

UDK 61

ISSN 0031-6857



5. hrvatski kongres o nuspojavama psihofarmaka
s međunarodnim sudjelovanjem

5th Croatian Congress on Side Effects of Psychopharmacs
with international participation

pharmac

GLASILO HRVATSKOG DRUŠTVA ZA
KLINIČKU FARMAKOLOGIJU I TERAPIJU
I UDRUGE POSLODAVACA U ZDRAVSTVU

HRVATSKI ČASOPIS ZA FARMAKOTERAPIJU



Konačni program i sažetci

5. hrvatski kongres o nuspojavama psihofarmaka
s međunarodnim sudjelovanjem

Vinkovci, Hrvatska, 16. – 19. listopada 2019.

Final programme and abstracts from the

5thCroatian Congress on Side Effects of Psychopharmacs
with international participation

Vinkovci, Croatia, 16 – 19 October, 2019

Gostujući urednik / *Guest Editor*

Ninoslav Mimica

PHARMACA Supplement 2, 2019

IZDAVAČ:

Udruga poslodavaca u zdravstvu Hrvatske

PUBLISHED BY

Croatian Healthcare Employers' Association

Glasilo Hrvatskog društva za kliničku farmakologiju i terapiju, Hrvatskog liječničkog zbora

*Official journal of the Croatian Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics,
Croatian Medical Association*

UREDNIČKI ODBOR:

EDITORIAL BORD:

Jugoslav Bagatin, Split; Lajla Bencarić, Zagreb; Veljko Božikov, Zagreb; Ljiljana Betica Radić, Dubrovnik; Marinko Bilušić, Zagreb; Vlasta Bradamante, Zagreb; Josip Čulig, Zagreb; Igor Francetić, Zagreb; Miroslav Herceg, Zagreb; Maja Jakševac-Mikša, Zagreb; Tonći Buble, Zagreb; Aleksandar Knežević, Zadar; Željko Krznarić, Zagreb; Ilija Kuzman, Zagreb; Viola Macolić-Šarinić, Zagreb; Srećko Marušić, Zagreb; Suzana Mimica Matanović, Osijek; Željko Reiner, Zagreb; Ita Samaržija, Zagreb; Ante Simonić, Rijeka; Darko Macan, Zagreb; Dinko Vitezić, Rijeka; Vera Vlahović-Palčevski, Rijeka.

GLAVNA UREDNICA:

EDITOR-IN-CHIEF: Ksenija Makar-Aušperger

TAJNICA UREDNIČKOG ODBORA:

SECRETARY OF THE EDITORIAL BOARD: Viktorija Erdeljić Turk

LEKTOR:

LANGUAGE EDITOR: Ljubica Grbić, BTravel d.o.o.

Časopis Pharmaca citira Scopus

Journal Pharmaca is cited by Scopus

IZDAJE: Udruga poslodavaca u zdravstvu Hrvatske, Zagreb, Savska 41/7

Izdavanje časopisa potpomaže Ministarstvo znanosti i obrazovanja Republike Hrvatske

PRIPREMA ZA TISAK: Tibor God Design www.tiborgod.design

TISAK: BTravel d.o.o., Zagreb, www.btravel.pro e-mail: goran.grbic@btravel.pro

Adresa Uredničkog odbora:

Udruga poslodavaca u zdravstvu Hrvatske, Pharmaca, Savska cesta 41/7, 10000 Zagreb, Hrvatska

e-mail: info@upuz.hr

e-mail glavnog urednika: kmakar@kbc-zagreb.hr

SADRŽAJ / CONTENT

UVODNIK / LEADING ARTICLE	4
PREDGOVOR / PREFACE	6
ORGANIZACIJSKI I ZNANSTVENI ODBOR / ORGANISING AND SCIENTIFIC COMMITTEE	8
ORGANIZATOR KONGRESA / CONGRESS ORGANIZED BY	9
PROGRAM / PROGRAMME	10
SAŽETCI USMENIH IZLAGANJA / ABSTRACTS OF ORAL PRESENTATIONS	17
SAŽETCI POSTERA / ABSTRACTS OF POSTERS	55
CJELOVITI RADOVI / IN-EXTENSO PAPERS	85
SPONZORI, IZLAGAČI, DONATORI / SPONSORS, EXHIBITORS, DONORS	217
INDEKS AUTORA / AUTHORS' INDEX	218

