstituiranih benzamida, strukturno različitih od fenotiazina, butirofenona i tioksantena. Ima antipsihotičko i antidepresivno djelovanje. Suprotno od većine ostalih neuroleptika koji blokiraju oba dopaminska D1 i D2 receptora, sulpirid je više selektivan i djeluje primarno kao dopaminski D2 antagonist. Čini se da sulpirid nema učinka na noradrenalinске, acetilkolinске, serotoninске, histaminske ili GABA receptore. Ipak, blokada dopaminskih D1 receptora može se javiti pri liječenju s visokim dozama sulpirida. Postoje dokazi da niske doze sulpirida (50 do 150 mg dnevno) djeluju antidepresivno, dok su visoke doze (800 do 1000 mg dnevno) učinkovite na pozitivne simptome shizofrenije. Smatra se da se antidepresivni učinak sulpirida u nižim dozama pripisuje prvenstveno blokadi dopaminskih autoreceptora, te aktivaciji dopaminske transmisije. Sulpirid stimulira izlučivanje prolaktina i istraživana je njegova uporaba pri neodgovarajućoj laktaciji i poboljšanju progestagenske kontracepcije. Isto tako bila je ispitivana i njegova uporaba kod duodenalnog ulkusa zbog njegovog svojstva da poboljšava protok krvi i mukoznu sekreciju gastroduodenalne mukoze. Zabilježeno je i njegovo antiemetičko djelovanje. Koristi se i u liječenju vrtoglavice i migrene. Neželjeni učinci mogu biti produljenje QT intervala, neuroleptički maligni sindrom, smrtnost u starijih osoba s demencijom, venska tromboembolija, ekstrapiramidalni simptomi, agranulocitoza i hiperglikemija [51].



### 3.3.4. Risperidon



Slika 6. Molekulska struktura risperidona. ([www.drugbank.ca](http://www.drugbank.ca))

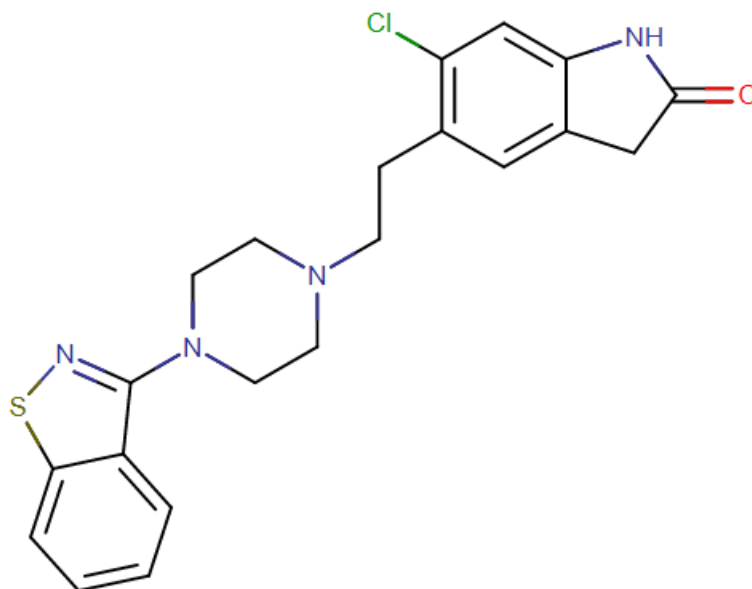
Risperidon spada u drugu generaciju ili atipične antipsihotike benzizoksazolne strukture. Posjeduje veliki afinitet za serotoninergičke 5HT<sub>2</sub> a manji za dopaminergičke D<sub>2</sub> receptore. U odnosu na većinu novijih antipsihotika, pokazuje veći afinitet za D<sub>2</sub> receptore pri čemu je strijatalna zasićenost u standardnim dozama 70–75%. Risperidon se također veže za  $\alpha$ <sub>1</sub> adrenergičke receptore i s nešto manjim afinitetom za H<sub>1</sub> histaminergičke i  $\alpha$ <sub>2</sub> adrenergičke receptore. Antagonističkim učinkom na 5HT<sub>2A</sub> i  $\alpha$ <sub>2</sub> receptorima pri nižim dozama može imati antidepresivni učinak. Inicijalno može izazvati prolaznu hipotenziju zbog blokade  $\alpha$ <sub>1</sub> receptora. Nema sedativni učinak zbog niskog afiniteta za H<sub>1</sub> receptore. Nema afiniteta za kolinergičke receptore. Zbog povišenja doze i izostanka antikolinergičkog učinka ima i veći potencijal za izazivanje ekstrapiramidalnih nuspojava u odnosu na ostale atipične antipsihotike. Iako je snažan D<sub>2</sub> antagonist, što povoljno djeluje na pozitivne simptome shizofrenije, risperidon uzrokuje slabiju depresiju motoričke aktivnosti i indukciju katalepsije nego klasični antipsihotici. Uravnoteženo središnje antagonističko djelovanje na serotonin i dopamin može smanjiti vjerojatnost pojave ekstrapiramidalnih nuspojava i proširiti terapijski učinak na negativne i afektivne simptome shizofrenije [17, 26].

Osim za shizofreniju indiciran je i za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda povezanih s bipolarnim poremećajem, liječenje agresije kod bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom demencijom te perzistentne agresije kod poremećaja u ponašanju u djece od 5 godina i starije te adolescenata s ispodprosječnim intelektualnim sposobnostima ili mentalnom retardacijom. Risperidon je antipsihotik koji se najčešće primjenjuje u dječjoj i adolescentnoj populaciji pacijenata. Mnogi ga kliničari rabe u nižim dozama i u starijih unatoč upozorenju u uputama o povećanoj smrtnosti u toj populaciji. S obzirom na to od neželjenih reakcija može uzrokovati povećanu stopa mortaliteta u starijih osoba s demencijom, štetne cerebrovaskularne događaje, leukopeniju, neutropeniju, agranulocitozu, ekstrapiramidalne simptome, neuroleptički maligni sindrom, konvulzije, produljenje QT intervala, hiperprolaktinemiju, vensku tromboemboliju, hiperglikemiju i dijabetes melitus, povećanje kolesterola i triglicerida te povećanje tjelesne težine. Hiperglikemija, dijabetes

melitus i egzacerbacija već postojećeg dijabetesa su zabilježeni tijekom liječenja risperidonom. U nekim slučajevima, zabilježeno je prethodno povećanje tjelesne mase, što bi moglo biti predisponirajući faktor. Udruženost s ketoacidozom zabilježena je vrlo rijetko, a udruženost s dijabetičkom komom rijetko. Savjetuje se odgovarajuće kliničko praćenje, sukladno uobičajenim smjernicama kod primjene antipsihotika. Bolesnike koji se liječe risperidonom bi trebalo pratiti zbog uočavanja simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike s dijabetesom melitusom trebalo bi redovito pratiti zbog pogoršanja kontrole glukoze. Tjelesnu masu je potrebno redovito kontrolirati [51].

Uspoređujući udio bolesnika sa shizofrenijom liječenih risperidonom i onih koji su primali placebo, u nekoliko placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja koja su trajala 6-8 tjedana, incidencija porasta tjelesne mase bila je statistički značajno veća u skupini koja je primala risperidon (18%) u odnosu na skupinu koja je primala placebo (9%). U dugotrajnim ispitivanjima populacije djece i adolescenata s poremećajima ponašanja, srednji porast tjelesne mase iznosio je 7,3 kg nakon 12 mjeseci liječenja. Očekivani godišnji prirast tjelesne mase u zdrave djece u dobi od 5-12 godina iznosi 3 do 5 kg. U dobi od 12-16 godina u djevojaka je održan taj prirast od 3 do 5 kg godišnje, dok dječaci godišnje dobivaju oko 5 kg [51]. Pregled literature nedavnih studija pokazuje da je kod mladih veća vjerojatnost za razvijanje štetnih metaboličkih nuspojava antipsihotika u odnosu na odrasle. Budući da se mladi liječeni antipsihoticima vjerojatno liječe kroz dugo vremensko razdoblje, od ključne je važnosti dijagnosticirati, liječiti i spriječiti te nuspojave [53].

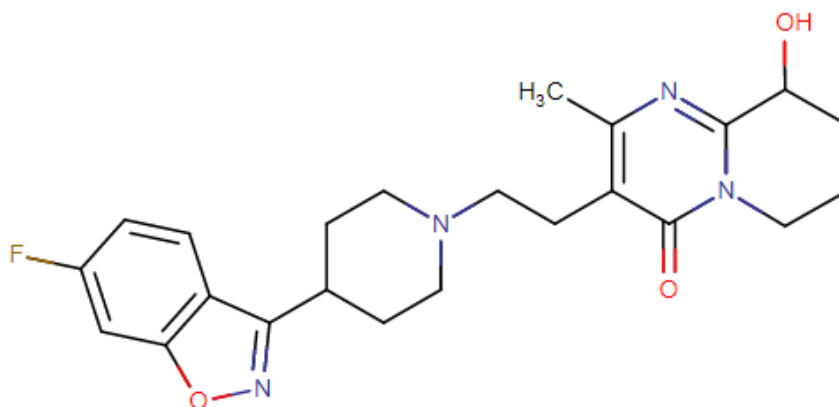
### 3.3.5. Ziprasidon



Slika 7. Molekulska struktura ziprasidona. ([www.drugbank.ca](http://www.drugbank.ca))

Ziprasidon također ima strukturu benzizoksazola, kemijski spada u derivate indola. Pripada drugoj generaciji ili atipičnim antipsihoticima. Pokazuje farmakološki profil širokog spektra preko brojnih receptorskih sustava. Ima snažan afinitet za tip 2 (D2) receptore dopamina te znatno viši afinitet prema tipu 5HT<sub>2A</sub> receptora serotonina. Taj omjer je puno veći nego kod nekih drugih antipsihotika druge generacije [54]. Postoji također antagonizam ziprasidona na 5HT<sub>2C</sub>, 5HT<sub>1D</sub> i 5HT<sub>1A</sub> receptorima serotonina, pri čemu su afiniteti za ova mjesta jednaki ili veći od njegovog afiniteta prema D2 receptoru. Ziprasidon ima umjeren afinitet prema neuronalnom serotoninu i noradrenalinskim transporterima, inhibira ponovnu pohranu noradrenalina i serotonina u neuronima. Pokazuje i umjeren afinitet prema histaminskim H<sub>1</sub> receptorima i  $\alpha$ <sub>1</sub> adrenergičkim receptorima te zanemariv afinitet prema muskarinskim M<sub>1</sub> receptorima [55]. Indiciran za liječenje shizofrenije i maničnih ili mješovitih epizoda razmjerno težeg bipolarnog poremećaja. Ziprasidon može uzrokovati blago do umjereno produljenje QT intervala, neuroleptički maligni sindrom, kožne reakcije, nemir ili sedaciju, tardivnu diskineziju, parkinsonizam, cerebrovaskularne incidente u bolesnika s demencijom, vensku tromboemboliju, hiperprolaktinemiju, povećanje apetita te posljedično i težine [51].

### 3.3.6. Paliperidon

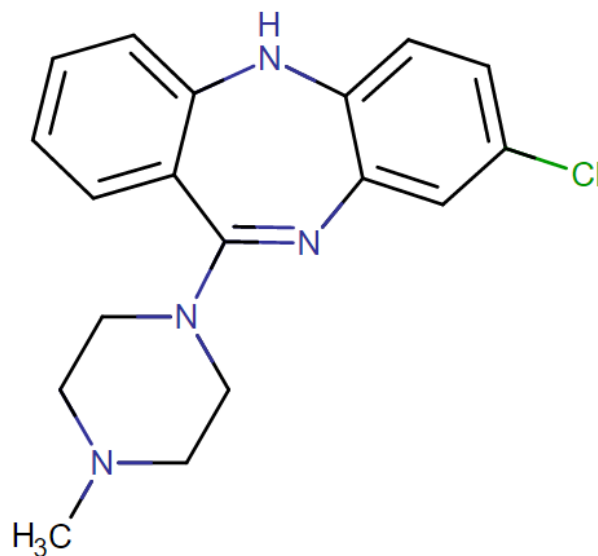


Slika 8. Molekulska struktura paliperidona. ([www.drugbank.ca](http://www.drugbank.ca))

Paliperidon je primarni aktivni metabolit risperidona. Selektivni je blokator djelovanja monoamina čija se farmakološka svojstva razlikuju od tradicionalnih neuroleptika. Paliperidon se snažno veže na serotoninske 5HT<sub>2</sub> i dopaminske D<sub>2</sub> receptore a ujedno i blokira  $\alpha$ <sub>1</sub> adrenergičke receptore te u nešto manjoj mjeri H<sub>1</sub> histaminske i  $\alpha$ <sub>2</sub> adrenergičke receptore. U odnosu na risperidon brže disocira s D<sub>2</sub> receptora i ima manji potencijal za ekstrapiramidalne simptome, a zbog slabijeg afiniteta za 5HT<sub>2C</sub> receptore dovodi do manjeg povećanja tjelesne težine. Farmakološka aktivnost (+) i (-) enantiomera paliperidona je kvalitativno i kvantitativno slična. Ne veže se na kolinergičke receptore. Iako je paliperidon snažan D<sub>2</sub> antagonist za koji se smatra da ublažava pozitivne simptome shizofrenije, on manje izaziva katepsiju i manje utječe na smanjenje motoričke funkcije u odnosu na klasične neuroleptike. Dominantni središnji antagonizam serotonina može umanjiti svojstvo paliperidona da uzrokuje ekstrapiramidne nuspojave. Indiciran je za liječenje shizofrenije i shizoafektivnog poremećaja. Najčešće nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima u odraslih bile su glavobolja, insomnija, sedacija ili somnolencija, parkinsonizam, akatizija, tahikardija, tremor, distonija, infekcija gornjih dišnih puteva, anksioznost, omaglica, povećana težina, mučnina, agitacija, konstipacija, povraćanje, umor, depresija, dispepsija, dijareja, suha usta, zubobolja, mišićno-koštana bol, hipertenzija, astenija, bol u leđima, produljenje QT elektrokardiograma i kašalj. Nuspojave koje su se činile ovisne o dozi uključivale su glavobolju, sedaciju/somnolenciju, parkinsonizam, akatiziju, tahikardiju, distoniju, omaglicu, tremor, infekciju gornjih dišnih puteva, dispepsiju i mišićno-koštanu bol [17, 26].

Ostale moguće neželjene reakcije su maligni neuroleptički sindrom, leukopenija, neutropenija, agranulocitoza, hiperprolaktinemija, ortostatska hipotenzija, konvulzije, hiperglikemija, dijabetes melitus i egzacerbacija već postojećeg dijabetesa. Savjetuje se odgovarajuće kliničko praćenje, sukladno uobičajenim smjernicama primjene antipsihotika. Bolesnike koji se liječe bilo kojim atipičnim antipsihotikom, uključujući paliperidon, treba pratiti zbog mogućih simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike s dijabetes melitusom treba redovito pratiti zbog mogućeg pogoršanja kontrole glukoze. Težina se mora redovito kontrolirati [51].

### 3.3.7. Klozapin



Slika 9. Molekulska struktura klozapina. ([www.drugbank.ca](http://www.drugbank.ca))

Klozapin je triciklički dibenzodiazepin koji pripada skupini atipičnih antipsihotika. Ima snažne anti- $\alpha$  adrenergične, antikolinergične, antihistaminske, i na podražajne reakcije, inhibirajuće učinke. Također je ustanovljeno da posjeduje antiserotoninergična svojstva, veže se snažno na 5HT 2A/2C receptore. Ima samo slabo blokirajuće djelovanje na receptore dopamina D1, D2, D3 i D5 (pri maksimalnoj dozi ne okupira D2 receptore više od 65%, zbog čega ima malen potencijal za ekstrapiramidalne reakcije), ali pokazuje visoki potencijal za D4 receptor. D4 antagonizam ublažava pozitivne simptome dok antagonizam na 5HT2A receptoru ublažava negativne simptome. Terapijski učinak ostvaruje i s pomoću aktivnog metabolita N-desmetiklozapina koji poboljšava kogniciju jer djeluje agonistički na M1 receptore. Antagonističkim učinkom na H1 i  $\alpha$ 1 receptorima izaziva sedaciju već pri niskim dozama, ali se s vremenom i uz povišenje doze ona povlači [17, 26].

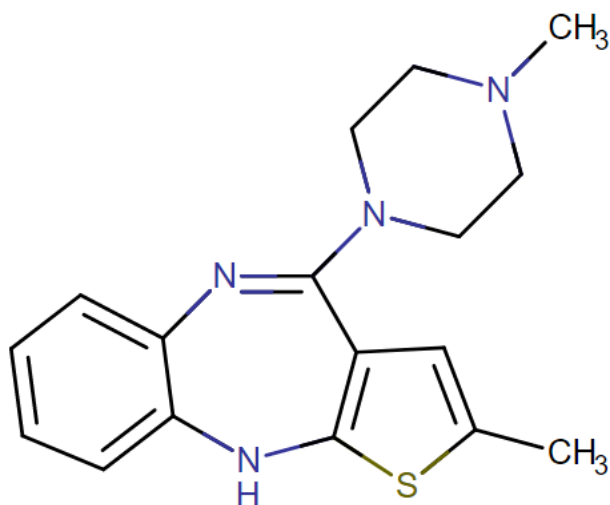
Indiciran je za liječenje bolesnika sa shizofrenijom rezistentnom na terapiju te u bolesnika sa shizofrenijom koji na drugim antipsihotičkim lijekovima, uključujući atipične antipsihotike imaju teške, neurološke nuspojave rezistentne na simptomatsku terapiju, zatim za psihozu kod Parkinsonove bolesti u slučajevima gdje standardna terapija nije imala učinka. Terapijska rezistencija se definira kao izostanak zadovoljavajućeg kliničkog poboljšanja unatoč uporabi odgovarajućih doza najmanje dvaju antipsihotičkih lijekova, uključujući jedan atipični antipsihotik, a propisani su u odgovarajućem trajanju. Klinički je brza i izražena sedacija i jak antipsihotični učinak u bolesnika sa rezistentnom shizofrenijom. U takvim slučajevima je pokazao povoljan učinak na pozitivne i negativne simptome shizofrenije uglavnom u kratkotrajnim ispitivanjima. U usporedbi s klasičnim antipsihoticima klozapin uzrokuje manji broj većih ekstrapiramidalnih reakcija kao što su akutna distonija; parkinsonizmu slične nuspojave i akatizija. Suprotno od klasičnih antipsihotika proizvodi mali ili nikakav porast razine prolaktina, pa se na taj način izbjegavaju nuspojave kao što su ginekomastija, amenoreja, galaktoreja i impotencija [51].

Ozbiljne moguće nuspojave tijekom liječenja su granulocitopenija i agranulocitoza s procijenjenom učestalosti od 3% odnosno 0,7%. S obzirom na taj rizik uporabu klozapina potrebno je ograničiti na bolesnike koji su rezistentni na drugu terapiju ili bolesnike s

psihozom kod Parkinsonove bolesti gdje standardna terapija nije imala učinka i bolesnike kod kojih su moguće redovite hematološke kontrole. Incidencija agranulocitoze i stopa smrtnosti u onih koji su razvili agranulocitozu je značajno pala nakon uvođenja praćenja broja bijelih krvnih stanica i apsolutnog broja neutrofila. Pri svakoj posjeti, bolesnike koji primaju klozapin potrebno je podsjetiti da se odmah obrate svom liječniku ako se počne razvijati bilo kakva infekcija. Osobita pozornost mora se posvetiti simptomima nalik gripi kao što su vrućica ili grlobolja te drugim znakovima infekcije, što može ukazivati na neutropeniju. Bolesnici i njihovi skrbnici moraju biti obaviješteni da u slučaju bilo kojeg od ovih simptoma trebaju odmah napraviti krvne pretrage. Liječnike koji propisuju lijek treba poticati na čuvanje zapisa krvnih pretraga bolesnika i na poduzimanje potrebnih koraka kako bi spriječili da ovi bolesnici u budućnosti ponovno uzmu lijek. Dok je praćenje krvnih testova neophodni dio brige o bolesnicima koji primaju klozapin, zdravstveni radnik mora biti svjestan drugih rijetkih ali ozbiljnih nuspojava koje se mogu rano dijagnosticirati samo opreznim promatranjem i ispitivanjem bolesnika kako bi se spriječio pobol (morbiditet) i smrtnost (mortalitet) [51].

Osim agranulocitoze koja je najozbiljnija nuspojava mogući su i napadaji, kardiovaskularni učinci, vrućica, omamljenost, sedacija, omaglica, tahikardija, konstipacija, hipersalivacija, porast tjelesne težine, šećerna bolest, oštećena tolerancija na glukozu, hiperosmolarna koma, ketoacidoza, teška hiperglikemija, hiperkolesterolemija i hipertrigliceridemija. Poremećaj tolerancije glukoze i/ili razvoj ili egzacerbacija šećerne bolesti rijetko su bili prijavljeni tijekom liječenja klozapinom. U vrlo rijetkim prilikama je u bolesnika liječenih klozapinom bez prethodne hiperglikemije u anamnezi bila prijavljena teška hiperglikemija, koja je ponekad dovela do ketoacidoze/hiperosmolarne kome. Razine glukoze su se u većine bolesnika vratile na normalu nakon prekida liječenja, a u nekoliko se slučajeva hiperglikemija vratila nakon ponovnog početka liječenja. Premda većina bolesnika ima čimbenike rizika za šećernu bolest koja nije ovisna o inzulinu, hiperglikemija je također bila zabilježena u bolesnika u kojih nisu bili poznati čimbenici rizika. Kada su postali dostupni podaci praćenja, prestanak primjene klozapina uglavnom je doveo do poboljšanja poremećaja tolerancije glukoze, a ponovna primjena klozapina je kao rezultat imala ponovnu pojavu. Bolesnike s utvrđenom dijagnozom šećerne bolesti koji započinju liječenje atipičnim antipsihotikom potrebno je redovito pratiti zbog mogućeg pogoršanja kontrole glukoze. Bolesnici s čimbenicima rizika za šećernu bolest (npr. pretilost, šećerna bolest u obiteljskoj anamnezi) koji započinju liječenje atipičnim antipsihoticima moraju obaviti pretragu glukoze u krvi natašte na početku liječenja te periodički tijekom liječenja. Bolesnici u kojih se razviju simptomi hiperglikemije tijekom liječenja atipičnim antipsihoticima moraju obaviti pretragu glukoze u krvi natašte. U nekim slučajevima hiperglikemija se povukla kada je prekinuta primjena atipičnih antipsihotika; međutim, neki bolesnici morali su nastaviti liječenje šećerne bolesti unatoč prestanku uzimanja suspektnog lijeka. Prestanak primjene klozapina potrebno je razmotriti u bolesnika u kojih nije uspjelo aktivno upravljanje njihovom hiperglikemijom. Preporučuje se i kliničko praćenje razine lipida i tjelesne težine [51, 56].

### 3.3.8. Olanzapin



Slika 10. Molekulska struktura olanzapina. ([www.drugbank.ca](http://www.drugbank.ca))

Olanzapin je tienobenzodiazepin, kemijski vrlo sličan klozapinu, također je triciklički spoj koji pripada skupini atipičnih antipsihotika. Indiciran je kod shizofrenije, umjerenih do teških epizoda manije i za prevenciju relapsa u bolesnika s bipolarnim poremećajem čije su manične epizode reagirale na liječenje olanzapinom. U odnosu na klozapin ima veći afinitet za D2 receptore, ali znatno manji od haloperidola, te u skladu s tim iznimno rijetko izaziva ekstrapiramidalne simptome, čemu dodatno pridonosi i antimuskarinski učinak [17, 26].

Antagonističkim učinkom na H1 i 5HT<sub>2C</sub> receptorima uzrokuje povećanje tjelesne težine te ima i dijabetogeni potencijal vjerojatno zbog snažne blokade M3 receptora. S obzirom na to smatra se vrlo prikladnim izborom za liječenje psihoza u pacijenata koji ne naginju povećanju tjelesne mase. Međutim ta nuspojava, ako se javi, može se povoljno iskoristiti u anorektičnih pacijenata gdje je povećanje tjelesne mase poželjno. Za prokognitivni učinak odgovorna je blokada 5HT<sub>6</sub> receptora. Postoje i istraživanja koja upućuju na njegov antiemetički učinak blokadom 5HT<sub>3</sub> receptora, što može biti korisno kod kemoterapije [57, 58]. U pretkliničkim ispitivanjima olanzapin je pokazao raspon afiniteta za receptore za serotonin 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>; dopamin D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; kolinergičke muskarinske receptore M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>;  $\alpha$ 1 adrenergičke; i histaminske H<sub>1</sub> receptore. Pokazao je veći afinitet za serotoninске 5HT<sub>2</sub> nego dopaminske D<sub>2</sub> receptore. Elektrofiziološka istraživanja su pokazala da olanzapin selektivno smanjuje okidanje mezolimbickih dopaminergičkih neurona, dok ima mali utjecaj na strijatalne putove uključene u motoričku funkciju. Učinak olanzapina na D<sub>2</sub> receptorima rezultira pozitivnim učincima ovog lijeka kao što su smanjenje halucinacija, zabluda, neorganiziranog govora, mišljenja i ponašanja. S druge strane, njegov utjecaj na serotoninске 5HT<sub>2A</sub> receptore sprječava pojavu anhedonije, alogije, avolucije i nedostatka pažnje [17, 26].

Najčešće zabilježene nuspojave (uočene u  $\geq 1\%$  bolesnika) povezane s primjenom olanzapina u kliničkim ispitivanjima bile su somnolencija, povećanje tjelesne mase, eozinofilija, povišenje vrijednosti prolaktina, kolesterola, glukoze i triglicerida, glukozurija, povećanje apetita, omaglica, akatizija, parkinsonizam, leukopenija, neutropenija, diskinezija, ortostatska hipotenzija, antikolinergički učinci, prolazni asimptomatski porast razina jetrenih aminotransferaza, osip, astenija, umor, pireksija, artralgiya, povišenje razine alkalne fosfataze,

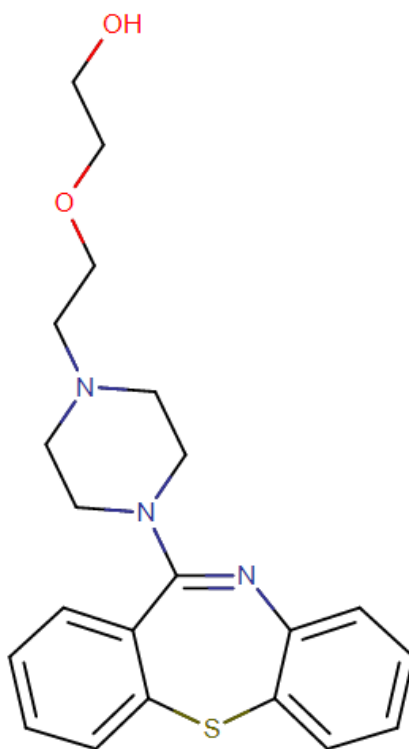
visoka razina gama glutamiltransferaze, visoka razina mokraćne kiseline, visoka razina kreatin fosfokinaze i edemi. Moguća je iznenadna srčana smrt, napadaji, tromboembolija, produljenje QT intervala i maligni neuroleptički sindrom.

Manje često su zabilježeni hiperglikemija i/ili razvoj ili egzacerbacija dijabetesa, ponekad povezani s ketoacidozom ili komom, uključujući neke smrtno slučajeve. U nekim je slučajevima zabilježeno prethodno povećanje tjelesne mase što može biti predisponirajući čimbenik. Savjetuje se odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika u skladu s važećim smjericama za primjenu antipsihotika, na primjer redovito mjerenje vrijednosti glukoze u krvi na početku liječenja, 12 tjedana nakon početka liječenja olanzapinom te jednom godišnje nakon toga. U bolesnika liječenih bilo kojim antipsihotikom, uključujući olanzapin, treba pratiti pojavu znakova i simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike s dijabetesom melitusom ili čimbenicima rizika za razvoj dijabetesa melitusa treba redovito pratiti zbog mogućeg pogoršanja glikemije. Redovito treba pratiti tjelesnu masu, npr. na početku, nakon 4, 8 i 12 tjedana od početka liječenja olanzapinom, te svaka 3 mjeseca nakon toga [51, 59, 60, 61].

Zapažene su neželjene promjene vrijednosti lipida u bolesnika liječenih olanzapinom u placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Promjene lipida treba prikladno klinički liječiti, posebno u bolesnika s dislipidemijom ili u bolesnika s čimbenicima rizika za razvoj poremećaja lipida. U bolesnika liječenih bilo kojim antipsihotikom, uključujući olanzapin, potrebno je redovito pratiti razinu lipida prema smjericama za primjenu antipsihotika, na primjer, na početku liječenja, 12 tjedana nakon početka liječenja olanzapinom te svakih 5 godina nakon toga [51].



### 3.3.9. Kvetiapin



Slika 11. Molekulska struktura kvetiapina. ([www.drugbank.ca](http://www.drugbank.ca))

Kvetiapin također pripada skupini tricikličkih atipičnih antipsihotika te ima kompleksnu kemijsku strukturu vrlo sličnu klopazinu. U osnovi je 5HT<sub>2A</sub> i D<sub>2</sub> antagonist te ima izražen antihistaminski, antikolinergički i antiadrenergički učinak. Razlike se očituju osobito pri različitim dozama i različitim oralnim formulacijama lijeka. Njegovo istaknuto svojstvo jest H<sub>1</sub> antagonizam koji vjerojatno pridonosi poboljšanju spavanja, što može, u konačnici, poboljšati poremećeno spavanje u pojedinim psihijatrijskim poremećajima. Međutim, to svojstvo može pridonijeti dnevnoj sediranosti osobito u kombinaciji s blokadom M<sub>1</sub> i  $\alpha$ <sub>1</sub> receptora. Kvetiapin ima važan aktivni metabolit norkvetiapin (N-dealkil kvetiapin) koji pridonosi dodatnim učincima na receptorima pa tako djeluje na 5HT<sub>1A</sub> receptore kao parcijalni agonist i na 5HT<sub>2C</sub> receptore kao antagonist te inhibira noradrenalinski transporter. Ovim dodatnim učincima poboljšava raspoloženje i kognitivne funkcije. Antagonizam na 5HT<sub>2C</sub> i H<sub>1</sub> receptorima uzrokuje povećanje tjelesne težine. Kombinacija antagonizma između receptora, s većom selektivnosti prema 5HT<sub>2</sub> naspram D<sub>2</sub> receptora, vjeruje se, pridonosi kliničkim antipsihotičnim svojstvima i slabijim ekstrapiramidalnim nuspojavama kvetiapina u usporedbi s tipičnim antipsihoticima. Kvetiapin i norkvetiapin nemaju značajnijeg afiniteta za receptore benzodiazepina, ali pokazuju visok afinitet za histaminergičke i adrenergičke  $\alpha$ <sub>1</sub> receptore i umjeren afinitet za adrenergičke  $\alpha$ <sub>2</sub> receptore. Kvetiapin također ima nizak ili nikakav afinitet za muskarinske receptore, dok norkvetiapin ima umjeren do visok afinitet za nekoliko muskarinskih receptora, što može pojasniti antikolinergičke (muskarinske) učinke. Moguće je da inhibicija noradrenalinskog prijenosnika i djelomičan agonistički učinak norkvetiapina na mjestu 5HT<sub>1A</sub> receptora pridonosi terapijskoj djelotvornosti kvetiapina kao antidepresiva. Kvetiapin ne dovodi do preosjetljivosti dopaminskih D<sub>2</sub> receptora nakon kronične primjene za razliku od tipičnih

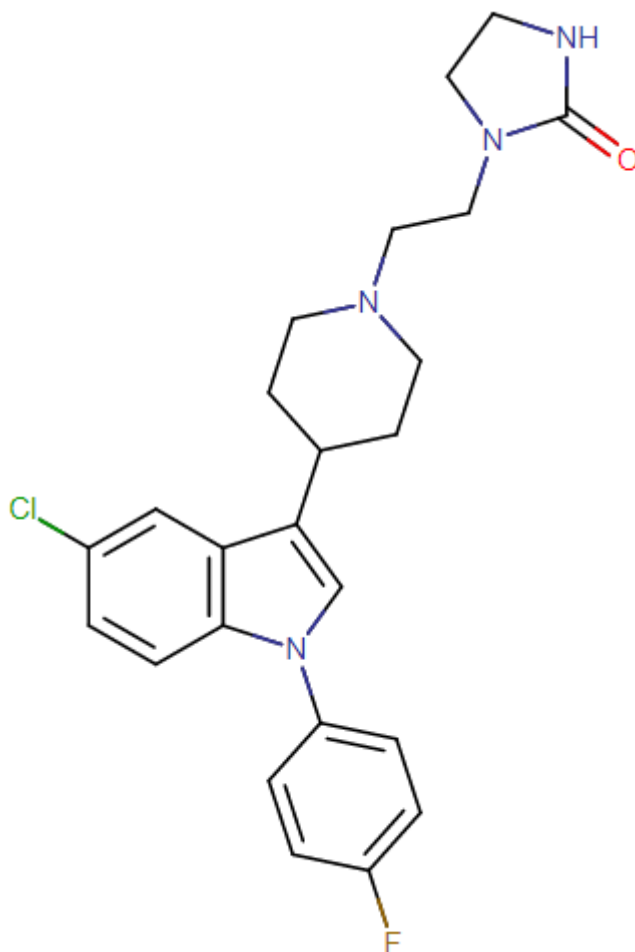
antipsihotika. Dobro se podnosi i može se koristiti kod pacijenata koji su imali preosjetljivost na klopazin ili olanzapin i kod starijih bolesnika. Sveobuhvatno ima dobar omjer koristi i rizika i može se koristiti kao terapija prvog izbora kod shizofrenije [17, 62].

Indiciran je za liječenje shizofrenije, umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju, velikih depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju, za sprječavanje ponovne pojave maničnih ili depresivnih epizoda u bolesnika s bipolarnim poremećajem koji su prethodno odgovorili na liječenje kvetiapiinom te kao dodatna terapija velikih depresivnih epizoda u bolesnika sa velikim depresivnim poremećajem. Kao "off-label" lijek može se primjenjivati kod post-traumatskog stresnog poremećaja i psihoze povezane s Parkinsonovom bolesti [63, 64].

Najčešće zabilježene nuspojave koje izaziva kvetiapin ( $\geq 10\%$ ) su: somnolencija, omaglica, glavobolja, suha usta, simptomi ustezanja (kod prekida primjene lijeka), porast razine triglicerida u serumu, porast razine ukupnog kolesterola (pretežno LDL kolesterola), smanjenje razine HDL kolesterola, povećanje tjelesne težine, smanjenje razine hemoglobina i ekstrapiramidalni simptomi. Teške kožne nuspojave (engl. severe cutaneous adverse reactions, SCARs) uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu, lijekom uzrokovan osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima zabilježeni su vezano uz liječenje kvetiapiinom. Moguća je i reakcija neuroleptičkog malignog sindroma, neutropenija, agranulocitoza, produljenje QT intervala, tromboembolija i cerebrovaskularni štetni događaji u populaciji oboljeloj od demencije. Ne preporučuje se primjena kvetiapina u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatnih podataka za tu dobnu skupinu. U kratkoročnim placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima bolesnika s velikim depresivnim epizodama u bipolarnom poremećaju primijećen je povećani rizik od događaja povezanih sa suicidom u mlađih odraslih bolesnika (mlađi od 25 godina) koji su uzimali kvetiapin u usporedbi s onima liječenim placebo (3,0% u odnosu na 0%) [62].

S obzirom na rizik od pogoršanja metaboličkog profila primijećenog u kliničkim ispitivanjima, koje uključuje promjene tjelesne težine, glukoze u krvi i lipida, potrebno je ocijeniti metaboličke parametre bolesnika pri uvođenju liječenja, a promjene tih parametara treba redovito kontrolirati tijekom liječenja. Pogoršanje navedenih parametara treba zbrinjavati sukladno kliničkoj praksi [51].

### 3.3.10. Sertindol



Slika 12. Molekulska struktura sertindola. ([www.drugbank.ca](http://www.drugbank.ca))

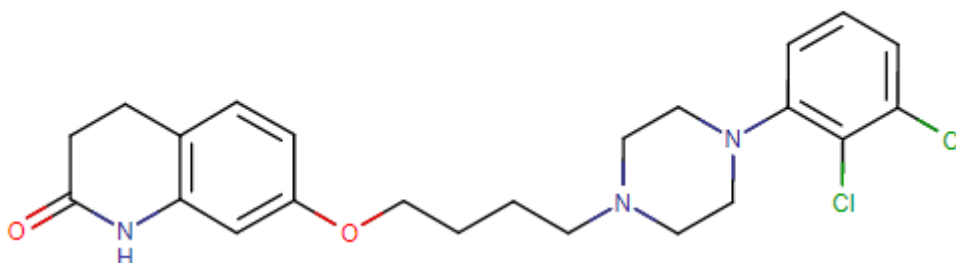
Sertindol je atipični fenilindolni noviji antipsihotik. 1996. godine je stavljen na europsko tržište a ubrzo nakon povučen zbog brojnih kardioloških nuspojava. Trenutno je ponovno odobren i na tržištu. Pretpostavlja se da neurofarmakološki profil sertindola, kao antipsihotičkog lijeka, proizlazi iz njegovog selektivnog inhibicijskog učinka na mezolimbicke dopaminergičke neurone i da je posljedica balansiranog inhibicijskog učinka na centralne dopaminske D2 i serotoninske 5HT2 receptore kao i na  $\alpha 1$  adrenergičke receptore. Sertindol nema učinka na muskarinske i histaminske H1 receptore. Poboljšava pozitivne i negativne simptome, a učinkovit je i za liječenje shizofrenije rezistentne na druge neuroleptike. Povezan je s niskom stopom ekstrapiramidalnih simptoma [65, 66].

Indiciran je za liječenje shizofrenije. Vezano uz njegovu kardiovaskularnu sigurnost, sertindol se smije primjenjivati samo kod bolesnika koji ne podnose barem jedan od ostalih antipsihotika a u kojih je moguć redoviti nadzor elektrokardiograma i ne smije se davati u hitnim stanjima, npr. za brzo uklanjanje simptoma kod bolesnika s akutnim pogoršanjem [67].

Najčešće nuspojave prema opadanju učestalosti su: rinitis/nazalna kongestija, abnormalna ejakulacija (smanjen volumen ejakulata), omaglica, suhoća usta, posturalna hipotenzija, povećanje tjelesne težine, hiperglikemija, hiperprolaktinemija, periferni edemi, dispneja,

parestezije, i produljeni QT interval. Moguća je i povećana smrtnost kod starijih osoba s demencijom, tromboembolija i maligni neuroleptički sindrom [51, 68].

### 3.3.11. Aripiprazol



Slika 13. Molekulska struktura aripiprazola. ([www.drugbank.ca](http://www.drugbank.ca))

Aripiprazol pripada trećoj generaciji antipsihotika i ima fenilpiperazinsku strukturu. Razlikuje se od većine drugih antipsihotika jer svoj osnovni mehanizam djelovanja ostvaruje kao parcijalni agonist D2 receptora. Ovo svojstvo omogućuje antipsihotični učinak visokom zasićenosti D2 receptora, ali bez istodobnog izazivanja ekstrapiramidalnih simptoma i hiperprolaktinemije. Dodatna važna farmakološka svojstva koja pridonose njegovu farmakološkom profilu uključuju antagonizam 5HT<sub>2A</sub>, parcijalni agonizam 5HT<sub>1A</sub> i 5HT<sub>7</sub> antagonizam. Ima vrlo slab ili gotovo odsutan potencijal vezanja za receptore povezane sa znatnom sediranosti. Čini se da nema farmakološko djelovanje koje je povezano s povećanjem tjelesne težine i kardiometaboličkim rizikom (dislipidemija i inzulinska rezistencija). Aripiprazol je in vitro pokazao visok afinitet vezanja za dopaminske D<sub>2</sub> i D<sub>3</sub>, serotoninske 5HT<sub>1A</sub> i 5HT<sub>2A</sub> receptore i umjeren afinitet za dopaminske D<sub>4</sub>, serotoninske 5HT<sub>2C</sub> i -HT<sub>7</sub>,  $\alpha$ <sub>1</sub> adrenergičke i histaminske H<sub>1</sub> receptore. Aripiprazol je također pokazao umjeren afinitet vezanja za mjesto ponovne pohrane serotonina i zanemariv afinitet za muskarinske receptore. Interakcija s drugim receptorima osim dopaminskog i serotoninskog podtipa može objasniti neke druge kliničke učinke aripiprazola [17, 69].

Indiciran je za liječenje shizofrenije u odraslih i adolescenata u dobi od 15 i više godina, za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju tipa I te za prevenciju nove manične epizode u odraslih osoba s pretežno maničnim epizodama u kojih su prethodne manične epizode odgovorile na liječenje aripiprazolom, i za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju tipa I u adolescenata u dobi od 13 godina i starijih tijekom najdulje 12 tjedana [51].