UVODNIK

Iznimno se veselim kada Uvodnikom za naš časopis Pharmac, mogu najaviti još jedno događanje vezano uz farmakoterapiju, odnosno promociju racionalizacije kao i edukacije zdravstvenih djelatnika o važnosti praćenja bolesnika u kojih se primjenjuju lijekovi. Tako posebno pozdravljam 5. hrvatski kongres o nuspojavama psihofarmaka u Vinkovcima koji se održava od 16. do 19. listopada 2019. godine i okuplja i ove godine brojne domaće i strane sudionike, a organiziraju ga Hrvatski liječnički zbor i Hrvatsko društvo za Alzheimerovu bolest i psihijatriju starije životne dobi.

Vjerujem da je propisivanje lijekova kao i praćenje psihijatrijskih bolesnika zbog vrlo često obimne terapije posebno izazovno. Poznato je da je u svih bolesnika u kojih se propisuje veći broj lijekova postoji veći rizik nuspojava i veći rizik interakcija! Predvidjeti nuspojave i interakcije te upozoriti bolesnika na tu mogućnost kao i rano ih prepoznati važno je u svakodnevnoj praksi i značajno poboljšava skrb naših bolesnika, odnosno njihovu kvalitetu života. Naime, unatoč brojnim poboljšanjima u propisivanju, unatoč edukaciji zdravstvenog osoblja i edukaciji obitelji i samog bolesnika, i dalje se susrećemo s poteškoćama u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Upravo ovakva druženja, koja u žarištu, načelno, imaju bolesnika s nuspojavama, mogu dati odgovore na uvijek prisutne dileme.

Stoga želim iskreno, svima koji su sudjelovali u organizaciji ovog kongresa, posebice profesoru dr Ninoslavu Mimici, ugodan i produktivan rad te srdačno i kolegijalno zajedničko druženje koje uvijek svaki stručni skup zaokruži potrebnom toplinom i ljudskošću.

Prim. dr. sc. **Ksenija Makar-Aušperger**, klinički farmakolog, dr. med.
Glavna urednica časopisa Pharmac

LEADING ARTICLE

I am extremely pleased to be able to announce another pharmacotherapy event, the promotion of rationalization as well as the education of health professionals on the importance of monitoring patients in whom medicines are being administered. Thus, I especially welcome the 5th Croatian Congress on Side Effects of Psychopharmacs in Vinkovci, which takes place from 16 to 19 October 2019 and brings together numerous local and foreign participants this year, organized by the Croatian Medical Association and the Croatian Alzheimer's Association and Old Age Psychiatry.

I believe that prescribing medicines as well as monitoring psychiatric patients is very challenging because of very frequent extensive therapy. It is well known that all patients who are prescribed more drugs have a higher risk of side effects and a higher risk of interactions! Anticipating side effects and interactions and alerting the patient to this possibility as well as recognizing them early is important in daily practice and significantly improves the care of our patients, that is, their quality of life. Specifically, despite numerous improvements in prescribing, despite the education of health care staff and the education of the family and the patient, we continue to encounter difficulties in daily clinical practice. It is these kinds of gatherings, which in the focal point, in principle, have a patient with side effects, can answer the ever-present dilemmas.

Therefore, I would like to sincerely wish everyone who participated in the organization of this congress, especially Professor Ninoslav Mimica, a pleasant and productive work and a cordial and collegial fellowship that always rounds out every professional gathering with the necessary warmth and humanity.