Najčešće prijavljene nuspojave u placebo kontroliranim ispitivanjima su akatizija i mučnina, od kojih se svaka javlja u više od 3 % bolesnika liječenih oralnim aripiprazolom. Osim toga moguće su i leukopenija, neutropenija, trombocitopenija, hiperprolaktinemija, hiperglikemija, suicidalnost, neuroleptički maligni sindrom, tardivna diskinezija, konvulzija, ekstrapiramidalni poremećaj, tremor, glavobolja, sedacija, pospanost, omaglica, nagla neobjašnjiva smrt, produljenje QT intervala, tromboembolija, ortostatska hipotenzija, jetrene nuspojave, kožne reakcije, poremećaj regulacije tjelesne temperature i serotoninski sindrom [70].

Povećanje tjelesne težine uobičajeno je u bolesnika sa shizofrenijom i bipolarnom manijom zbog komorbiditeta, uporabe antipsihotika koji uzrokuju debljanje i nezdravog načina života, a može dovesti do teških komplikacija. Povećanje tjelesne težine u bolesnika kojima je bio propisan aripiprazol prijavljeno je u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Kad je prisutno, obično se vidi u onih sa značajnim rizičnim čimbenicima kao što su šećerna bolest, poremećaji štitne žlijezde ili pituitarni adenom u anamnezi. U kliničkim se ispitivanjima nije pokazalo da aripiprazol izaziva klinički značajno povećanje tjelesne težine u odraslih osoba. U ispitivanjima adolescentnih bolesnika s bipolarnom manijom, pokazalo se da je aripiprazol povezan s povećanjem tjelesne težine nakon 4 tjedna liječenja. Treba pratiti povećanje tjelesne težine u adolescentnih bolesnika s bipolarnom manijom. Ako je povećanje tjelesne težine klinički značajno, treba razmotriti smanjenje doze [51].

Kako je već spomenuto, u istraživanjima se nije pokazalo da aripiprazol inducira klinički značajno povećanje tjelesne težine kod odraslih osoba. U 26-tjednom, olanzapinom kontroliranom, dvostruko slijepom, multinacionalnom ispitivanju shizofrenije koje je uključilo 314 odraslih bolesnika i gdje je primarna mjera ishoda bilo povećanje tjelesne težine, značajno manje bolesnika imalo je povećanje tjelesne težine od najmanje 7% u odnosu na početnu vrijednost (tj. prirast od najmanje 5,6 kg na prosječnu početnu težinu od ~ 80,5 kg) u skupini na aripiprazolu (n = 18, ili 13 % bolesnika koji su se mogli procijeniti) u usporedbi sa skupinom koja je uzimala olanzapin (n = 45, ili 33 % bolesnika koji su se mogli procijeniti). U objedinjenoj analizi lipidnih parametara prikupljenih u placebo kontroliranim ispitivanjima u odraslih bolesnika nije se pokazalo da aripiprazol izaziva klinički značajne promjene razine ukupnog kolesterola, triglicerida, HDL-a i LDL-a [51].

## 4. Rasprava

### 4.1. Metabolički sindrom

Metabolički sindrom, koji se još naziva i sindromom X, je obilježen viškom masnog tkiva u području trbuha i uzrokovanjem barem jednog od sljedećeg: otpornosti stanica na inzulin, dislipidemije i hipertenzije (tablica 5). Svjetska zdravstvena organizacija 1998. godine prva definira metabolički sindrom postojanjem povišene razine inzulina ili glukoze na tašte [5.6-6.0 mmol/L]) zajedno s dva ili više od sljedećih kriterija: debljina trbušnog tipa, poremećaj regulacije masti (dislipidemija, hipertrigliceridemija), povišen krvni tlak te mikroalbuminurija. Zbog potrebe za internacionalno standardiziranom definicijom metaboličkog sindroma 2005. godine je Internacionalna dijabetička federacija (International Diabetic Federation - IDF) predložila definiciju za opću uporabu (tablica 6). Prema njoj, metabolički sindrom je definiran središnjom pretilošću, koja je pak definirana opsegom struka specifičnim za dob i etničku pripadnost (za Europljane:  $\geq 94$  cm za muškarce,  $\geq 80$  cm za žene), uz prisutnost dvije od četiri navedene komponente: povišene koncentracije triglicerida ( $\geq 1,7$  mmol/l ili  $\geq 150$  mg/dcl), niske razine HDL kolesterola ( $<1,03$  mmol/l ili  $<40$  mg/dcl kod muškaraca te  $<1,29$  mmol/l ili  $<50$  mg/dcl kod žena), povišenog krvnog tlaka (sistolčki,  $\geq 130$  ili dijastolički  $\geq 85$  mmHg) te povišene razine glukoze u plazmi ( $\geq 5,6$  mmol/l ili  $\geq 100$  mg/dcl, ili prethodno dijagnosticiran dijabetes tipa 2). Dodatne komponente, za koje su potrebna daljnja istraživanja i definiranja uključuju proinflatorna i protrombotička stanja [71, 72, 73].

Uzroci, komplikacije, dijagnoza i liječenje su slični onima kod pretilosti. Sindrom se češće razvija u ljudi kod kojih se masno tkivo nakuplja oko trbuha i koje ima veliku metaboličku aktivnost (što se naziva nakupljanjem u obliku jabuke) i koji imaju velik omjer između opsega struka i opsega bokova. Ovaj je sindrom rjeđi u ljudi kod kojih se masno tkivo nakuplja oko bokova (što se naziva nakupljanjem u obliku kruške) i koji imaju nizak omjer opsega struka i bokova.

Višak masnog tkiva oko trbuha dovodi do viška slobodnih masnih kiselina u veni porte, povećavajući nakupljanje masti u stanicama jetre i mišića. Dolazi do otpornosti jetre i mišića na inzulin, hiperinzulinemije, dislipidemija, hipertenzije, te na kraju do dijabetesa i koronarne bolesti. Razine mokraćne kiseline u serumu su tipično povišene (hiperuricemija), a razvija se i protrombotično stanje (uz povišene razine fibrinogena i aktivatora plazminogena) te mikroalbuminurija.

Točna etiologija nastanka metaboličkog sindroma još uvijek je nejasna, no poznato je da uključuje kompleksnu interakciju genetičkih, metaboličkih te čimbenika iz okoliša. Među čimbenicima iz okoliša, glavnu važnost u prevenciji i terapiji ovoga stanja ima adekvatna prehrana. Metabolički sindrom najčešće je uzrokovan pogrešnim načinom života. Izloženost stresu, neredovita i nepravilna prehrana, neaktivnost, nedostatak sna samo su neke od odrednica životnog stila modernog čovjeka. Zbog sjedilačkog načina života i pretjeranog unosa kalorija ovaj sindrom postaje sve češći zdravstveni problem i u svijetu i u Hrvatskoj. Komplikacije koje su posljedica sindroma znatno smanjuju trajanje i kvalitetu života bolesnika, a uz to su i velik socioekonomski teret. Radi smanjenja njegove učestalosti dane su razne preporuke, osnova kojih je promjena loših životnih navika koje su dovele do njegova razvoja [74, 75].

Prvi opisani slučajevi metaboličkih nuspojava antipsihotika potječu još iz 1956. godine. Tada su, četiri godine nakon uvođenja prvog antipsihotika klorpromazina u terapiju, objavljeni podaci o pojavi hiperglikemije i glukozurije kod prethodno euglikemičnih bolesnika koji su uzimali klorpromazin. U isto vrijeme opisani su i slučajevi o slabijoj kontroli glikemije u dijabetičara koji su uzimali klorpromazin. Nakon isključivanja klorpromazina u opisanim slučajevima došlo je do normaliziranja glikemije, odnosno do uspostavljanja kontrole šećerne bolesti kakva je bila i prije uzimanja antipsihotika [76, 77]. Pokazalo se, međutim, da se metaboličke nuspojave ne javljaju samo kod primjene konvencionalnih antipsihotika poput klorpromazina. Danas smo, naime, suočeni sa sličnim problemima kod primjene novijih, takozvanih atipičnih antipsihotika. Uvođenje atipičnih antipsihotika u terapiju bitno je unaprijedilo liječenje bolesnika sa shizofrenijom i ostalim psihotičnim poremećajima. Glavna prednost ovih lijekova u odnosu na konvencionalne antipsihotike je manja učestalost ekstrapiramidalnih nuspojava, kao i hiperprolaktinemije, te sveukupno bolja podnošljivost. Ipak, neki od atipičnih antipsihotika povezuju se s porastom tjelesne težine, pojavom šećerne bolesti i porastom koncentracije kolesterola i triglicerida [78].

S obzirom na to skoro svi antipsihotici, tipični i atipični, uzrokuju povećanje tjelesne težine i metaboličke nuspojave [79]. Nedavna meta-analiza poredala je antipsihotike prema vjerojatnosti da će izazvati metabolički sindrom [80]:

Klozapin > olanzapin ≥ kvetiapin = risperidon = tipični antipsihotici = amisulpirid ≥ aripiprazol > placebo.

Uloga ljekarnika je bitna u prepoznavanju i sprječavanju metaboličkog sindroma. Glavne ljekarničke intervencije kod tih osoba su njihovo rano prepoznavanje, tj. identificiranje osoba s povećanim rizikom, pravilno savjetovanje pacijenata o promjenama životnih navika i ako je moguće, praćenje stanja bolesnika. Ljekarnička uloga bitna je i u osvješćivanju populacije, promicanju zdravlja i prevenciji, tj. informiranju i davanju savjeta o zdravom načinu života. Ljekarnik također treba prepoznati moguće probleme vezane uz lijekove, među koje spadaju najčešće nuspojave, interakcije i kontraindikacije antihipertenziva, antidijabetika i hipolipemika ili otkrivanje indikacije za koju nedostaje liječenje. Vrlo je važno da ljekarnik prepozna lijekove koji mogu nepovoljno utjecati na tjelesnu masu u pretilih osoba te procijeni njihovu potrebu i mogućnost promjene terapije. Vrlo je važna i uloga ljekarnika u praćenju osoba s povećanim rizikom. U tu svrhu neke ljekarne nude dodatne usluge mjerenja krvnog tlaka, tjelesne mase i opsega struka, kao i usluge kontrole određenih parametara iz krvi, primjerice mjerenje glukoze, triglicerida i HDL-a s pomoću mjerača za analizu test-trakica. Da bi mogao pravilno savjetovati, ljekarnik treba imati znanja o dijetama i ostalim preporukama za promjene životnih navika koje se temelje na znanstvenim dokazima. Ljekarnik primjerice treba točno uputiti pacijenta u odabir dijete ovisno o potrebnoj restrikciji kalorija. Preporučuje se da se pacijentu zadane količine prikažu slikovito (npr. odrezak mesa veličine dlana, količina riže koja stane u šaku itd.) kako bi pacijenti to mogli jednostavno primijeniti u praksi. Isto tako treba imati znanja o preporučenim i zabranjenim namirnicama u bolesnika koji imaju povišen krvni tlak, hiperlipidemiju ili povišenu koncentraciju glukoze u krvi.

Tablica 5. Najnoviji kriteriji za dijagnozu metaboličkog sindroma. Za postavljanje dijagnoze moraju postojati barem tri pokazatelja [71].

| <b>POKAZATELJ</b>                              | <b>VRIJEDNOST</b>                  |
|--|------------------------------------|
| Opseg struka (cm)                              | >102 za muškarce<br>>88 za žene    |
| Razina glukoze natašte (mmol/L)                | ≥6,1                               |
| Razina glukoze 2 h nakon obroka (mmol/L)       | ≥7,7                               |
| Krvni tlak (mmHg)                              | ≥130/85                            |
| Razina triglicerida na prazan želudac (mmol/L) | ≥1,7                               |
| Lipoproteini niske gustoće (LDL [mmol/L])      | ≥2,59                              |
| Lipoproteini visoke gustoće (HDL [mmol/L])     | ≤1.04 za muškarce<br>≤1.29 za žene |

Tablica 6. IDF kriteriji za dijagnozu metaboličkog sindroma: prisutnost visceralne pretilosti i dva od navedenih pokazatelja [74].

| <b>POKAZATELJ</b> | <b>VRIJEDNOST</b>  |
|-------------------|--|
| Opseg struka      | Ovisno o etnicitetu; za Europljane: ≥ 94 cm (muškarci), 80 cm (žene)                         |
| Krvni tlak        | ≥ 130/85 mmHg ili prisutna terapija za hipertenziju  |
| Dislipidemija     | Trigliceridi ≥ 1,7 mmol/L  |
|                   | HDL < 1,03 mmol/L kod muškaraca, 1,29 mmol/L kod žena ili prisutna terapija za dislipidemiju |
| Disglukemija      | Glukoza natašte ≥ 5,6 mmol/L ili prethodno dijagnosticiran dijabetes                         |



## 4.2. Antipsihoticima uzrokovano povećanje tjelesne težine

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) u svijetu je 2016. godine bilo 1,9 bilijuna osoba s povećanom tjelesnom masom i 650 milijuna pretilih. 38 milijuna djece je bilo povećane tjelesne mase u 2019. godini [81]. U Hrvatskoj pretilost ima 20,37% odraslog stanovništva, 20,14% muškaraca i 20,60% žena, od čega u dobi od 45 do 54 godine 27,85% muškaraca i 32,82% žena [82]. Ovakav porast debljine dovodi i do porasta troška za sustav javnog zdravstva, što predstavlja zaseban društveno - politički problem. Povišeni indeks tjelesne mase (kod povišene tjelesne težine ITM je veći od 25 a kod pretilosti je njegova vrijednost iznad 30) povezan je s razvojem kardiovaskularnih rizika poput arterijske hipertenzije, inzulinske rezistencije i šećerne bolesti, odnosno ishemijske bolesti srca i ishemijskog moždanog udara [83]. Pretilost je povezana s većom učestalošću angine pektoris, infarkta miokarda, srčanog zatajenja i iznenadne srčane smrti, najvjerojatnije uslijed endotelne disfunkcije i kronične subkliničke upale [84]. Osim navedenog, pretilost povećava rizik za razvoj nekih vrsta tumora, artritisa, opstruktivne bolesti spavanja, bolesti jetre i brojne druge [85].

Prilikom uzimanja antipsihotika antagonizmi dopamina i noradrenalina u hipotalamusu mogu utjecati na osjećaj sitosti. Povećanje raspoloživosti serotonina ili aktiviranje serotoninskih receptora može smanjiti sitost a blokiranje receptora povećati. Tip receptora koji je odgovoran za to još se istražuje, trenutno najviše 5-HT<sub>2C</sub>. Antagonizam histamina uzrokuje porast apetita, preko H<sub>1</sub> receptora [50]. Klozapin ima najveći afinitet za to. Pretpostavljeno je da i povišenje prolaktina može stimulirati centar za hranjenje u mozgu promjenom omjera estrogena i testosterona, što onda mijenja funkcioniranje neurona povezanih sa sitosti u ventralnom, medijalnom i paraventrikularnom hipotalamusu. In vitro eksperimenti su pokazali i neosjetljivost adipocita na inzulin u uvjetima hiperprolaktinemije. Leptin je proizvod adipocita u tkivima, šalje signal sitosti. Kod pretilosti razine leptina su smanjene. Vjeruje se da leptin oslobođen adipocitima djeluje na razini hipotalamusa, modulira apetit, potrošnju energije i neuroendokrinsku os. Zabilježeno je da koncentracije leptina u serumu koreliraju pozitivno s ITM i postotkom tjelesne masti. Na primjer za klozapin se pokazalo da povisuje razinu leptina u serumu što povisuje otpornost hipotalamusa na njega te tako povisuje adipostat u organizmu (sve više treba da se postigne sitost). On najviše od svih antipsihotika povisuje ITM a za pacijente je onda jako teško smanjiti ga, između ostalog, zbog sedativnih učinaka lijekova koje uzimaju [86]. Osim klozapina, i valproat, olanzapin i haloperidol utječu na razine leptina [87].

Dobitak težine kao nuspojava opisan je sa tipičnim i atipičnim antipsihoticima. Štoviše, neki atipični antipsihotici povezani su s de novo dijabetesom i povećanjem serumskih razina triglicerida. Čimbenici za dobivanje na tjelesnoj težini su dob, indeks tjelesne mase, prethodna izloženost antipsihoticima i trajanje liječenja antipsihoticima. Značajan porast tjelesne težine zabilježen je kod postojećih atipičnih antipsihotika. Opisani dobitak težine vrlo je uznemirujuć za pacijente, može smanjiti pridržavanje liječenju i može povećati relativni rizik za dijabetes i hipertrigliceridemiju. Liječnici koji koriste ove lijekove trebaju redovito pratiti težinu, razinu glukoze u krvi natašte i profile lipida. Pojavljivanje povećanja težine događa se brzo nakon početka uzimanja lijekova a to uzrokuje uznemiravanje pacijenata i utječe na njihovo samopouzdanje te smanjenje adherencije. Prekomjerna tjelesna težina i pretilost su povezane sa značajnim porastom morbiditeta. U cjelini, bolesnici sa shizofrenijom imaju

visoku prevalenciju prekomjerne težine i srodnih medicinskih poremećaja u usporedbi s pojedincima u općoj populaciji.

Pokazalo se da klopazin i olanzapin imaju najveći rizik za dobivanje na težini, zatim klorpromazin, kvetiapin, asenapin, iloperidon, paliperidon, tioridazin i zotepin koji imaju srednji rizik, umjeren rizik risperidon i sertindol te da lurasidon, ziprasidon, amisulprid, aripiprazol, haloperidol, flufenazin, pimozid i molindon imaju najmanji rizik. Povećana ukupna razina kolesterola značajna je kod olanzapina i kvetiapina [88].

Porast tjelesne težine češće nastaje pri uporabi antipsihotika druge i treće generacije zbog afiniteta prema histaminskim H1 receptorima. Porast tjelesne težine je uočljiv već u prvim tjednima uzimanja lijeka. Ta nuspojava je najčešća pri uporabi olanzapina, klopazina, kvetiapina, sertindola i risperidona [16]. Pri ordiniranju olanzapina i klopazina tjelesna težina može se povećati i do 10 kg u prvoj godini uzimanja lijeka. Antipsihotici druge i treće generacije mogu uzrokovati inzulinsku rezistenciju i povišenje vrijednosti glukoze, hiperlipidemiju i hipertenziju. Simptomi metaboličkog sindroma pokazuju tendenciju rasta s duljinom trajanja bolesti i primjene atipičnih antipsihotika. Rizični čimbenici za razvoj metaboličkog sindroma neredovita su prehrana s visokim udjelom ugljikohidrata i niskim udjelom vlakana te česta konzumacija crvenog mesa. Dodatni su rizični čimbenici nedostatak tjelesne aktivnosti, stresni doživljaji poput relapsa psihotičkog poremećaja, izraženi negativni simptomi, pušenje i zlorabiti psihoaktivnih tvari [89]. Specifične intervencije zdravstvene njege kod povišene tjelesne težine i metaboličkih promjena obuhvaćaju edukaciju bolesnika o nuspojavama lijeka kojeg uzima i uporabi postupaka za smanjenja stupnja nuspojava. Potrebno je redovito praćenje bolesnikove tjelesne težine, krvnog tlaka, razine glukoze u krvi, glikoliziranog hemoglobina i lipida te obujma kukova i struka [78]. Bolesniku je potrebno savjetovati uporabu hipokalorične dijetalne ishrane i povećanje tjelesne aktivnosti. Bolesnike je potrebno kroz različite načine educirati o posljedicama metaboličkih promjena i metodama tzv. zdravog načina života, koji će spriječiti ili smanjiti nastanak i stupanj težine metaboličkih nuspojava. Ako se navedene nuspojave ne mogu smanjiti usprkos opisanim postupcima potrebno je promijeniti dozu lijeka ili zamijeniti lijek drugim lijekom koji uzrokuje manje metaboličkih nuspojava. Antipsihotici predstavljaju važan dio suvremenog liječenja različitih psihotičkih i drugih psihijatrijskih poremećaja. Različite generacije antipsihotika imaju različiti afinitet za pojedine neurotransmitterske sustave, zbog čega stvaraju različite nuspojave, koje uvelike utječu na bolesnikovu suradnju kod liječenja te posljedično na prognozu njegove bolesti [90].

Pretilost u djetinjstvu i njegove posljedice, uključujući metabolički sindrom, postižu razmjere epidemije u svijetu. Mladi ljudi koji se liječe antipsihotičnim lijekovima (čak njih 80%) posebno su izloženi riziku jer imaju značajne posljedice povećanja tjelesne težine kao nuspojavu antipsihotika druge generacije te posljedično povećan rizik od dijabetesa tipa 2, kardiovaskularnih bolesti i metaboličkog sindroma što je u konačnici uzrok povećane smrtnosti u osoba liječenih antipsihoticima. Međutim, nadzor tih nuspojava se ne provodi niti su intervencije ponuđene u rutinskoj kliničkoj praksi. Neke organizacije su razvile pilot programe koji demonstriraju da intervencije, kao što su programi vježbanja i informacije o zdravoj prehrani, mogu pomoći u sprječavanju debljanja i pomoći onima koji su dobili prekomjernu težinu kako bi je izgubili i ostali na zdravoj razini. Ovi mladi ljudi istodobno su pogođeni emocionalnim stresom i socijalnim teškoćama povezanim s njihovom mentalnom bolešću tako da treba razviti i specifično ciljane intervencije za tu ugroženu populaciju.

Praćenje metaboličkih učinaka antipsihotika u djece i adolescenata od iznimne je važnosti za njihovu budućnost [91].

U usporedbi s odraslim osobama, djeca imaju brzi rast tkiva, veći omjer jetrenog organskog i masnog tkiva, veću količinu izvanstanične tkivne vode i veću glomerularnu filtraciju, niže vezanje za proteine plazme, smanjeno masno tkivo i aktivnije oslobađanje hormona u adolescenciji [92]. S obzirom na to djeca mogu zahtijevati različite strategije doziranja i iskusiti češće i jedinstvenije nuspojave od odraslih. U velikoj kohortnoj studiji, provedenoj od 2001. do 2007., pod naslovom Indikacije, djelotvornost i podnošljivost druge generacije antipsihotika kod mladih (SATIETY), podaci prikupljeni od mladih koji nisu prije liječeni antipsihotikom pokazali su porast tjelesne težine tijekom prva 3 mjeseca liječenja sa svim antipsihoticima druge generacije po redoslijedu od najvećeg povećanja kilograma do najmanjeg: olanzapin (8,5 kg), kvetiapin (6,1 kg), risperidon (5,4 kg) i aripiprazol (4,4 kg) [93]. Bolesnici koji su odbili ili prekinuli liječenje u roku od 4 tjedna i dobili su samo 0,2 kg tjelesne težine. De Hert i suradnici dovršili su sustavni pregled placebo kontroliranih studija antipsihotičkog liječenja kod mladih bez obzira na dijagnozu u preko 3000 pacijenata. Na temelju rezultata, potencijal za povećanje tjelesne težine čini se sličnim rezultatima SATIETY studije: olanzapin  $\geq$  klozapin  $>$  risperidon  $\geq$  kvetiapin  $>$  aripiprazol = ziprasidon [94].

Metaboličke procjene koje treba provesti kod mladih bolesnika koji su na terapiji antipsihoticima su trigliceridi, ukupni kolesterol, lipoprotein visoke gustoće (HDL), glukoza u krvi, hemoglobin A1c i osjetljivost na inzulin. U tom smislu, važno je probirati pacijente koji su "u većem riziku za nepovoljan ishod za zdravlje" prema Correll i Carlson kriterijima i značajke metaboličkog sindroma modificirane od strane Cooka za upotrebu kod mladih ljudi. Pacijenti će se smatrati "izloženim riziku od štetnog ishoda" ako ispunjavaju najmanje jedno od slijedeća dva kriterija:

$\geq 85$  postotak ITM plus hipertenzija/kolesterol/šećer/TG

$\geq 95$  postotak ITM

Metabolički sindrom definiran prema kriterijima Cooka uključuje najmanje tri značajke: trigliceridi  $\geq 110$  mg / dL; lipoproteini visoke gustoće (HDL)  $< 40$  mg / dL; abdominalnu pretilost kao označen opseg struka  $\geq 90$  % za dob i spol; razina šećera u krvi natašte  $\geq 110$  mg / dL; krvni tlak  $\geq 90$  % za dob i spol [95].

Rano prepoznavanje prekomjerne težine mladih, osobito onih s pozitivnom obiteljskom povijesti i drugim čimbenicima rizika, i probiranje za središnju pretilost i otpornost na inzulin, treba biti prioritet. Procjena u takvim situacijama treba uključivati kvantificiranje pretilosti, dijete i prehranbene obrasce, tjelesnu aktivnost, svijest i stavove o čimbenicima zdravlja i načina života, emocionalne probleme kao što su anksioznost i depresija, kao i motivacija za promjenu. Nakon identifikacije onih koji su u opasnosti, važno je provoditi preventivne strategije poput mijenjanja loših zdravstvenih navika, uključujući prejedanje, sjedilački način života i pušenje. Pozornost na psihološka pitanja bi također trebala biti prioritet, uz promociju upravljanja stresom i boljih strategija suočavanja sa stresom. Glavne intervencije u liječenju pretilih osoba su smanjenje kalorijskog unosa, povećana tjelesna aktivnost i promjene u ponašanju. Razvijen je veliki broj različitih dijeta i planova prehrane, a istraživanja pokazuju da je ključ uspješnog gubitka mase u kalorijskoj redukciji, odnosno odgovarajućem omjeru kalorijskog unosa i kalorijske potrošnje [96]. U liječenju nekih pacijenata, uz već navedene

mjere, može se razmotriti i farmakološka terapija te kirurgija [97]. U donošenju odluke o optimalnom liječenju pretilosti mogu nam pomoći kliničke smjernice za liječenje debljine, kao primjer sinteze dostupnih dokaza i na njima temeljenih preporuka [98]. Većina smjernica daje preporuku o smanjenju dnevnog energetskeg unosa, većinski u iznosu od 500 do 600 kcal manje od uobičajenog energetskeg unosa [99].

Istraživanja povezanosti psihotičnih poremećaja i antipsihotika s metaboličkim sindromom i dijabetesom zaključuju da postoji potreba za aktivnim, rutinskim pregledom zdravlja pacijenata koji su na toj terapiji. Iz objavljenih smjernica zaključilo se da takvi pacijenti trebaju najmanje jednom godišnje mjeriti krvni tlak, indeks tjelesne mase (ili drugu mjeru pretilosti kao što je opseg struka), glukozu u krvi (ili HbA1c) i lipide u plazmi (kolesterol, trigliceridi) [100].

Farmakološko liječenje povišene tjelesne težine savjetuje većina smjernica, ukoliko izmjena životnog stila i uvođenja redovite tjelesne aktivnosti ne dovede do adekvatnog gubitka na tjelesnoj masi, ili ranije, ako je visoka vrijednost ITM-a i eventualno postojeći čimbenici rizika [99]. Primjerice, europske, hrvatske i španjolske smjernice kao kritičnu vrijednost za uvođenje farmakoterapije uzimaju indeks tjelesne mase  $> 30$  ili  $\geq 27$  uz prisutnost faktora rizika [101, 102, 103]. Sve farmakološke intervencije zahtijevaju gubitak tjelesne mase od barem 5% u 12 tjedana, u protivnom se terapija ukida. Najčešće se preporuča primjena orlistata. Orlistat smanjuje apsorpciju lipida iz crijeva te na taj način može ometati apsorpciju lipofilnih lijekova. Nije se pokazalo da utječe na plazma koncentracije antipsihotika [104, 105]. Sibutramin je bio često korišten lijek za prekomjernu tjelesnu težinu ali je njegova primjena zaustavljena zbog nuspojava, a kontraindiciran je kod ljudi sa psihotičnim poremećajima jer može pogoršati psihozu, uzrokovati serotoniniski sindrom i hipertenziju [101, 106]. Orlistat bi trebao biti siguran ali nije još dovoljno istražen kod pacijenata sa psihotičnim poremećajima. Trenutno postoji malo informacija o potencijalnoj terapiji za smanjenje tjelesne težine kod ljudi sa psihotičnim poremećajima. Daljnja istraživanja u ovom području su prijeko potrebna [107]. Opioidni antagonisti, npr. naltrekson, su jedna od mogućnosti s obzirom da opiodi stimuliraju apetit i povisuju serumski endorfin [108]. Pokazalo se da naltrekson smanjuje težinu kod pretilih pacijenata koji su na terapiji antidepressivima ili litijem te ga vrijedi testirati i kod terapije antipsihoticima [109]. Amantadin je antivirusni lijek, dopaminski agonist i NMDA antagonist. Koristi se i za smanjenje tjelesne težine s antipsihoticima. Može se dogoditi problem sinergizma s klorpromazinom, olanzapinom i klorpromazinom zbog antikolinergičkog učinka [110, 111]. Nizatidin je antagonist H<sub>2</sub> receptora, inače se koristi za liječenje peptičkog ulkusa ali pokazalo se da pomaže u smanjenju tjelesne težine uz antipsihotike. Dobro se tolerira i ne inhibira CYP450. Postoje sumnje da bi mogao smanjiti apsorpciju antipsihotika [112, 113, 114]. Topiramata je antiepileptik koji stabilizira i raspoloženje te se pokazalo da dobro utječe na smanjenje težine. Interakciju je pokazao samo uz haloperidol kojem je blago povećao plazma koncentraciju, a može biti i aditivan sedacijski učinak i psihomotorno usporenje [115, 116]. Metformin je posebno zanimljiv jer kontrolira glikemiju i hiperlipidemiju te time uzrokuje i ograničenje prekomjerne tjelesne težine. Može izazvati gastrointestinalne nuspojave za što je bitna titracija doze. U rijetkim slučajevima može se pojaviti mliječna acidoza. Prema istraživanjima se pokazalo da se metformin dobro podnosi uz antipsihotike [117, 118].

### 4.3. Antipsihoticima uzrokovana inzulinska rezistencija

Inzulinska rezistencija je poremećaj koji se javlja kod šećerne bolesti (*diabetes mellitus*). Šećerna bolest je posljedica smanjenog lučenja inzulina uz veću ili manju perifernu rezistenciju na inzulinsku s posljedičnom hiperglikemijom. Dijagnoza se postavlja određivanjem glukoze u plazmi, ako je vrijednost glukoze na tašte  $\geq 7,0$  mmol/L te  $\geq 11,1$  nakon testa oralnog opterećenja glukozom. HbA1c je postotak koji predstavlja glikozilirani hemoglobin, hemoglobin na kojeg je vezana glukoza iz krvi te ovisi o prosječnoj koncentraciji šećera u krvi kojoj je protein izložen tijekom svog životnog vijeka. Vrijednosti HbA1c označavaju prosječnu regulaciju glikemije u određenome vremenskom razdoblju te pretraga označava prosječnu razinu glukoze u krvi posljednja tri mjeseca i fruktozamina posljednja dva tjedna. Kod osoba bez dijabetesa prosječne vrijednosti kreću se u rasponu od 3,5% do 5,5% a kod osoba sa diabetesom vrijednosti od 6,5 do 7,5% smatraju se zadovoljavajućim (kada je HbA1c 7% prosječna vrijednost šećera u krvi je 6,5mmol/L). HbA1c je priznata mjera za prosječnu kontrolu glikemije za prethodnih 6-8 tjedana, ali nije pogodna za detektiranje bolesnika s dijabetesom već za praćenje onih koji već imaju potvrđenu dijagnozu [71].

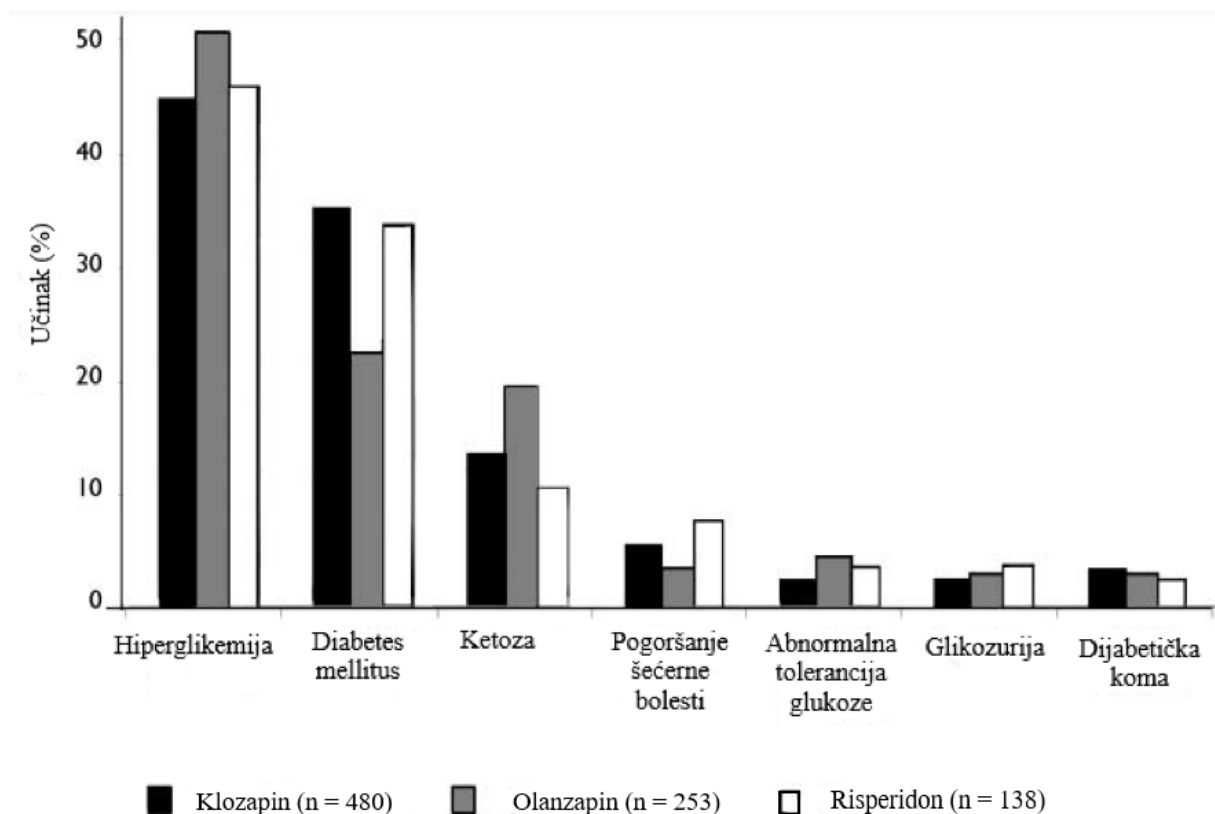
Desetljećima se dijabetes i šizofrenija gledaju kao povezani poremećaji. Jedan razlog je to što je metabolički sindrom velika nuspojava prilikom liječenja antipsihoticima, što povećava rizik od razvijanja dijabetesa tipa 2 i kardiovaskularnih nuspojava [119]. Ta povezanost je započela 1950.-ih kad se klorpromazin počeo koristiti u kliničkoj praksi, a u 1960.-im godinama je već bilo razvijeno generalno mišljenje da antipsihotici mogu uzrokovati dijabetes te se razvio pojam "fenotiazinski dijabetes". Nakon toga bilo je malo zanimanja za tu temu sve do 2003. godine kada je FDA organizacija (Food and Drug Administration) predložila stavljanje upozorenja o povezanosti ovih lijekova s hiperglikemijom i dijabetesom na upute o lijeku. Faktori rizika za razvijanje inzulinske rezistencije su: prisutnost dijabetesa u obiteljskoj povijesti bolesti, starija dob, pretilost, rasa (veća je incidencija kod ljudi azijskog i afričkog porijekla), pušenje, prehrana bogata ugljikohidratima, tjelesna neaktivnost, drugi lijekovi s dijabetogenim potencijalom, ali i sama šizofrenija bi mogla biti uzrok pojave dijabetesa jer su simptomi metaboličkog sindroma prepoznati kod takvih pacijenata prije više od 100 godina kada još nisu bili razvijeni antipsihotici [120, 121]. Nekim pacijentima koji imaju šizofreniju potrebne su velike doze inzulina što ukazuje na visok stupanj inzulinske rezistencije [122]. Novija istraživanja počevši od 2000.-ih godina pokazala su da je više slučajeva netolerancije glukoze, inzulinske rezistencije i hiperinzulinemije kod tek dijagnosticiranih pacijenata koji nisu primali antipsihotike [123 - 127]. To može biti povezano i s njihovim načinom života koji uključuje pušenje, manjak tjelesne aktivnosti i nezdravu prehranu.

Antipsihotici povećavaju i inzulinsku rezistenciju bez porasta u sekreciji inzulina što dovodi do pogoršanja tolerancije glukoze. Iako mehanizam tog djelovanja nije jasan (ili se događa indirektno preko povećanja težine) predviđa se djelovanje centralnim putem, modulacijom serotoniniskog i noradrenaliniskog puta u CNS-u. Pokazalo se i da klopazapin i olanzapin smanjuju inzulinom stimulirani transport glukoze u adipocitima. Svi osim klopazapina pokazali su povećanja inzulinom stimulirane oksidacije glukoze (butirofenon, trifluorperazin, risperidon, olanzapin, klopazapin i kvetiapin), a svi osim trifluorperazina i risperidona pokazali su povećanje inzulinom stimulirane lipogeneze. Lipolizu izazvanu inzulinom su smanjili svi osim butirofenona i trifluorperazina. Ovi eksperimenti pokazuju da antipsihotični lijekovi mogu različito utjecati na djelovanje i metabolizam inzulina izravnim staničnim učincima u adipocitima. Međutim, samo antipsihotici druge generacije mogu oštetiti transportni sustav

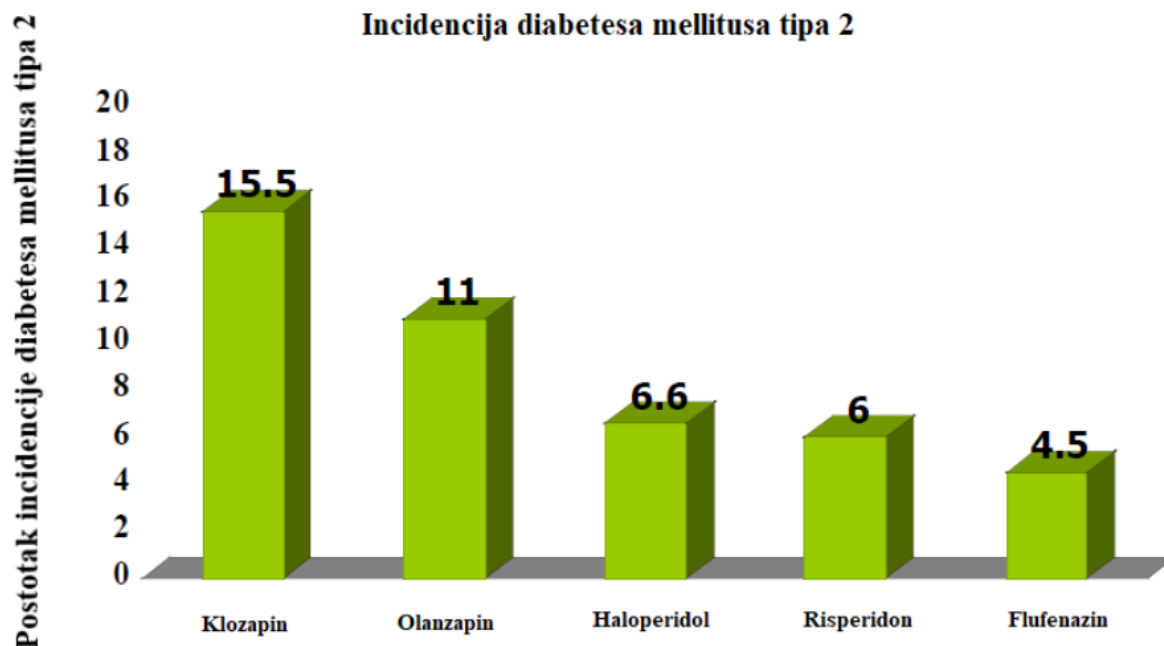
glukoze osjetljiv na inzulin i smanjiti lipolizu u adipocitima. Dakle, oni izravno induciraju otpornost na inzulin i mijenjaju lipogenezu i lipolizu u korist progresivne akumulacije lipida i povećanja adipocita. Ovi učinci na adipocitima mogu dijelom objasniti asocijaciju antipsihotika s povećanjem tjelesne težine i dijabetesom [128].

Ima puno istraživanja koja povezuju pojavu šećerne bolesti kod pacijenata koji uzimaju klozapin [129], olanzapin [130], risperidon [131] i kvetiapin [132]. Za svaki lijek ima prijavljenih fatalnih slučajeva povezanih s hiperglikemijom, ali i drugih povezanih poremećaja (slika 14). *De novo diabetes mellitus*, dijabetička ketoacidoza i hiperglikemija česte su pojave kod uzimanja klozapina [133- 139], olanzapina [140,141], kvetiapina [142] i risperidona [143].

Za klozapin se pokazala pozitivna korelacija između serumskih koncentracija lijeka i povišene razine inzulina te da je moguća inzulinska rezistencija uzrokovana njime [144]. Koliko god se ti poremećaji mogu dovesti u vezu s uzimanjem lijekova treba uzeti u obzir i ostale faktore rizika kao što su rasa, starija dob i pretilost (na koju antipsihotici direktno utječu na to jer uzrokuju porast tjelesne težine). Ovo su važna klinička pitanja koja mogu biti odgovorena provođenjem prospektivnih studija koje bi uzele u obzir potencijalne čimbenike rizika.