Ksenija Makar-Aušperger, Clinical pharmacologist, MD, PhD, Primarius
Editor-in chief of Pharmacica

PREDGOVOR

Poštovane kolegice i kolege,

osobita mi je čast i veliko zadovoljstvo pozdraviti Vas u ime organizatora **5. hrvatskog kongresa o nuspojavama psihofarmaka s međunarodnim sudjelovanjem**, a koji se održava **u Vinkovcima**, najstarijem gradu Europe, **od 16. do 19. listopada 2019. godine.**

Dozvolite da vas podsjetim da se 1. hrvatski kongres o nuspojavama psihofarmaka s međunarodnim sudjelovanjem održao u Osijeku od 26. veljače do 1. ožujka 2009. godine, a potom kroz naredne tri godine ovaj kongres se održao u Rovinju (od 11.-14. ožujka 2010. i od 23.-27. ožujka 2011.), te ponovo u Osijeku (od 29.-31. ožujka 2012. godine).

S obzirom da je prošlo čak 7 godina od održavanja zadnjeg kongresa organizatori su se potrudili pozvati brojne ugledne predavače, kako iz zemlje tako i iz inozemstva, te su ih zamolili da osim sažetaka za svoje oralne ili poster prezentacije napišu i in-extenso tekst za suplement časopisa Pharmac. Odaziv je bio veći od očekivanog, te s velikom radošću možemo konstatirati da smo za tisak priredili ukupno 17 članaka (6 stručnih radova, 3 pregledna rada i 8 prikaza slučajeva). Pored navedenih cjelovitih članaka ovaj suplement časopisa Pharmac sadrži i sve prihvaćene sažetke predavanja i postera, te Konačni program.

Vjerujem da ćemo kroz predavanja, postere i rasprave uspjeti prikazati relevantne suvremene spoznaje, te razmijeniti znanja i iskustva o nuspojava psihofarmaka - njihovom utjecaju na liječenje bolesnika, zdravlje i kvalitetu života. Svjesni važnosti ove tematike, uvjereni smo da će razmjena znanja i iskustava tijekom 5. hrvatskog kongresa o nuspojavama psihofarmaka s međunarodnim sudjelovanjem obogatiti sve sudionike najnovijim spoznajama te da će im omogućiti bolji menadžment nuspojava u njihovom svakodnevnom kliničkom radu.

Nadamo se da ćete uz rad provesti i ugodne trenutke u zajedničkom druženju i upoznavanju prelijepo Slavonije, a Vinkovci će vam to zasigurno i omogućiti.

Uz najbolje želje,

Prof. prim. dr. sc. **Ninoslav Mimica**, dr. med.
Predsjednik Organizacijskog odbora Kongresa
Gostujući urednik časopisa Pharmac

PREFACE

Honoured colleagues,

It is my special honour and great pleasure to welcome You on behalf of organizers of **5th Croatian congress on side effects of psychopharmacs with international participation**, which takes place **in Vinkovci**, the oldest city of Europe, **from 16 - 19 October 2019**.

Allow me to remind you that the 1st Croatian congress on side effects of psychopharmacs with international participation was held in Osijek from 26 February – 1 March 2009, and after that through the following three years this congress was held in Rovinj (from 11 - 14 March 2010 and from 23 - 27 March 2011), and again in Osijek (from 29 – 31 March 2012).

With regard that seven years passed since the last congress was held the organizers made effort to invite numerous respectable speakers from our country and from other countries as well, and requested them to, beside abstracts for their oral or poster presentations write also *in-extenso* text for supplement of Pharmac journal. The response was even bigger than expected and we can conclude with great pleasure that we have prepared all together 17 articles (6 professional articles, 3 reviews and 8 case reports) for print. Beside mentioned complete articles this supplement of journal Pharmac contains all accepted abstracts of oral presentations and posters, also, as well as the Final program.

I believe that through oral presentations, posters and discussions we will succeed to present relevant modern knowledge, and to exchange knowledge and experience about side effects of psychopharmacs – their influence on treatment of patients, health and quality of life. Aware of these topics, we are convinced that the exchange of knowledge and experiences during 5th Croatian congress on side effects of psychopharmacs with international participation will enrich all participants with new insights and enable better management of side effects of psychopharmacs in their everyday clinical work.

We hope the beside work you will spend pleasant moments in social gathering and getting to know wonderful Slavonia, and Vinkovci will certainly enable that.

With best wishes,

Professor **Ninoslav Mimica**, MD, PhD, IFAPA
President of the Organizing Committee of the Congress
Guest editor of Pharmac



**ORGANIZACIJSKI I ZNANSTVENI ODBOR
ORGANISING AND SCIENTIFIC COMMITTEE**

ORGANIZACIJSKI ODBOR / ORGANISING COMMITTEE

PREDSJEDNIK / PRESIDENT:

Ninoslav Mimica

TAJNICA / SECRETARY:

Marina Gregurović

ČLANOVI / MEMBERS:

Sanja Đaković Prištof, Marijana Hodak Ivanišević, Oliver Kozumplik, Aida Križaj Grden,
Nevenka Mimica, Senka Repovečki, Rajka Rigler-Kunović, Mirna Sisek-Šprem,
Mira Štengl Martinjak, Suzana Uzun, Vitomir Višić, Vlasta Vučevac, Danijela Žakić Milas

ZNANSTVENI ODBOR / SCIENTIFIC COMMITTEE

PREDSJEDNIK / PRESIDENT:

Ninoslav Mimica

ČLANOVI / MEMBERS:

Marijana Braš, Veljko Đorđević, Trpimir Glavina, Oliver Kozumplik, Ksenija Makar-Aušperger,
Alma Mihaljević Peleš, Antoni Novotni, Gabriela Novotni, Ivan Požgain, Vladimir Sabljić,
Steven G. Sclan, Slađana Štrkalj-Ivezić, Suzana Uzun, Dinko Vitezić

ORGANIZATORI KONGRESA / CONGRESS ORGANISED BY

Hrvatski liječnički zbor / *Croatian Medical Association*
Hrvatsko društvo za Alzheimerovu bolest i psihijatriju starije životne dobi
Croatian Society for Alzheimer's Disease and Old Age Psychiatry

POD POKROVITELJSTVOM / UNDER THE AUSPICES OF

Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske / *Ministry of Health of the Republic of Croatia*
Ministarstvo znanosti i obrazovanja Republike Hrvatske
Ministry of Science and Education of the Republic of Croatia

PODUPIRE / SUPPORTED BY

Hrvatska Alzheimer Alijansa / *Croatian Alzheimer Alliance*

PROGRAM / PROGRAMME

SRIJEDA, 16. LISTOPADA 2019. / WEDNESDAY, OCTOBER 16, 2019

- 17:00 - 19:00 Registracija i postavljanje postera / *registration and poster setting*
19:00 Živa povijest Grada Vinkovca – dramska dobrodošlica kostimiranog bana Šokčevića / *Living history of the City of Vinkovci - dramatic welcome of costumed ban Šokčevića*
19:30 Slavonska dobrodošlica / *Slavonian welcome*

ČETVRTAK, 17. LISTOPADA 2019. / THURSDAY, OCTOBER 17, 2019

- 08:00 - 18:00 Registracija / *Registration*
09:00 - 09:30 Svečano otvaranje Kongresa i pozdravi uzvanika
Congress opening and greetings of the guests
09:30 - 11:00 **Predsjedavajući / Chairperson:** Ninoslav Mimica
Radno predsjedništvo / Moderators: Suzana Uzun, Oliver Kozumplik
09:30 - 10:00 **SCLAN G. STEVEN**
Combat-related PTSD: Clinical observations on salient symptoms, standard treatment options & reported side effects
Ratni PTSP: Kliničko promatranje vidljivih simptoma, standardne mogućnosti liječenja i prijavljene nuspojave
10:00 - 10:20 **KUŠAN JUKIĆ MARIJA**, Mimica N
Osobitosti propisivanja psihofarmaka u starijoj životnoj dobi: moguće interakcije i nuspojave / *Peculiarities of prescribing psychopharmacs in elderly: possible interactions and side effects*
10:20 - 10:40 **PIVAC NELA**, Nedic Erjavec G, Nikolac Perković M, Švob Štrac D, Tudor L, Konjevod M
Kardiometaboličke nuspojave psihofarmaka
Cardiometabolic side effects of psychopharmacs
10:40 - 11:00 Diskusija / *Discussion*
11:00 - 11:30 Stanka za kavu i razgledavanje postera
Coffee break and poster viewing