Slika 14. Tipovi učinaka antipsihotika na netoleranciju glukoze kod pacijenata koji su uzimali klozapin, olanzapin i risperidon [145].



Slika 15. Istraživanje koje je opisalo moguću povezanost uporabe antipsihotika i diabetesa tipa 2. Ispitano je 396 pacijenata [146].

Bez obzira na brojna istraživanja do danas nije sa potpunom sigurnošću utvrđeno da antipsihotici uzrokuju pojavu šećerne bolesti. Nije utvrđeno pogoršavaju li postojeće poremećaje ili mijenjaju normalnu homeostazu sustava glukoze. Međutim, svi antipsihotici uzrokuju porast tjelesne težine a to može biti prvi korak u kaskadi događaja koji dovode do inzulinske rezistencije, intolerancije glukoze i diabetesa. Poznato je i da serotonin i njegovi receptori također utječu na homeostazu glukoze na kompleksan način. Moguć je mehanizam hiperglikemije zbog blokade 5-HT<sub>1A</sub> receptora na beta stanicama gušterače, to može objasniti i pankreatitis uzrokovan klozapinom [147-150].

Kanadske smjernice za kliničku praksu upravljanja dijabetesom iz 1998. godine preporučuju mjerenje glukoze u krvi na prazan želudac svakih 1 do 3 godine kod onih koji imaju visok rizik a to su: prisutnost šećerne bolesti, pretilost, visok ukupni kolesterol, HDL ili trigliceridi [151].

S obzirom na mogućnost veće adherencije, upotreba oralnih lijekova koji kontroliraju metaboličke simptome dobiva sve veću pažnju. Provedeno je mnogo istraživanja koja su proučavala uzimanje metformina uz antipsihotike kako bi se upravljalo dobivanjem težine [117, 118, 152-155]. Metformin je lijek koji ima široku upotrebu kod diabetesa tipa 2. Liječenje metforminom rezultira blagim gubitkom težine, smanjenjem razine glukoze, inzulina i triglicerida u krvi. Mehanizam djelovanja kojim se to ostvaruje je potiskivanje glukoneogeneze i glikogenolize u jetri, povećanje periferne osjetljivosti na inzulini čime se unosi više glukoze u periferna tkiva, smanjenje oksidacije masnih kiselina i povećanje koncentracije lipoproteina velike gustoće. Nuspojave su uglavnom gastrointestinalne i prolaze nakon nekoliko tjedana (mučnina, proljev, bolovi u abdomenu) a u rjetkim slučajevima moguća je makrocitna anemija i laktoacidoza [156-158].

Inzulinski sekretagozi su lijekovi koji pojačavaju lučenje inzulina iz beta stanica gušterače (derivati sulfoniluree: gliklazid, glipizid, glibenklamid, glimepirid, glikvidon te derivati

benzojeve kiseline: repaglinid, nateglinid), oni induciraju hipoglikemiju koja može biti opasna kod psihotičnih pacijenata koji su na terapiji koja sedira. Neki uzrokuju i povećanje tjelesne težine i nakupljanje visceralnog masnog tkiva koje nije poželjno [159, 160].

Inhibitori  $\alpha$ -glukozidaze (akarboza, miglitol) smanjuju apsorpciju glukoze iz crijeva a mogu smanjiti i apsorpciju nekih lijekova ali nije poznato jesu li to antipsihotici [161].

Tiazolidindioni (rosiglitazon, pioglitazon) su aktivatori nuklearnog transkripcijskog čimbenika PPAR- $\gamma$  (peroksisom proliferator aktivirani receptor gama) čime se povećava osjetljivost na inzulin u jetri, mišićima i masnom tkivu te smanjuje proizvodnja glukoze u jetri. Imaju važnu nuspojavu a to je dobivanje na tjelesnoj težini, ali mogu pružiti dodatne koristi za endotelnu zaštitu. Zbog te nuspojave nisu lijekovi prvog izbora za prevenciju metaboličkih disfunkcija uz antipsihotike. Pioglitazon se metabolizira preko CYP3A4 a preko tog enzima se i neki antipsihotici metaboliziraju [159].

Simulatori inkretina (eksenatid, liraglutid, liksisenatid) djeluju poput inkretina, a inkretini su hormoni probavnog trakta koji se oslobađaju kao odgovor na unos hrane, stimuliraju gušteraču na sekreciju inzulina i potiču proizvodnju glikogena. Glavni hormoni koji čine inkretinski učinak su glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1) i o glukozu ovisan inzulotropičan polipeptid (GIP). Kada su jednom izlučeni, oba hormona su brzo razgrađena uz pomoć enzima dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4). Simulatori inkretina su agonisti GLP-1. Također smanjuju motilitet i pražnjenje želuca. Prema tome, njihov se antidijabetički učinak očituje u stimulaciji sekrecije inzulina, smanjenju oslobađanja glukoze iz jetre (inhibiraju sintezu glukagona) i smanjenjem apetita. Pokazali su se dobri u smanjenju težine uz terapiju antipsihoticima [162].

Inhibitori dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4 inhibitori) (vildagliptin, sitagliptin, linagliptin, alogliptin, saksagliptin), novi oralni antidiabetici koji inhibiraju razgradnju GLP-1 i na taj način koče oslobađanje glikogena, odnosno oslobađanje glukoze iz jetre, potiču oslobađanje inzulina i snižavaju razinu glukagona. Još se nije istražilo njihovo djelovanje na metaboličke nuspojave uz antipsihotike [163].

Inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze (SGLT2 inhibitori) (dapagliflozin, kanagliflozin, empagliflozin) snižavaju prag za izlučivanje glukoze u bubrezima čime se ona povećano izlučuje urinom. Njihov učinak ne ovisi o inzulinu i mogu se koristiti u bilo kojem stadiju šećerne bolesti. Nije istraženo njihovo djelovanje na metaboličke nuspojave uz antipsihotike [71].

Inzulin je lijek koji se razgrađuje proteolitičkim enzimatskim sustavom koji nije uključen u metabolizam većine lijekova. Međutim, psihijatrijski pacijenti su skloni predoziranju inzulinom što može biti zabrinjavajuće [164].

Može se zaključiti da su psihijatrijski poremećaji poput shizofrenije povezani s metaboličkim poremećajima poput inzulinske rezistencije. Ove se smetnje mogu pojaviti od početka kod bolesnika koji prvi put uzimaju lijekove kao i kod kroničnih bolesnika koji su liječeni antipsihoticima u različitim razdobljima. Ti problemi predstavljaju mogućnosti za nova istraživanja koja bi tražila biomarkere i nove ciljne lijekove. Ova pretraga na kraju može dovesti do razvoja alata za poboljšanje stratifikacije pacijenta i ciljanog liječenja u skladu s personaliziranim pristupima medicini. To bi dovelo do poboljšanja života pojedinaca sa



shizofrenijom kao i njihovih obitelji, uz smanjenje troškova za zdravstvene usluge širom svijeta [165-168].

#### 4.4. Antipsihoticima uzrokovana dislipidemija

Liječenje antipsihoticima povezano je i sa štetnim lipidnim profilima kod pacijenata [169-171]. Izraz dislipidemija označava povišene razine plazmatskog ukupnog kolesterola, triglicerida ili LDL-a (lipoproteini niske gustoće), odnosno snižene razine HDL-a (lipoproteini visoke gustoće), koje pridonose razvoju ateroskleroze. Poželjne i abnormalne vrijednosti koncentracije lipida u plazmi prikazane su u tablici 7. Između normalnih i patoloških razina lipida nema oštrog ili prirodnog razgraničenja jer je riječ o kontinuiranim varijablama. Između razine lipida i srčanožilnog rizika postoji linearan odnos pa se mnogim osobama s “normalnim” razinama prognoza poboljšava daljnjim sniženjem. Nema stoga numeričke definicije dislipidemije; izraz se odnosi na one razine lipida za koje je dokazana korist od terapijske intervencije. Dokazi su najčvršći glede snižavanja povišenih razina LDL, a slabiji glede povišenih TG i sniženih HDL čestica, dijelom zato jer su povišene koncentracije TG i snižene koncentracije HDL prediktivnije za srčanožilni rizik u žena nego u muškaraca. Lipidni profil natašte (UK, TG, HDL te LDL) trebalo bi odrediti svim odraslim osobama dobi  $\geq 20$  god. i provjeriti svako 5 god., uz procjenu drugih čimbenika srčanožilnog rizika (dijabetes, pušenje, povišen arterijski tlak i obiteljska anamneza KB u prvih rođaka prije 55 god. ako su muškarci i prije 65 god. ako su žene) [71, 172].

Tablica 7. NCEP (*National Cholesterol Education Program*) ATP III smjernice za pristup dislipidemijama [173].

| Koncentracija lipoproteina natašte (u mmol/L) | Poželjno    | Granično    | Povišeno    |
|---|-------------|-------------|-------------|
| Ukupni kolesterol                             | < 5,17      | 5,17 – 6,18 | $\geq 6,20$ |
| LDL   | < 2,58      | 2,58 – 4,11 | $\geq 4,13$ |
| HDL   | $\geq 1,55$ | 1,55 – 1,03 | /           |
| Trigliceridi                                  | < 1,69      | 1,70 – 2,25 | $\geq 2,26$ |

Antipsihotici nepovoljno utječu na lipidne profile pri čemu su najviše izraženi klozapin i olanzapin [170, 174, 175]. Kvetiapin i risperidon nose manji rizik za hiperlipidemije a ziprasidon i aripiprazol minimalan [176]. Budući da su amfifilne slabe baze, antipsihotici mogu poremetiti lizosomalnu funkciju, utječući na promet kolesterola; štoviše, kemijskom mimikrijom antipsihotici mogu inhibirati biosintezu kolesterola. Ova dva molekularna štetna učinka mogu potaknuti kaskadu transkripcijskih i biokemijskih događaja, u konačnici smanjujući raspoloživi kolesterol uz istovremeno povećanje prekursora kolesterola i masnih kiselina. Makroskopska manifestacija ovih molekularnih promjena uključuje smanjenje lipoproteina visoke gustoće i povećanje lipoproteina i triglicerida vrlo niske gustoće a ti poremećaji se mogu pretvoriti u pretilost i povezane metaboličke poremećaje [177].

Kod slučajeva hiperlipidemije kao terapija se mogu koristiti statini (atorvastatin, rosuvastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin) koji značajno smanjuju kardiovaskularni morbiditet i smrtnost. Statini su lijekovi, a mahom i terapija prvog izbora za sniženje LDL-a

jer dokazano smanjuju kardiovaskularnu smrtnost. Ovi lijekovi inhibiraju hidrosimetil–glutaril–koenzim A reduktazu, ključni enzim u sintezi kolesterola, čime povećavaju broj LDL receptora i time uklanjaju LDL čestice iz krvotoka. Sniženje LDL ide do 60% uz blagi pad HDL-a i triglicerida. Statini suzbijaju i upalu poticanjem stvaranja NO u endotelu, smanjuju taloženje LDL-a u endotelnim makrofagima i snižavaju koncentraciju kolesterola u membranama upalnih stanica. Taj protuupalni učinak je antiaterogen čak i kad nema hiperlipidemije. Nuspojave su rijetke, a odnose se na porast jetrenih enzima i miozitis, miotoksičnost ili rabdomiolizu. Nuspojave su češće u starijih bolesnika, pri polimorbiditetu i politerapiji. Ponekad se problem rješava smanjivanjem doze ili zamjenom jednog statina za drugi. Miotoksičnost se najčešće javlja kad se statini uzimaju skupa s lijekovima koji inhibiraju citokrom P3A4 (npr. makrolidni antibiotici, azolni antifungici, ciklosporin) i s fibratima, posebno s gemfibrozilom. Statini se međusobno razlikuju po određenim svojstvima pa se izbor lijeka temelji na osobinama bolesnika, razinama LDL i sklonostima propisivača. Uglavnom se preporučuju pravastatin i fluvastatin jer imaju mali potencijal za interakcije. Fluvastatin inhibira CYP2C9 i tako smanjuje klirens oralnih antidijabetika. [71, 178].

Kao lijek mogu se koristiti i anionske smole (kolestiramin, kolestipol) koje vežu žučne kiseline i ometaju im crijevnu reapsorpciju i potiču umnažanje hepatocitnih LDL receptora kako bi se dobilo više kolesterola za sintezu žuči. I za njih je dokazano smanjenje kardiovaskularne smrtnosti. Radi izrazitijeg sniženja LDL–a obično se kombiniraju sa statinima ili s nikotinskom kiselinom. Lijekovi su prvog izbora za djecu i za trudnice, kao i za žene koje planiraju trudnoću. Smole su neškodljive, ali im široku primjenu ograničavaju nuspojave: mučnina, nadutost, grčevi u trbuhu i opstipacija. Osim toga povećavaju razine triglicerida pa su kontraindicirane pri hipertrigliceridemiji. Kolestiramin i kolestipol ometaju apsorpciju drugih lijekova, posebno tijazida,  $\beta$ –blokatora, varfarina, digoksina i tiroksina, što se izbjegne davanjem smola 4 h prije ili 1 h nakon tih lijekova [71].

Ezetimib inhibira crijevnu apsorpciju kolesterola i fitosterola. Obično snižava LDL za 15 - 20% uz blago povišenje HDL-a i sniženje triglicerida. Može se davati u monoterapiji bolesnicima koji ne podnose statine ili se dodaje statinima ako oni ni u maksimalnim dozama ne uspijevaju dovoljno sniziti LDL. Nuspojave su rijetke [71, 179].

Nikotinska kiselina (niacin) je najučinkovitije sredstvo za povišenje HDL-a. Način djelovanja je nejasan; povećava sintezu i smanjuje uklanjanje HDL čestica povećanjem razgradnje apolipoproteina A1, a možda usto mobilizira i kolesterol iz makrofaga. Niacin osim toga snižava i trigliceride, a u dozama od 1,5-2 g/dan snižava i LDL. Međutim izaziva crvenilo, svrbež i mučninu, što se može smanjiti prethodnim davanjem niskih doza ASK, a retard pripravci su manje skloni takvim nuspojavama. Niacin povišuje jetrene enzime, a ponekad dovodi do zatajenja jetre, inzulinske rezistencije, hiperuricemije i gihta. Zna povišiti i razine homocisteina. Može uzrokovati i hipotenziju koja može biti aditivna s drugim lijekovima. Pacijentima s urednim LDL, a niskim HDL, u kombinaciji sa statinom niacin može efikasno spriječiti kardiovaskularne komplikacije, ali se zbog brojnih nuspojava rjeđe koristi [71, 180].

Fibrati (fenofibrat, gemfibrozil) su indicirani za snižavanje povišene razine triglicerida ali oni i podižu HDL te se mogu koristiti kod kombinirane hiperlipidemije kada je uporaba statina kontraindicirana. Koriste se i kod kombinirane hiperlipidemije u bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom kao dodatak statinima kada razina triglicerida i HDL-a nije dobro

kontrolirana. Gemfibrozil inhibira CYP2C9 i tako povećava plazma koncentraciju glimepirida, simvastatina i lovastatina [71, 181].

Infuzija rekombinantnog HDL (npr. apolipoprotein A1 Milano, HDL varijanta u kojoj je na položaju 173 arginin zamijenjen cisteinom, što omogućava stvaranje dimera) dala je vrlo povoljne rezultate u liječenju ateroskleroze, ali su potrebna daljnja istraživanja. Torcetrapib, CETP inhibitor, znatno podiže HDL i snižava LDL, ali učinci na aterosklerozu nisu dokazani pa su potrebna daljnja istraživanja (nažalost, pokazalo se ne samo da torcetrapib ne zaustavlja progresiju ateroskleroze, već da podiže arterijski tlak i da povećava smrtnost za oko 60% u usporedbi s atorvastatinom) [71].

Dijetne mjere uključuju smanjeni unos zasićenih masti i kolesterola, a povećani unos mononezasićenih masti, vlakana i složenih ugljikohidrata uz održavanje idealne tjelesne težine.

## 4.5. Antipsihoticima uzrokovana hipertrigliceridemija

Poželjne vrijednosti triglicerida (TG) u serumu su ispod 1,7 mmol/L. Njihove abnormalne razine povezane su s liječenjem klozapinom, olanzapinom, litijem i haloperidolom. Mehanizam kojim se to događa moguć je preko direktnog utjecaja na metabolizam triglicerida stimulacijom njihovog stvaranja u jetri ili inhibicijom lipoprotein-lipaze koja ih hidrolizira. Drugi mogućí indirektni mehanizam je povezan s povećanjem pretilosti, masnog tkiva i inzulinske rezistencije. Inzulin potiče stvaranje lipida i inhibira njihovu razgradnju [182, 183, 184]. Povećanje serumskih triglicerida povećava i rizik od koronarnih bolesti, iako su tu možda i povišene vrijednosti ostalih lipida čimbenik rizika. S obzirom na ograničena saznanja o ovim nuspojavama savjetuje se praćenje koncentracije lipidnog profila rutinski kod pacijenata koji uzimaju antipsihotike, pogotovo kod onih koji u obiteljskoj anamnezi imaju aterosklerotske komplikacije.

Liječenje se prvo usmjerava na promjene životnog stila u smislu tjelovježbe, mršavljenja te izbjegavanja koncentriranih šećera i alkohola. Tjedni unos 2–4 obroka ribe bogate  $\omega$ -3 masnim kiselinama je učinkovit, ali je količina  $\omega$ -3 često niža od potrebne pa su korisni odgovarajući dodaci prehrani koji sadrže eikosapentaensku kiselinu (EPA) i dokosaheksaensku kiselinu (DHA). EPA i DHA su aktivni sastojci kapsula ribljeg ulja ili  $\omega$ -3. Dijabetičarima treba striktno kontrolirati glikemiju. Ako su te mjere nedovoljne, dolaze u obzir hipolipemici. Bolesnici s vrlo visokim razinama TG trebaju započeti farmakoterapiju odmah po postavljanju dijagnoze kako bi što prije smanjili rizik akutnog pankreatitisa [71, 185].

Fibrati (fenofibrat i gemfibrozil) snižavaju TG za oko 50%. Potiču endotelnu lipoprotein lipazu s povećanjem oksidacije masnih kiselina u jetri i mišićima te smanjenjem sinteze VLDL-a i apolipoproteina CIII u jetri. Usto podižu HDL do 20% povećanjem apolipoproteina AI i AII. Ti učinci su posredovani aktivacijom PPAR $\alpha$  (peroksisomnim proliferatorom aktivirani receptor alfa) čime se postiže lipoliza i eliminacija TG iz plazme. Fibrati izazivaju probavne nuspojave poput dispepsije i bolova u trbuhu, a ponekad uzrokuju kolelitijazu. Potenciraju miotoksičnost statina i antikoagulacijske učinke varfarina [71].

Osim fibrata mogu se koristiti i agonisti PPAR  $\gamma$  (peroksisomnim proliferatorom aktivirani receptor gama), pioglitazon i rosiglitazon. Oni smanjuju inzulinsku rezistenciju putem aktivacije PPAR  $\gamma$  u jetri čime se povećava osjetljivost jetre, masnog tkiva i mišića na inzulin. Pokazalo se da oni smanjuju i koncentraciju TG u plazmi [186].

Statini se mogu davati bolesnicima s TG < 5,64 mmol/L ako im je povišen i LDL; tada snižavaju i LDL i TG smanjenjem VLDL-a. Ako su povišeni samo TG, prvi izbor pada na fibrate [71].

Visoke doze  $\omega$ -3 masnih kiselina (1–6 g/dan eikosapentaenoične i dokosaheksaenoične kiseline) mogu uspješno sniziti TG. Nuspojave su im podrigivanje i proljev, što se smanjuje uzimanjem kapsula uz obroke, u više doza (npr. 2–3 puta u danu). Korisna su dopuna ostaloj terapiji [71].

Uz visoku prevalenciju hipertrigliceridemije povezane s terapijom antipsihoticima, u kombinaciji sa široko rasprostranjenom upotrebom ovih lijekova za mnoge mentalne poremećaje, jasno razumijevanje mehanizama uključenih u antipsihoticima induciranu hipertrigliceridemiju je od velike važnosti u kliničkoj praksi.

## 4.6. Antipsihoticima uzrokovane kardiovaskularne nuspojave

Kod primjene svih antipsihotika moguća je pojava kardiovaskularnih nuspojava kao što su aritmije ili poremećaji krvnog tlaka (hipertenzija, tahikardija, hipotenzija). U rijetkim slučajevima moguće je i kongestivno srčano zatajenje, miokarditis, produljenje QT intervala i iznenadna smrt. Pacijenti koji boluju od shizofrenije mogu biti u većem riziku zbog same bolesti ili zbog pušenja koje je često kod takvih bolesnika [187, 188].

Ortostatska hipotenzija je definirana smanjenjem sistoličkog tlaka za 20 mmHg ili više a dijastoličkog za 10 mmHg ili više tokom 3 minute stajanja [189]. Česta je nuspojava antipsihotika a javlja se zbog anti  $\alpha_1$  adrenergičkog učinka koje rezultira vazodilatacijom. Ako potraje duže može izazvati infarkt miokarda. Kombinacije s drugim lijekovima koji imaju sličan učinak mogu biti opasne, npr. metildopa, diuretici, blokatori kalcijevih kanala, antiadrenergici, ACE inhibitori, nitrati, itd. Hipertenzija se također može javiti kao nuspojava nekih antipsihotika. Najveći rizik za razvoj hipertenzije imaju klozapin, olanzapin i ziprasidon. Kvetiapin i risperidon su pokazali najmanji rizik [190, 191].

Čini se da se rizik od štetnih događaja povećava kod većih doza, visokih plazmatskih koncentracija, predisponiranih bolesnika ili parenteralne primjene, osobito intravenske. Preporučuje se oprez u bolesnika s bradikardijom, srčanom bolešću, produljenjem QT intervala u obiteljskoj anamnezi ili značajnom konzumacijom alkohola u osobnoj anamnezi. Opres je potreban i u bolesnika koji bi mogli imati visoke plazmatske koncentracije (spori metabolizatori). Preporučuje se provesti EKG snimanje prije početka liječenja. U svih se bolesnika tijekom liječenja mora procijeniti potreba za EKG praćenjem zbog mogućeg produljenja QT intervala i ventrikularnih aritmija. Preporučuje se smanjiti dozu antipsihotika tijekom liječenja ako je QT interval produljen, a liječenje se mora prekinuti ako QT interval premaši 500 ms [51].

Neravnoteže elektrolita, kao što su hipokalijemija i hipomagnezijemija, povećavaju rizik od ventrikularnih aritmija i moraju se korigirati prije nego što se započne liječenje antipsihoticima. Stoga se preporučuje odrediti početnu razinu elektrolita i kontrolirati je tijekom liječenja. Preporučuje se oprez kada se daju bolesnicima s manifestnom hipotenzijom ili ortostatskom hipotenzijom [51].

Iznenadna srčana smrt kod pacijenata koji uzimaju antipsihotike je oko dva puta češća nego u ostaloj populaciji. Utjecaj antipsihotika na pojavu srčanih aritmija može biti uzrok toga. Aritmije uzrokuju ventrikularne fibrilacije i odgođenu repolarizaciju koja uzrokuje produljenje QT intervala. Miokard postaje podložan ventrikularnoj tahikardiji i posljedično iznenadnoj smrti [192]. Zato treba izbjegavati kombinaciju antipsihotika s ostalim lijekovima koji produžuju QT interval:

- antiaritmike razreda IA (npr. dizopiramid, kinidin)
- antiaritmike razreda III (npr. amiodaron, dofetilid, dronedaron, ibutilid, sotalol)
- određene antidepressive (tricikličke, npr. citalopram, escitalopram)
- određene antibiotike (npr. azitromicin, klaritromicin, eritromicin, levofloksacin, moksifloksacin, telitromicin)
- druge antipsihotike (npr. derivate fenotiazina, sertindol, pimozid, ziprazidon)

- određene antimikotike (npr. pentamidin)
- određene antimalarike (npr. halofantrin)
- određene lijekove za poremećaje probavnog sustava (npr. dolazetron)
- određene lijekove koji se koriste za liječenje raka (npr. toremifen, vandetanib)
- neke druge lijekove (npr. bepridil, metadon)

Neki antipsihotici mogu inducirati hipotenziju, kao što su klorpromazin, tioridazin, klozapin i risperidon. To se događa zbog njihovog djelovanja na  $\alpha_1$  i  $\alpha_2$  receptore i može biti aditivno s antihipertenzivima. Paradoksalna hipertenzija se pojavljivala kod pacijenata liječenih klozapinom. Tijazidni diuretici mogu smanjiti izlučivanje litija i tako inducirati hipokalijemiju, tahikardiju i fibrilaciju. Moraju se koristiti s oprezom i uz klorpromazin, tioridazin i klozapin. Imaju i aditivan učinak uz antipsihotike što se tiče povećanja razine glukoze i kolesterola. Beta blokatori mogu uzrokovati povećanje razine triglicerida, smanjenje HDL-a i hipoglikemiju. ACE inhibitori mogu uzrokovati neutropeniju, hipoglikemiju, akutno bubrežno zatajenje i proteinuriju te se moraju primjenjivati s oprezom uz klozapin i karbamazepin ali i ostale antipsihotike. Povećanje serumske razine klozapina je primijećeno uz lizinopril [160].

U kliničkim ispitivanjima provedenima u populaciji bolesnika s demencijom zabilježeno je približno trostruko povećanje rizika od cerebrovaskularnih štetnih događaja kod primjene nekih antipsihotika. Opservacijska ispitivanja u kojima se uspoređivala stopa moždanog udara u starijih bolesnika izloženih bilo kojem antipsihotiku i onih koji nisu bili izloženi takvim lijekovima pokazala su povećanu stopu moždanog udara među bolesnicima izloženima antipsihoticima. Zbog toga se antipsihotici moraju primjenjivati uz oprez u bolesnika s faktorima rizika za moždani udar. Također se moraju primjenjivati s oprezom u bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću (infarkt miokarda ili ishemijska bolest srca, zatajenje srca ili poremećaji provodljivosti u povijesti bolesti), cerebrovaskularnom bolešću i stanjima koja mogu predisponirati razvoju hipotenzije (dehidracija, hipovolemija i liječenje antihipertenzivnim lijekovima) ili hipertenzije, uključujući akceleriranu ili malignu hipertenziju [51].

Uz primjenu antipsihotika prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije (VTE). Budući da bolesnici liječeni antipsihoticima često već imaju stečene čimbenike rizika za VTE, prije i tijekom liječenja moraju se utvrditi svi mogući čimbenici rizika za VTE i poduzeti preventivne mjere [51].

Povećano znanje o ovim potencijalnim komplikacijama može omogućiti zdravstvenom radniku da bolje prati pacijente i na taj način smanji morbiditet i mortalitet. To se može ostvariti redovitim krvnim pretragama, mjerenjem krvnog tlaka i EKG-om. Informiranje pacijenta i njegove obitelji od osobite je važnosti za što farmaceut može imati ključnu ulogu.

## 4.7. Preporuke za praćenje metaboličkog stanja bolesnika liječenih antipsihoticima

Antipsihotici, posebno atipični, mogu dovesti do povećanih kardiometaboličkih rizika koji uključuju dobitak težine, pretilost, hiperglikemiju i dijabetes. Važno je pratiti bolesnike s intelektualnim invaliditetom koji su već izloženi većem riziku pažljivo i kontinuirano nakon primjene antipsihotičkih lijekova. Praćenje i upravljanje tim rizičnim pacijentima može biti složeno s obzirom na poteškoće u dobivanju pristanka i suradnje osoba s intelektualnim teškoćama. Edukacija pacijenata i njegovatelja i uska suradnja sa zdravstvenim djelatnicima mogu smanjiti morbiditet i poboljšati njihovu kvalitetu života.

Komponente koje bi trebalo provjeriti prije propisivanja antipsihotika [193]:

### 1. Medicinska povijest, usredotočujući se na metaboličke probleme i povijest obitelji

- Simptomi i rezultati laboratorijskih ispitivanja
- Obiteljska povijest dijabetesa ili prekomjerne težine / pretilosti
- Navike u prehrani, prehrambeni status
- Povijest tjelesne aktivnosti
- Ostali lijekovi ili lijekovi koji utječu na razinu glukoze u krvi
- Čimbenici rizika za aterosklerozu: pušenje, hipertenzija, pretilost, dislipidemija i obiteljska anamneza
- Prethodno obrazovanje o prehrani, stavovi i zdravstvena uvjerenja
- Upotreba duhana, alkohola ili kontrolirana uporaba droga

### 2. Fizički pregled

- Mjerenje visine i težine, izračunavanje indeksa tjelesne mase
- Opseg struka
- Krvni tlak

### 3. Laboratorijsko testiranje

- Glukoza u krvi na tašte
- Lipidni profil natašte (ukupni kolesterol, LDL, HDL, trigliceridi)

### 4. Savjetovanje

- O riziku od dijabetesa povezanog sa osnovnom bolešću i s terapijom
- O znakovima ketoacidoze i drugih dijabetičkih komplikacija
- O pitanjima životnog stila (prestanak pušenja, prehrana, samokontrola težine)

Preporuke za praćenje metaboličkog stanja bolesnika liječenih antipsihoticima [78]:

1. Početno kod uvođenja antipsihotika izmjeriti antropometrijske mjere (visina, težina, obujam kukova i struka). Odrediti koncentraciju glukoze u serumu, glikolizirani hemoglobin, kolesterol, trigliceride, HDL kolesterol, LDL kolesterol, lipoprotein(a), apolipoprotein A1, apolipoprotein B, HDL2 kolesterol i HDL3 kolesterol.
2. U prva tri mjeseca liječenja antipsihotikom jednom mjesečno raditi provjeru antropometrijskih mjera te u serumu određivati glukožu, kolesterol, trigliceride, HDL kolesterol, LDL kolesterol.
3. U daljnjem liječenju antipsihotikom svakih šest mjeseci raditi provjeru antropometrijskih mjera te u serumu određivati glukožu, glikolizirani hemoglobin, kolesterol, trigliceride, HDL kolesterol, LDL kolesterol.
4. Težinu i opseg struka kontrolirati tjedno u bolničkoj skrbi, mjesečno u ambulantnoj skrbi.
5. Glukožu u krvi na tašte kontrolirati mjesečno u bolesnika s obiteljskom anamnezom dijabetesa / pretilosti i / ili s manifestnom prekomjernom težinom ili pretilošću, i / ili s povišenom vrijednosti glukoze na tašte.
6. Krvni tlak kontrolirati svako 3 mjeseca.
7. Ostale pretrage koje su početno provedene ponovo provjeravati samo ako su neki od metaboličkih parametara promijenjeni u odnosu na inicijalnu laboratorijsku obradu bolesnika.
8. Bolesnici kojima su već dijagnosticirani šećerna bolest i/ili hiperlipidemija prije početka liječenja, trebali bi biti liječeni nekim od atipičnih antipsihotika koji manje utječu na metaboličke parametre.
9. Kod bolesnika kod kojih se tijekom liječenja razvije hiperinzulinemija, hiperlipidemija ili šećerna bolest tipa 2, trebalo bi isključiti dotadašnji lijek i bolesnika početi liječiti drugim antipsihotikom, čija primjena nosi manji rizik od razvoja ovih nuspojava. Ukoliko taj antipsihotik nije dovoljno učinkovit u smislu liječenja psihotičnog poremećaja, liječenje se nastavlja prethodnim lijekom, uz najmanju djelotvornu dozu. Potrebno je kontinuirano provoditi nadzor tjelesne težine i metaboličkih parametara.
10. Anamnestički treba doznati ima li bolesnik neke od simptoma šećerne bolesti, kao što su polidipsija, poliurija, gubitak tjelesne težine itd.
11. Lijekovi koji kod bolesnika izazovu veliki porast tjelesne težine trebaju biti zamijenjeni drugim lijekovima kod kojih je ovaj neželjeni učinak manje izražen.
12. Bolesnike treba poticati na promjenu životnog stila - prestanak pušenja i povećanje tjelesne aktivnosti, kako bi smanjili rizik od razvoja šećerne bolesti tipa 2.

Metaboličke nuspojave atipičnih antipsihotika sve više dolaze do izražaja i mogu imati nepovoljan utjecaj na liječenje psihičke bolesti s jedne, te tjelesno zdravlje bolesnika s druge strane. Stoga je kod propisivanja tih lijekova bitno imati na umu mogućnost javljanja metaboličkih nuspojava, prepoznati ih na vrijeme i nastaviti liječenje na racionalan način.



U Hrvatskoj se u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) uz Sažetke opisa svojstava lijeka za lijek kvetiapin, a i neke druge antipsihotike, prilaže edukacijski materijal za zdravstvene radnike. Ovo je jedan takav primjer:

### **Podsjetnik o važnosti nadziranja metaboličkih parametara tijekom liječenja kvetiapiinom**

Dio Sažetka opisa svojstava lijeka “Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi”:

#### **Tjelesna težina**

Povećanje tjelesne težine je prijavljivano u bolesnika liječenih kvetiapiinom i mora se nadzirati te poduzeti prikladne kliničke mjere, u skladu sa smjernicama za primjenu antipsihotika\*.

#### **Hiperglikemija**

Hiperglikemija i/ili razvoj ili egzacerbacija dijabetesa povremeno udruženog s ketoacidozom ili komom zabilježeni su rijetko, uključujući i neke smrtne slučajeve. U nekim slučajevima je prijavljeno prethodno povećanje tjelesne težine, što može biti predisponirajući faktor. Preporuča se odgovarajuće kliničko praćenje u skladu sa smjernicama za primjenu antipsihotika. Bolesnike liječene bilo kojim antipsihotikom, uključujući kvetiapin, mora se pratiti, kako bi se uočili znakovi i simptomi hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike sa šećernom bolešću ili s rizičnim faktorima za šećernu bolest mora se redovito pratiti zbog pogoršanja kontrole glukoze. Tjelesna težina mora se redovito kontrolirati.

#### **Lipidi**

U kliničkim ispitivanjima s kvetiapiinom primijećen je porast razine triglicerida, LDL-a i ukupnog kolesterola, te smanjenje razine HDL-kolesterola. Promjene u razini lipida potrebno je liječiti u skladu s kliničkom praksom.

#### **Metabolički rizik**

S obzirom na rizik od pogoršanja metaboličkog profila primijećenog u kliničkim ispitivanjima, koje uključuje promjene tjelesne težine, glukoze u krvi te lipida, potrebno je ocijeniti metaboličke parametre bolesnika pri uvođenju liječenja, a promjene tih parametara treba redovito kontrolirati tijekom liječenja. Pogoršanje navedenih parametara treba zbrinjavati sukladno kliničkoj praksi.

\*Smjernice za liječenja antipsihoticima uključuju:

M. De Hert et al. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *European Psychiatry* 24 (2009); 412-424.

Zdravstvenim radnicima savjetujemo redovito praćenje ažuriranih smjernica za liječenje antipsihoticima [51].

## 5. Zaključak

Ovaj rad je usredotočen na praćenje i intervenciju kod metaboličkih nuspojava antipsihotika. Objašnjavaju se nuspojave temeljene na interakciji antipsihotika s moždanim neurotransmiterima koji sudjeluju u regulaciji apetita i metaboličkih promjena. Pregledane su kliničke značajke povećanja tjelesne težine izazvanog antipsihoticima, učinci na metabolizam ugljikohidrata i lipida i mehanizmi koji sudjeluju u poremećaju regulacije tjelesne težine, glukoze, lipida i krvnog tlaka što dovodi do metaboličkog sindroma te strategije za praćenje, prevenciju i liječenje ovih nuspojava.

Idealan antipsihotik je onaj koji ima najveći učinak uz najmanji rizik nuspojava. Međutim mehanizam djelovanja antipsihotika je jedan od najsloženijih u medicini općenito. Između antipsihotika velike su razlike u podnošljivosti. Te razlike proizlaze iz razlika u djelovanju na razne receptore. Istraživanja povezanosti psihotičnih poremećaja i antipsihotika s povećanjem tjelesne težine, metaboličkim sindromom, dijabetesom, dislipidemijom i povišenjem krvnog tlaka zaključuju da postoji potreba za aktivnim, rutinskim pregledom zdravlja pacijenata koji su na toj terapiji. Čini se da mehanizam metaboličkih nuspojava, posebno u mladih, ima više čimbenika pa je područje stalnog istraživanja. Uz metaboličke nuspojave, pojedinačni lijekovi imaju jedinstvenu ili veću sklonost od ostalih za dodatne nuspojave kojih kliničari trebaju biti svjesni i zahtijevati zasebno praćenje i intervenciju. Prvi prioritet trebao bi biti racionalan izbor kada i što propisati. Od drugog je značaja intervencija u smislu promjene životnog stila radi sprječavanja povećanja tjelesne težine. Danas postoje različite upute za praćenje metaboličkih poremećaja, poput tablica koje je preporučila CAMESA (<http://comesaguideline.org/>) ili NICE smjernica (National Institute for Health and Care Excellence, <https://www.nice.org.uk/>) koje redovito objavljuju najnovije smjernice temeljene na novim istraživanjima. Te upute poboljšavaju kvalitetu skrbi o pacijentima i dodatno informiraju u kojem smjeru strategiju intervencije provoditi. Čvrsta povezanost između zdravstvenih djelatnika, pacijenta i obitelji ono je što vodi proces donošenja odluka u svim fazama liječenja. Zajednički cilj je na kraju poboljšati kvalitetu i dugovječnost života osobe koja se liječi.

Neliječeni pacijenti sa shizofrenijom u usporedbi sa zdravim pojedincima imaju povećan rizik za razvoj metaboličkih poremećaja. Oni su u određenoj mjeri predisponirani za razvoj dijabetesa melitusa. Prvi posjet prije propisivanja antipsihotika je od posebnog značaja, a pacijente koji imaju čimbenike rizika za metaboličke komplikacije treba rano utvrditi. Njihovu obitelj i metaboličku povijest kliničar treba proučiti detaljno. Također treba provesti laboratorijska testiranja, a mjerenje glukoze u krvi na tašte je minimum. U odabiru između antipsihotika s jednakom učinkovitošću, onoga za kojeg se smatra da ima malu sklonost za dobivanje na težini i dijabetes treba preferirati. Ako je u terapiji lijek s visokim rizikom za metaboličke poremećaje praćenje bi trebalo biti obavezno i od strane liječnika opće prakse i od psihijatra a poželjno bi bilo i od ljekarnika. U svim situacijama se treba savjetovati prestanak pušenja zbog uvjerljive uzročne veze između pušenja i rizika od metaboličkih poremećaja. Pored toga poznato je da pušenje narušava transport glukoze. Pošto se nakon prestanka pušenja može dogoditi znatno debljanje, savjetovanje o prestanku pušenja trebalo bi biti rutinska komponenta skrbi. Pacijente treba savjetovati i da mjere vlastitu težinu i opseg struka. Oni koji uzimaju terapiju trebali bi raditi redovitu laboratorijsku kontrolu šećera i lipida u krvi kao i krvnog tlaka. Ako se postavi dijagnoza dijabetesa kod nekih slučajeva to može biti reverzibilno ako se na vrijeme promijeni terapija. Pacijenti trebaju biti savjetovani o promjenama načina života i prehranbenim mjerama na početku i za vrijeme antipsihotičke terapije. Budući da se

dijabetička ketoacidoza ne može predvidjeti, edukacija pacijenta o ovom stanju je obavezna. Dijabetička ketoacidoza uključuje brzi napad poliurije i polidipsije, gubitak težine, mučninu i povraćanje, dehidraciju, brzo disanje i na kraju može dovesti do kome.

Prekomjerno povećanje tjelesne težine česta je nuspojava antipsihotičkih lijekova. Porast tjelesne težine je vrlo visok za klozapin i olanzapin; visok za kvetiapin, zotepin, klorpromazin, asenapin, iloperidon, paliperidon i tioridazin; umjeren za risperidon i sertindol; a nizak za ziprasidon, lurasidon, amisulprid, aripiprazol, haloperidol, flufenazin, pimozid i molindon. Porast može biti povezan s povećanim apetitom koji je posljedica interakcije lijekova s monoaminergičkim i kolinergičkim sustavom mozga. Ispitanici sa shizofrenijom i bipolarnim poremećajima pokazali su značajno visoku prevalenciju dijabetesa, čak i prije uvođenja antipsihotika. Međutim, čini se da bez obzira na to antipsihotici pokazuju visoku sklonost induciranju disregulacije glukoze i dislipidemije. Iznenadno povećanje tjelesne težine, inzulinska rezistencija, povećani apetit i srodne endokrine promjene također mogu biti uključeni u razvoj intolerancije na glukozu i dislipidemije u predisponiranih osoba. Pacijente treba informirati o tim nuspojavama kako bi se spriječila prekomjerna tjelesna težina, a glukozu u krvi, lipide i krvni tlak treba kontrolirati prije liječenja, a zatim u redovitim intervalima. Moraju se dati nutricionistički savjeti i preporučiti redovite tjelesne vježbe. Odgovarajući odabir antipsihotika trebao bi se temeljiti na djelotvornosti lijeka za određene pacijente i procjeni relevantnih čimbenika rizika kao što je sklonost debljanju; obiteljska ili osobna povijest dijabetesa ili hiperlipidemije; i povišene razine serumske glukoze, lipida ili inzulina natašte. Trenutno ne postoji standardizirani farmakološki tretman za povećanje tjelesne težine izazvane antipsihoticima. Intervencije mogu biti utjecaj na navike pacijenata, promjena terapije drugim antipsihotikom ili uvođenje terapije koja bi smanjila tjelesnu težinu. Informiranje o povećanju težine je ključno, pacijenta treba savjetovati da smanji unos hrane i uvede program tjelesne aktivnosti. Studije su pokazale značajno smanjenje težine i drugih kardiometaboličkih čimbenika rizika prilikom prelaska na lijek s boljim metaboličkim profilom nuspojava. Na primjer, odrasli pacijenti koji su se prebacili s risperidona i olanzapina izgubili su u prosjeku 6,9 kg, odnosno 9,8 kg [194]. Neke su studije procjenjivale učinke lijekova poput amantadina, orlistata, metformina, nizatidina i topiramata na smanjenje tjelesne težine. Među svim različitim farmakološkim intervencijama o težini povezanoj s antipsihoticima, jedini koji može izdržati test vremena zbog dobro uspostavljenog profila sigurnosti i kod odraslih i kod mladih je metformin. Metformin smanjuje jetrenu glukoneogenezu i poboljšava osjetljivost na inzulini u jetri i mišićima. Savjetuje se kao potencijalna terapija tek ako prethodno navedene metode zakažu [195, 196].

Tijekom posljednjeg desetljeća došlo je do znatnog porasta upotrebe atipičnih antipsihotika među djecom i adolescentima, uglavnom zbog nižih stopa ekstrapiramidalnih nuspojava, ali i zbog povećane dijagnoze šizofrenije i bipolarnog poremećaja kod mladih i široke uporabe atipičnih antipsihotika u poremećajima ponašanja. Definicija metaboličkog sindroma u mladosti proizlazi iz definicije odraslih, ali nije općenito prihvaćena u pedijatriji. Glavna poteškoća leži u utvrđivanju normalnih vrijednosti visine i težine tijekom različitih faza rasta u djetinjstvu i adolescenciji. Dugoročne implikacije metaboličkog sindroma dijagnosticiranog u mladoj dobi tek treba proučiti, kao i mogućnosti liječenja i prevencije. Pregled literature nedavnih studija pokazuje da su mladi osjetljiviji na štetne metaboličke nuspojave atipičnih antipsihotika u odnosu na odrasle. Ove nuspojave se javljaju i tijekom liječenja nižim dozama kao kod poremećaja ponašanja. Nedostaje praćenje ovih metaboličkih parametara kod odraslih liječenih antipsihoticima, a još više kod djece i

adolescenata. Budući da se mladi liječeni atipičnim antipsihoticima vjerojatno liječe kroz dugo vremensko razdoblje, od ključne je važnosti dijagnosticirati, liječiti i spriječiti te nuspojave [197].

Nuspojave lijeka se mogu iskoristiti tako da se djeluje na određene simptome: sedaciju koju uzrokuje antipsihotik, npr. olanzapin, iskoristi se protiv agitacije ili nesanice. Ako se zapazi da pacijent dobiva na tjelesnoj težini, a do tada nije imao apetita, onda se ostavi pacijenta na toj terapiji, a nadzire metaboličke rizike, kako prije početka liječenja tako i tijekom terapije održavanja. Metabolički rizici uz primjenu atipičnih antipsihotika (npr. inzulinska rezistencija, rizik od dijabetesa melitusa, povećanje tjelesne mase, hiperlipoproteinemija) moraju se uzeti u obzir kod svakog pacijenta pojedinačno. Čini se da se metabolički učinci atipičnih antipsihotika ostvaruju preko serotoninskih, muskarinskih, histaminskih i adrenergičkih receptora. U svakom slučaju sve je jasnije da djelovanje antipsihotika na bilo koji od receptora ima terapijski učinak, ali može izazvati i nuspojave.

Takozvane off-label indikacije za antipsihotike su mnogobrojne: anoreksija, autizam, ovisnosti, kockanje, poremećaji ponašanja, psihodermatološki poremećaji, opsesivno-kompulzivni poremećaj, poremećaji ličnosti itd. [198]. Potrebno je još studija koje će do kraja potkrijepiti učinkovitost atipičnih antipsihotika u tim indikacijama. Može se reći da su antipsihotici donijeli značajan boljitak mnogim pacijentima i njihovim obiteljima i ljudima kojih ih okružuju u svakodnevnom životu. Osobito je kvaliteta života pacijenata podignuta na višu razinu. Također postoje značajna poboljšanja u kognitivnom funkcioniranju [199]. Prema novijim istraživanjima važnu ulogu u tome bi mogli imati i dopaminski D4-receptori osim ostalih koji su već poznati [200]. S obzirom na to da se ovi lijekovi trenutno koriste u različitim mentalnim poremećajima nuspojave se ne pojavljuju samo kod shizofrenije, primjerice u slučaju bipolarnih poremećaja, povećanje tjelesne težine izazvano antipsihotikom može biti aditivno onom izazvanom stabilizatorima raspoloženja [201].

Uloga ljekarnika je bitna u prepoznavanju i sprječavanju nuspojava. Glavne ljekarničke intervencije kod tih osoba su njihovo rano prepoznavanje, pravilno savjetovanje pacijenata o promjenama životnih navika i praćenje stanja bolesnika. Ljekarnička uloga bitna je i u osvješćivanju populacije, promicanju zdravlja i prevenciji, tj. informiranju i davanju savjeta o zdravom načinu života. Ljekarnik također treba prepoznati moguće probleme vezane uz lijekove, među koje spadaju najčešće nuspojave, interakcije i kontraindikacije ili otkrivanje indikacije za koju nedostaje liječenje. Vrlo je važno da ljekarnik prepozna lijekove koji mogu nepovoljno utjecati na tjelesnu masu u pretilih osoba te procijeni njihovu potrebu i mogućnost promjene terapije. Vrlo je važna i uloga ljekarnika u praćenju osoba s povećanim rizikom. Povećano znanje o ovim potencijalnim komplikacijama može omogućiti zdravstvenom radniku da bolje prati pacijente i na taj način smanji morbiditet i mortalitet. To se može ostvariti redovitim kontrolnim pretragama. Informiranje pacijenta i njegove obitelji od osobite je važnosti za što farmaceut može imati ključnu ulogu. Važno je pratiti bolesnike s intelektualnim invaliditetom koji su već izloženi većem riziku pažljivo i kontinuirano nakon primjene antipsihotičkih lijekova. Edukacija pacijenata i njegovatelja i uska suradnja sa zdravstvenim djelatnicima mogu smanjiti smrtnost i poboljšati njihovu kvalitetu života. Kako bi se to što bolje postiglo zdravstvenim radnicima su date preporuke za praćenje metaboličkog stanja bolesnika liječenih antipsihoticima.

Antipsihotici bi se trebali propisivati samo ako je jasna njihova prednost i nema sigurnije alternative. Odabir antipsihotika se treba temeljiti na kliničkoj situaciji pacijenta (npr. izbjegavati lijekove koji uzrokuju ortostatsku hipotenziju kod starijih, izbjegavati lijekove koji produljuju QT interval kod pacijenata s aritmijama i srčanim bolestima) te se treba koristiti najmanja učinkovita doza koja je kod svakog pacijenta drugačija. Za one lijekove za koje se pokažu neželjene reakcije trebalo bi prvo sniziti dozu, zatim zamijeniti za lijek sa manje izraženim nuspojavama, predložiti nefarmakološke mjere kao što su dijeta i tjelovježba, ili konkomitantnom terapijom liječiti nuspojave koje su se pojavile. Na primjer, statini se koriste za liječenje dislipidemija a antihipertenzivi za hipertenziju uzrokovanu antipsihoticima. Metformin se pokazao učinkovit kod smanjenja tjelesne težine a ostali lijekovi koji se za to koriste, kao što su lorkaserin, naltrekson i liraglutid nisu još istraženi uz liječenje antipsihoticima [154].

Zabrinutosti što se tiče prerane smrtnosti osoba sa ozbiljnim mentalnim poremećajima u kombinaciji s dokumentiranim podcjenjivanjem i nedovoljnim liječenjem fizičkog zdravlja ove populacije pojačavaju potrebu davanja prioriteta studijama u ovom području. Kliničari bi se trebali stalno usavršavati i poboljšati smjernice za praćenje, na primjer, pomoću provjerenih antipsihotskih ljestvica nuspojava poput Glasgow Antipsihotske ljestvice nuspojava, to je upitnik koji pacijent sam ispunjava a za to je potrebno oko 5 minuta [202]. Istraživanja koja bi se trebala provesti u budućnosti bi trebala pojasniti mehanizam kako su ljudi koji boluju od shizofrenije i bipolarnog poremećaja skloniji debljanju, identificirati ostale učinke antipsihotika koji bi mogli štetno utjecati na lipide i glukozu, omogućiti alate koji bi identificirali visokorizične pacijente prije početka liječenja, te pronaći nove lijekove koji smanjuju apetit.

## 6. Literatura

- [1] Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. Medicinska naklada; 2011, str. 487-509.
- [2] Francetić I, Vitezić D. Klinička farmakologija. 2. izd. Medicinska naklada; Zagreb, 2014, str. 450-455.
- [3] Julien RM. A primer of drug action. 8. izd. W.H. Freeman and Company; New York, 1998.
- [4] Živković M. Pregled najvažnijih antipsihotika i njihovih mehanizama djelovanja. Medicus 2017;26(2):133-139.
- [5] Begić D. Psihopatologija. Medicinska naklada; Zagreb, 2011.
- [6] Bray NJ, Leweke FM, Kapur S, Meyer-Lindenberg A. The neurobiology of schizophrenia: New leads and avenues for treatment. Current Opinion in Neurobiology 2010;20:810-815.
- [7] Finkel RF, Clark MA, Cubeddu LX. Pharmacology. Lippincott Williams & Wilkins; 2009, str. 151.
- [8] Antipsychotic medications for psychotic disorders. World Health Organization.
- Dostupno na: [https://www.who.int/mental\\_health/mhgap/evidence/psychosis/en/](https://www.who.int/mental_health/mhgap/evidence/psychosis/en/). Citirano 01.10.2020.*
- [9] Hippius H. The history of clozapine. Psychopharmacology. 1989;99(1):S3–S5.
- [10] King C, Voruganti LN. What's in a name? The evolution of the nomenclature of antipsychotic drugs. Journal of Psychiatry & Neuroscience 2002;27(3):168–75.
- [11] Altamura C, Fagiolini A, Galderisi S, Rocca P, Rossi A. Schizophrenia today: epidemiology, diagnosis, course and models of care. Journal of Psychopathology 2014;20:223-243.
- [12] Divac N, Prostran M, Jakovceovski I, Cerovac N. Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. Biomed Res Int 2014;2014:1-5.
- [13] Kaplan HI, Sadock BJ. Priručnik za uporabu lijekova u psihijatriji. Naklada Slap; Jastrebarsko, 1998:94-118.
- [14] Zakon o lijekovima. Narodne Novine; 76/13, 90/14.
- [15] Drug Safety Alerts & Drug Safety Information Notes. World Health Organization.
- Dostupno na: <https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/drugsafetyalerts/en/>. Citirano 01.10.2020.*
- [16] Uzun S, Kozumplik O, Mimica N, Folnegović-Šmalc V. Nuspojave psihofarmaka. Medicinska naklada; Zagreb, 2005, str. 19-61.
- [17] Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge University Press; 2013, str. 28-237.
- [18] Abi-Dargham A, Mawlawi O, Lombardo I i sur. Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. J Neurosci 2002;22:3708–19.

- [19] Kapur S, Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:1081–90.
- [20] Breier A, Su TP, Saunders R i sur. Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:2569–74.
- [21] Abi-Dargham A, Gil R, Krystal J i sur. Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. *Am J Psychiatry* 1998;155:761–7.
- [22] Lindström LH, Gefvert O, Hagberg G i sur. Increased dopamine synthesis rate in medial prefrontal cortex and striatum in schizophrenia indicated by L-(beta-11C) DOPA and PET. *Biol Psychiatry* 1999;46:681–8.
- [23] Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH i sur. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:9235–40.
- [24] Lyon GJ, Abi-Dargham A, Moore H i sur. Presynaptic regulation of dopamine transmission in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2011;37:108–17.
- [25] DeLeon A, Patel NC, Crismon ML. Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability. *Clin Ther* 2004;26:649–66.
- [26] Šagud M, Mihaljević-Peleš A. Klinička primjena antipsihotika. Priručnici stalnog medicinskog usavršavanja. Medicinska naklada; Zagreb 2015, str. 11–20.
- [27] Jones PB, Buckley PF. Schizophrenia. Elsevier 2006.
- [28] Lafuente A, Bernardo M, Mas S i sur. Polymorphism of dopamine D2 receptor (TaqIA, TaqIB, and -141C Ins/Del) and dopamine degradation enzyme (COMT G158A, A-278G) genes and extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia and bipolar disorders. *Psychiatry Res* 2008;161:131–41.
- [29] Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157(4):514–520.
- [30] Goto A, Mouri A, Nagai T i sur. Involvement of the histamine H4 receptor in clozapine-induced hematopoietic toxicity: Vulnerability under granulocytic differentiation of HL-60 cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2016;306:8–16.
- [31] Meltzer HY. Serotonergic mechanisms as targets for existing and novel antipsychotics. *Handb Exp Pharmacol* 2012;212:87–124.
- [32] Abbas AI, Hedlund PB, Huang XP i sur. Amisulpride is a potent 5-HT7 antagonist: relevance for antidepressant actions in vivo. *Psychopharmacology (Berl)* 2009;205:119–28.
- [33] Newman-Tancredi A. The importance of 5-HT1A receptor agonism in antipsychotic drug action: rationale and perspectives. *Curr Opin Investig Drugs* 2010;11:802–12.
- [34] Department of Psychiatry, Tohoku University Graduate School of Medicine, Aoba-ku, Sendai, Japan. The role of the central histaminergic system on schizophrenia. *Drug News Perspect* 2004 Jul-Aug;17(6):383–7.

- [35] Gaebel W. Schizophrenia: Current science and clinical practise. Willey-Blackwell; 2011, str. 161–183.
- [36] Lieberman JA. Managing Anticholinergic Side Effects. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2004; 6(2): 20–23.
- [37] Weston-Green K, Huang XF, Deng C. Second generation antipsychotic - induced type 2 diabetes: a role for the muscarinic M3 receptor. CNS Drugs 2013;27:1069–80.
- [38] Svensson TH. Alpha-adrenoceptor modulation hypothesis of antipsychotic atypicality. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2003;27:1145–58.
- [39] Brosda J, Jantschak F, Pertz HH.  $\alpha$ 2-Adrenoceptors are targets for antipsychotic drugs. Psychopharmacology (Berl) 2014 Mar;231(5):801-12.
- [40] Minzenberg MJ, Yoon JH. An Index of Relative Central Adrenergic Receptor Antagonism by Antipsychotic Medications. Experimental and Clinical Psychopharmacology. American Psychological Association, 2011, Vol. 19, 31–39, 1064-1297.
- [41] Saiz PA, Susce MT, Clark DA i sur. An investigation of the  $\alpha$ 1A-adrenergic receptor gene and antipsychotic-induced side-effects. Hum. Psychopharmacol Clin Exp 2008; 23: 107–114.
- [42] Yamamoto K, Shinba T, Yoshii M. Psychiatric symptoms of noradrenergic dysfunction: a pathophysiological view. Psychiatry Clin Neurosci 2014;68:1–20.
- [43] Jakovljević M. Biološka terapija u psihijatriji. U: Begić D, Jukić V, Medved V. Psihijatrija. Medicinska naklada; Zagreb, 2015, str. 339–69.
- [44] Remington G. Second and Third Generation Antipsychotics. Encyclopedia of Psychopharmacology. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2014, str. 1–9.
- [45] Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. Mol Psychiatry 2005;10:79-104.
- [46] Quednow BB, Geyer MA, Halberstadt AL. Serotonin and schizophrenia. U: Müller CR, Jacobs B. Handbook of the behavioral neurobiology of serotonin. London: Academic Press; 2009. str. 585-620.
- [47] Copeland RA, Lombardo D, Giannaras J, Decico CP. Estimating  $K_i$  values for tight binding inhibitors from dose-response plots. Biorganic Med Chem Lett. 1995;5:1947-1952.
- [48] Siafisa S, Tzachanisa D, Samarac M, Papazisis G. Antipsychotic Drugs: From Receptor-binding Profiles to Metabolic Side Effects. Current Neuropharmacology, 2018, 16, 1210-1223.
- [49] Dold M, Samara MT, Li C, Tardy M, Leucht S. Haloperidol versus first-generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jan 16;1.
- [50] Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA i sur. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. Neuropsychopharmacology 2003;28:519–526.
- [51] HALMED – Agencija za lijekove i medicinske proizvode; Baza lijekova.



Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>. Citirano 01.10.2020.

[52] Altunkaynak BZ, Ozbek E, Unal B i sur. Chronic treatment of haloperidol induces pathological changes in striatal neurons of guinea pigs: a light and electron microscopical study. *Drug Chem Toxol* 2012;35:406–11.

[53] Dori N, Green T. The metabolic syndrome and antipsychotics in children and adolescents. *Harefuah* 2011 Oct;150(10):791-6, 814, 813.

[54] Stahl SM, Shayegan DK. The psychopharmacology of ziprasidone: receptor-binding properties and real-world psychiatric practice. *J Clin Psychiatry* 2003;64 Suppl 19:6-12.

[55] Mattei C, Rapagnani MP, Stahl SM. Ziprasidone hydrochloride: what role in the management of schizophrenia? *J Cent Nerv Syst Dis* 2011 Feb 15;3:1-16.

[56] Mei Bai Y, Lin CC, Chen JY, Chen TT, Su TP, Chou P. Association of Weight Gain and Metabolic Syndrome in Patients Taking Clozapine: An 8-Year Cohort Study. *J Clin Psychiatry* 2011;72(6):751-756.

[57] Yang T, Liu Q, Lu M, Ma L, Zhou Y, Cui Y. Efficacy of olanzapine for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Jul;83(7):1369-1379.

[58] Chelkeba L, Gidey K, Mamo A, Yohannes B, Matso T, Melaku T. Olanzapine for chemotherapy-induced nausea and vomiting: systematic review and meta-analysis. *Pharm Pract (Granada)*. 2017 Jan-Mar;15(1):877.

[59] Malhotra K, Vu P, Wang DH, Lai H, Faziola LR. Olanzapine-Induced Neutropenia. *Ment Illn*. 2015 Jun 23;7(1):5871.

[60] Daurignac E, Leonard KE, Dubovsky SL. Increased lean body mass as an early indicator of olanzapine-induced weight gain in healthy men. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015 Jan;30(1):23-8.

[61] Lu ML, Chen CH, Kuo PT, Lin CH, Wu TH. Application of plasma levels of olanzapine and N-desmethyl-olanzapine to monitor metabolic parameters in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2018 Mar;193:139-145.

[62] Dev V, Raniwalla J. Quetiapine: a review of its safety in the management of schizophrenia. *Drug Saf* 2000;23(4):295-307.

[63] Maneeton N, Maneeton B, Woottitluk P i sur. Quetiapine monotherapy in acute treatment of generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther*. 2016 Jan 12;10:259-76.

[64] Shotbolt P, Samuel M, David A. Quetiapine in the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010 Nov;3(6):339-50.

[65] Kane JM, Tamminga CA. Sertindole (Serdolect): preclinical and clinical findings of a new atypical antipsychotic. *Expert Opin Investig Drugs*. 1997 Nov;6(11):1729-41.

[66] Murdoch D, Keating GM. Sertindole : a review of its use in schizophrenia. *CNS Drugs*. 2006;20(3):233-55.

- [67] Lindstrom E, Levander S. Sertindole: efficacy and safety in schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother*. 2006 Sep;7(13):1825-34.
- [68] Lewis R, Bagnall AM, Leitner M. Sertindole for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3):CD001715.
- [69] Prommer E. Aripiprazole. *Am J Hosp Palliat Care*. 2017 Mar;34(2):180-185.
- [70] DeLeon A, Patel NC, Crismon ML. Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability. *Clin Ther*. 2004 May;26(5):649-66.
- [71] Ivančević Ž. MSD Priručnik dijagnostike i terapije. Drugo hrvatsko izdanje. Placebo d.o.o., Split; 2010, str. 1-62, 570-773, 1172-1319, 1665-1745.
- [72] Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine* 2006; 23(5): 469-480.
- [73] Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM i sur. Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation* 2009;120:1640–5.
- [74] Šarić M, Škunca M, Ortner Hadžiabdić M, Božikov V. Metabolički sindrom – novi pristup u definiranju i liječenju. *Farm Glas* 2013;69:333–45.
- [75] 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018.
- [76] Hiles BW. Hyperglycemia and glucosuria following chlorpromazine therapy. *JAMA* 1956;162:1651.
- [77] Cooperberg AA, Eidlow S. Haemolytic anaemia, jaundice and diabetes mellitus following chlorpromazine therapy. *CMAJ* 1956;75:746-9.
- [78] Kovak-Mufić A, Karlović D, Martinac M, Marčinko D, Letinić K, Vidrih B. Metaboličke nuspojave antipsihotika. *Biochemia Medica* 2007;17(2):139–270.
- [79] Bak M, Fransen A, Janssen J, van Os J, Drukker M. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(4):e94112.
- [80] Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ i sur. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry*. 2015 Oct; 14(3):339-47.
- [81] Obesity and overweight. Facts sheet. Geneva: World Health Organization; 2020.  
*Dostupno na:* <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>. Citirano 05.11.2020.
- [82] Hrvatski zavod za javno zdravstvo; Odjel za promicanje tjelesnog zdravlja; 2020.  
*Dostupno na:* <https://www.hzjz.hr/sluzba-promicanje-zdravlja/odjel-za-prevenciju-debljine>. Citirano 13.11.2020.
- [83] National Heart, Lung and Blood Institute; Health Information for the Public; BMI Calculator; 2020.

Dostupno na: [https://www.nhlbi.nih.gov/health/educational/lose\\_wt/BMI/bmicalc.htm](https://www.nhlbi.nih.gov/health/educational/lose_wt/BMI/bmicalc.htm).  
Citirano 13.11.2020.

[84] Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Despres JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;56:369-81.

[85] Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005;366:1197-209.

[86] Paton C, Esop R, Young C, Taylor D. Obesity, dyslipidaemias and smoking in an inpatient population treated with antipsychotic drugs. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:299–305.

[87] Arranz B, Rosel P, Ramirez N i sur. Insulin resistance and increased leptin concentrations in noncompliant schizophrenia patients but not in antipsychotic-naive first-episode schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 2004;65(10):1335–1342.

[88] Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L i sur. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999;60(6):358–363.

[89] Vlatković S, Živković M, Šagud M, Mihaljević-Peješ A. Metabolički sindrom u shizofreniji: prepoznavanje i mogućnost prevencije. *Socijalna psihijatrija*. 2014;42:114-122.

[90] Ostojić D. Suvremeni pristup prvim psihotičkim poremećajima. *Medicinska naklada i Klinika za psihijatriju Vrapče, Zagreb*; 2015, str. 49-59.

[91] Fraguas D, Merchán Naranjo J, Laita P i sur. Metabolic and hormonal side effects in children and adolescents treated with second-generation antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry* 2008;69:1166 – 1175.

[92] McVoy M, Findling R. *Clinical Manual of Child and Adolescent Psychopharmacology*. American Psychiatric Publishing; 2013.

[93] Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotics during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 2009;302(16): 1765–1773.

[94] De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry* 2011;26(3):144–158.

[95] Eapen V, John G. Weight gain and metabolic syndrome among young patients on antipsychotic medication: what do we know and where do we go? *Australasian Psychiatry* 2011;19:3.

[96] Guth E. JAMA Patient Page. Healthy weight loss. *JAMA*. 2014;312:974.

[97] Bray G, Look M, Ryan D. Treatment of the obese patient in primary care: targeting and meeting goals and expectations. *Postgrad Med* 2013;125(5):67-77.

[98] Brouwers M, Stacey D, O'Connor A. Knowledge creation: synthesis, tools and products. *CMAJ*. 2010;182(2):E68-E72.

[99] Vidak M, Tokalić R, Tomičić M, Petric D. Pregled europskih smjernica za liječenje pretilosti. *Med Fam Croat*, Vol 25, No1-2, 2017.

- [100] Barnes TRE, Paton C, Cavanagh MR, Hancock E, Taylor DM. A UK Audit of Screening for the Metabolic Side Effects of Antipsychotics in Community Patients. *Schizophrenia Bulletin* 2007;33(6):1397–1403.
- [101] Jelčić J, Baretić, M, Koršić, M. Smjernice o dijagnostici i liječenju debljine. *Lijec Vjesn* 2010;132:269-71.
- [102] Cerezo C, Segura J, Praga M, Ruilope LM. Guidelines updates in the treatment of obesity or metabolic syndrome and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2013;15:196-203.
- [103] Yumuk V, Tsigos C, Fried M i sur. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts* 2015;8(6):402-24.
- [104] Hilger E, Quiner S, Ginzer I i sur. The effect of orlistat on plasma levels of psychotropic in patients with long-term psychopharmacotherapy. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 68-70.
- [105] Keating GM, Jarvis B. Orlistat in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2001; 61: 2107-19.
- [106] Reductil Summary of Product Characteristics 2003.
- Dostupno na: <http://emc.vhn.net>. Citirano 15.11.2020.*
- [107] Werneke J, Taylor D, Sanders T, Wessely S. Behavioural management of antipsychotic induced weight gain: a review. *Acta Psychiatr Scand* 2003;108:252–259.
- [108] Baptista T, Lacruz A, Angeles F i sur. Endocrine and metabolic abnormalities involved in obesity associated with typical antipsychotic drug administration. *Pharmacopsychiatry*. 2001 Nov;34(6):223-31.
- [109] Zimmermann U, Rechlin T, Plaskacewicz GJ, Barocka A, Wildt L, Kaschka WP. Effect of naltrexone on weight gain and food craving induced by tricyclic antidepressants and lithium: an open study. *Biol Psychiatry* 1997 Mar 15;41(6):747-9.
- [110] Floris M, Lejeune J, Debert W. Effect of amantadine on weight gain during olanzapine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11: 181-2.
- [111] Correa N, Opler LA, Kay SR i sur. Amantadine in the treatment of neuroendocrine side effects of neuroleptics. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7: 91-5.
- [112] Sacchetti E, Guarneri L, Bravi D. H2 antagonist nizatidine may control olanzapine-associated weight gain in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 167-8.
- [113] Basit AW, Newton JM, Lacey LF. Susceptibility of the H2-receptor antagonists cimetidine, famotidine, and nizatidine, to metabolism by the gastrointestinal microflora. *Int J Pharm* 2002; 237: 23-33.
- [114] Furuta S, Kamada E, Suzuki T i sur. Inhibition of drug metabolism in human liver microsomes by nizatidine, cimetidine and omeprazole. *Xenobiotica* 2001; 31: 1-10.
- [115] Drapalski AL, Rosse RB, Peebles RR i sur. Topiramate improves deficit symptoms in a patient with schizophrenia when added to a stable regimen of antipsychotic medication. *Clin Neuropharmacol* 2001; 24: 290-4.

- [116] Spina E, Perucca E. Clinical significance of pharmacokinetic interactions between antiepileptic and psychotropic drugs. *Epilepsia* 2002; 43(2): 37-44.
- [117] Baptista T, Alvarez L, Cubillan-Bollero E i sur. Metformin in the obesity associated to antipsychotic drug administration: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 653-5.
- [118] Morrison JA, Cottingham EM, Barton BA. Metformin for weight loss in pediatric patients taking psychotropic drugs. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 655-7.
- [119] Guest PC. Insulin Resistance in Schizophrenia. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1134:1-16.
- [120] Haddad PM. Antipsychotics and diabetes: review of non-prospective data. *British journal of psychiatry* 2004; 184(47): 80-86.
- [121] Pillinger T, Beck K, Gobjila C, Donocik JG, Jauhar S, Howes OD. Impaired glucose homeostasis in first-episode schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiat* 2017; 74(3):261–269.
- [122] Kohen D. Diabetes mellitus and schizophrenia: historical perspective. *Br J Psychiatry* 2004; 47:64–66.
- [123] Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160(2):284–289.
- [124] Spelman LM, Walsh PI, Sharifi N, Collins P, Thakore JH. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naive patients with schizophrenia. *Diabet Med* 2007; 24:481–445.
- [125] Steiner J, Walter M, Guest PC i sur. Elevated S100B levels in schizophrenia are associated with insulin resistance. *Mol Psychiatry* 2010; 15(1):3–4.
- [126] Guest PC, Wang L, Harris LW i sur. Increased levels of circulating insulin-related peptides in first-onset, antipsychotic naive schizophrenia patients. *Mol Psychiatry* 2010; 15:118–119.
- [127] Guest PC, Schwarz E, Krishnamurthy D i sur. Altered levels of circulating insulin and other neuroendocrine hormones associated with the onset of schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2011; 36:1092–1096.
- [128] Vestri HS, Maianu L, Moellering DR, Garvey WT. Atypical Antipsychotic Drugs Directly Impair Insulin Action in Adipocytes: Effects on Glucose Transport, Lipogenesis, and Antilipolysis. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32:765–772.
- [129] Koller EA, Schneider B, Bennett K. Clozapine-associated diabetes. *American Journal of Medicine* 2001; 111:716-723.
- [130] Koller EA, Doraiswamy PM. Olanzapine associated Diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2002; 22:841-852.
- [131] Koller EA, Cross JT, Doraiswamy PM i sur. Risperidone-associated diabetes mellitus: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy*, 2003; 23:735-744.
- [132] Koller EA, Cross JT, Weber J i sur. A Survey of Reports of Quetiapine-Associated Hyperglycemia and Diabetes Mellitus. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(6):857-63.

- [133] Kamran A, Doraiswamy PM, Jane JL, Hammett EB, Dunn L. Severe hyperglycemia associated with high doses of clozapine. *Am J Psychiatry* 1994;151:1395.
- [134] Vuk A, Rojnic Kuzman M, Baretic M, Matovinovic Osvatic M. Diabetic ketoacidosis associated with antipsychotic drugs: case reports and a review of literature. *Psychiatr Danub* 2017;29(2):121-135.
- [135] Kostakoglu AE, Yazici KM, Erbas T, Guvener N. Ketoacidosis as a side-effect of clozapine: a case report. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93:217–8.
- [136] Koren W, Kreis T, Duchowiczny K i sur. Lactic ketoacidosis and fatal myocardial failure due to clozapine. *Ann Pharmacother* 1997;31:168–70.
- [137] Peterson GA, Byrd SL. Diabetic ketoacidosis from clozapine and lithium cotreatment. *Am J Psychiatry* 1996; 153:737–8.
- [138] Popli AP, Konicki PE, Jurjus GJ, Fuller MA, Jskiw GE. Clozapine and associated diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:108–11.
- [139] Wirshing DA, Spellber BJ, Erhart SM, Marder Sr, Wirshing WC. Novel antipsychotics and new onset diabetes. *Biol Psychiatry* 1998; 44:778–83.
- [140] Goldstein LE, Sporn J, Brown S i sur. New-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with olanzapine treatment. *Psychosomatics* 1999; 40:438–43.
- [141] Lindenmayer JP, Patel R. Olanzapine-induced ketoacidosis with diabetes mellitus. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1741.
- [142] Sobel M, Jagers ED, Franz MA. New-onset diabetes mellitus associated with the initiation of quetiapine treatment. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:556–7.
- [143] Melamed Y, Mazeh D, Elizur A. Risperidone treatment for a patient suffering from schizophrenia and IDDM. *Can J Psychiatry* 1999; 43:956.
- [144] Melkersson KL, Hulting AL, Brismar KE. Different influences of classic antipsychotics and clozapine on the glucose-insulin homeostasis in patients with schizophrenia or related psychosis. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(11):783-91.
- [145] Hedenmalm K, Hagg S, Syahl M i sur. Glucose intolerance with atypical antipsychotics. *Drug Safety* 2002; 25:1107-1116.
- [146] Zoler ML. Antipsychotics linked to weight gain, diabetes. *Clin Psychiatr News* 1999;27:20.
- [147] Uvnas–Moberg K, Ahlenius S, Alster P, Hillegaard V. Effects of selective serotonin and dopamine agonists on plasma levels of glucose, insulin, and glucagon in the rat. *Neuroendocrinology* 1996; 63:269-74.
- [148] Martin A. Acute pancreatitis associated with clozapine use. *Am J Psychiatry* 1992;149:714.
- [149] Jubert R, Fernandez R, Ruiz A. Clozapine-related pancreatitis. *Intern Med* 1995;122:397.

- [150] Yamada J, Sugimoto Y, Yoshikawa T, Kimura I, Horisaka K. The involvement of the peripheral 5-HT<sub>2A</sub> receptor in peripherally administered serotonin-induced hyperglycemia in rats. *Life Sci* 1995; 57:819–25.
- [151] Meltzer S, Leiter L, Daneman D i sur. Clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. *Can Med Assoc J* 1998; 159(8):S1–27.
- [152] Baptista T, Rangel N, Fernandez V i sur. Metformin as an adjunctive treatment to control body weight and metabolic dysfunction during olanzapine administration: A multicentric, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophrenia Research* 2007; 93:99–108.
- [153] Zheng W, Li X-B, Tang Y-L, Xiang Y-Q, Wang C-Y, de Leon J. Metformin for weight gain and metabolic abnormalities associated with antipsychotic treatment: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Psychopharmacol* 2015; 35:499–509.
- [154] Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry* 2018; 17(3):341–356.
- [155] Hendrick V, Dasher R, Gitlin M, Parsi M. Minimizing weight gain for patients taking antipsychotic medications: The potential role for early use of metformin. *Ann Clin Psychiatry* 2017; 29(2):120–124.
- [156] Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med* 2002;137:25–33.
- [157] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE i sur. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403.
- [158] Salpeter SR, Buckley NS, Kahn JA, Salpeter EE. Meta-analysis: metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus. *Am J Med* 2008; 121:149–157.
- [159] Lebovitz HE. Oral therapies for diabetic hyperglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30:909-33.
- [160] Baptista T, Ng Ying Kin NMK, Beaulieu S. Treatment of the metabolic disturbances caused by antipsychotic drugs. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(1):1–15.
- [161] Salvatore T, Giugliano D. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of acarbose. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30:94-100.
- [162] Siskind D, Hahn M, Correll CU i sur. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for antipsychotic-associated cardio-metabolic risk factors: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(2):293-302.
- [163] Zeng W, Musson D, Winchell G i sur. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sitagliptin, an inhibitor of dipeptidyl peptidase IV, in healthy subjects: results from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with single oral doses. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78:675-88.
- [164] Van Meter SA, Seaburg H, McLendon B i sur. Olanzapine, new-onset diabetes mellitus, and risk for insulin overdose. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 993-4.

- [165] Guest PC, Chan MK, Gottschalk MG, Bahn S. The use of proteomic biomarkers for improved diagnosis and stratification of schizophrenia patients. *Biomark Med* 2014; 8(1):15–27.
- [166] Joyce DW, Kehagia AA, Tracy DK, Proctor J, Shergill SS. Realising stratified psychiatry using multidimensional signatures and trajectories. *J Transl Med* 2017; 15(1):15.
- [167] Guest FL, Guest PC. Point-of-care testing and personalized medicine for metabolic disorders. *Methods Mol Biol* 2018; 1735:105–114.
- [168] Pratt J, Hall J. Biomarkers in neuropsychiatry: a Prospect for the twenty-first century? *Curr Top Behav Neurosci* 2018; 40:3-10.
- [169] Paton C, Esop R, Young C, Taylor D. Obesity, dyslipidaemias and smoking in an inpatient population treated with antipsychotic drugs. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:299-305.
- [170] Melkersson KI, Hunting AL, Brismar KE. Elevated levels of insulin, leptin and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses. *J Clin Psychiatry* 2000;61:742-749.
- [171] Henderson DC, Cagliero E, Gray C, Nasrallah RA, Hayden DL, Schoefeld DA. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain and lipid abnormalities: a 5-year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000;57:975-981.
- [172] Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003;362:717–731.
- [173] National Cholesterol Education Program: ATP III Guidelines. Third report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. National Heart, Lung, and Blood Institute, U.S. Department of health and human services, 2001.
- Dostupno na: <https://www.nhlbi.nih.gov/>. Citirano: 15.11.2020.*
- [174] Kim D, Barr AM, Fredrikson DH i sur. Association between serum lipids and antipsychotic response in schizophrenia. *Curr Neuropharmacol* 2019;17(9):852-860.
- [175] Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ i sur. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:1021–1026.
- [176] Buhagiar K, Jabbar F. Association of first- vs. second-generation antipsychotics with lipid abnormalities in individuals with severe mental illness: a systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig* 2019; 39(3):253-273.
- [177] Vantaggiato C, Panzeri E, Citterio A, Orso G, Pozzi M. Antipsychotics promote metabolic disorders disrupting cellular lipid metabolism and trafficking. *Trends Endocrinol Metab* 2019; 30(3):189-210.
- [178] Sirtori CR. The Pharmacology of Statins. *Pharmacol Res* 2014; 88:3-11.
- [179] Savarese G, De Ferrari GM, Rosano GMC, Perrone-Filardi P. Safety and efficacy of ezetimibe: A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;201:247-52.
- [180] Julius U. Niacin as antidyslipidemic drug. *Can J Physiol Pharmacol* 2015; 93(12):1043-54.



- [181] Backman JT, Kyrklund C, Kivisto KT i sur. Plasma concentrations of active simvastatin acid are increased by gemfibrozil. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68:122-9.
- [182] Yan H, Chen JD, Zheng XY. Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced hypertriglyceridemia. *Psychopharmacology* 2013; 229:1–7.
- [183] Hönig GJ. Schizophrenia and antipsychotics: metabolic alterations and therapeutic effectivity. *Vertex* 2018; 29(138):139-147.
- [184] Lally J, Gallagher A, Bainbridge E i sur. Increases in triglyceride levels are associated with clinical response to clozapine treatment. *J Psychopharmacol* 2013; 27(4):401-3.
- [185] Peet M, Horrobin DF. A dose-ranging exploratory study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with persistent schizophrenic symptoms. *J Psychiatr Res* 2002;36(1):7-18.
- [186] Arulmozhi DK, Dwyer DS, Bodhankar SL. Antipsychotic induced metabolic abnormalities: an interaction study with various PPAR modulators in mice. *Life Sci* 2006;79(19):1865-72.
- [187] Khasawneh FT, Shankar GS. Minimizing cardiovascular adverse effects of atypical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. Hindawi Publishing Corporation, *Cardiology Research and Practice* Volume 2014, Article ID 273060.
- [188] Filik R, Sipos A, Kehoe PG i sur. The cardiovascular and respiratory health of people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113:298–305.
- [189] Kaufmann H. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure and multiple system atrophy. *Clin Auton Res* 1996;6(2):125-6.
- [190] Buckley NA, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Safety* 2000;23(3):215-28.
- [191] Jones ME, Campbell G, Patel D i sur. Risk of mortality (including sudden cardiac death) and major cardiovascular events in users of olanzapine and other antipsychotics: a study with the General Practice Research Database. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*, Volume 2013, Article ID 647476.
- [192] Ray WA, Chung CP, Murray KT i sur. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009; 360(3):225–235.
- [193] A. De Nayer, M. De Hert, A. Scheen, L. Van Gaal, J Peuskens. Belgian consensus on metabolic problems associated with atypical antipsychotics. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 2005; 9(2): 130-137.
- [194] Krill RA, Kumra S. Metabolic consequences of second-generation antipsychotics in youth: appropriate monitoring and clinical management. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics* 2014; 5: 171–182.
- [195] Fiedorowicz JG, Miller DD, Bishop JR, Calarge CA, Ellingrod VL, Haynes WG. Systematic review and meta-analysis of pharmacological interventions for weight gain from antipsychotics and mood stabilizers. *Curr Psychiatry Rev* 2012; 8(1):25–36.

- [196] Correll C, Sikich L, Reeves G, Riddle M. Metformin for antipsychotic-related weight gain and metabolic abnormalities: when, for whom, and for how long? *Am J Psychiatry* 2013;120(9):947–952.
- [197] Daumit G, Dalcin AT, Jerome GJ i sur. A behavioral weight-loss intervention in persons with serious mental illness. *N Engl J Med* 2013 ;388(17):1594–1602.
- [198] Fountoulakis KN, Nimatoudis I, Iacovides A, Kaprinis G. Off-label indications for atypical antipsychotics: a systematic review. *Ann Gen Hosp Psychiatry* 2004; 3:4.
- [199] Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373:31-41.
- [200] Newman-Tancredi A, Heusler P, Martel JC, Ormière AM, Leduc N, Cussac D. Agonist and antagonist properties of antipsychotics at human D4 receptors: G-protein activation and K<sup>+</sup> channel modulation in transfected cells. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11(3):293-307.
- [201] Baptista T, Kin NM, Beaulieu S i sur. Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35 (6): 205-19.
- [202] Waddell L, Taylor M. A new self-rating scale for detecting atypical or second-generation antipsychotic side effects. *J Psychopharmacol* 2008; 22: 238–243.