11:30 - 13:00	Predsjedavajući / Chairperson: Marina Šagud Radno predsjedništvo / Moderators: Nela Pivac, Vlasta Vučevac
11:30 - 12:00	POŽGAIN IVAN Prodromi – rano prepoznavanje i liječenje shizofrenije <i>Prodromal - early recognition and treatment of schizophrenia</i>
12:00 - 12:20	UZUN SUZANA , Kozumplik O, Kalinić D, Požgain I, Mimica N Aripiprazol u svakodnevnoj kliničkoj praksi - novi izazovi i iskustva <i>Aripiprazole in everyday clinical Practice - New challenges and experience</i>
12:20 - 12:40	ČELIĆ SARA , Čapek M Nuspojave antipsihotika na Odjelu za psihiatriju Opće bolnice Dubrovnik u šestomjesečnom razdoblju <i>Side effects of antipsychotics at the Department of Psychiatry at Dubrovnik General Hospital over a six-month period</i>
12:40 - 13:00	Diskusija / Discussion
13:00 - 14:30	Stanka za ručak / Lunch break
14:30 - 16:20	Predsjedavajući / Chairperson: Vladimir Sabljić Radno predsjedništvo / Moderators: Elizabeta Dadić-Hero, Marija Kušan Jukić
14:30 - 15:00	ŠAGUD MARINA , Božina N, Lovrić M, Ganoci L Interakcije psihofarmaka: kada postaju značajne? <i>Psychotropic drug interactions: When do they matter?</i>
15:00 - 15:20	KOZUMPLIK OLIVER , Uzun S, Požgain I, Mimica N Disfagija tijekom liječenja antipsihoticima – podaci iz literature <i>Dysphagia during treatment with antipsychotics – Data from literature</i>
15:20 - 15:40	HERCEG MIROSLAV , Herceg D, Jambrošić Sakoman A, Puljić K, Sušac J, Todorić Laidlaw I Utjecaj psihofarmaka na povećanje tjelesne težine <i>The influence of psychopharmacs on weight gain</i>
15:40 - 16:00	KALINIĆ DUBRAVKA , Rigler Kunović R, Kalinić D, Uzun S, Kozumplik O, Požgain I, Filipek Kanižaj T, Lalovac M, Mimica N Disfagija i pneumonija povezane s uporabom kvetiapina <i>Dysphagia and pneumonia associated with quetiapine use</i>
16:00 - 16:20	Diskusija / Discussion
16:20 - 16:50	Stanka za kavu i razgledavanje postera <i>Coffee break and poster viewing</i>

- 16:50 - 18:00 Godišnja skupština Hrvatskog društva za Alzheimerovu bolest i psihijatriju starije životne dobi HLZ-a / Annual Meeting of the Croatian Society for Alzheimer's Disease and Old Age Psychiatry, CroMa
- 19:00 Večera / Dinner
- 20:15 Prikazivanje dokumentarnog filma Branka Ištvančića "Pouke o čovječnosti" / Projection of the documentary film by Branko Ištvančić "Lessons of Humanity"

PETAK, 18. LISTOPADA 2019. / FRIDAY, OCTOBER 18, 2019

- 08:00 - 13:00 Registracija / Registration
- 09:00 - 10:40 **Predsjedavajući / Chairperson:** Gabriela Novotni
Radno predsjedništvo / Moderators: Vitomir Višić, Dijana Lucijanić
- 09:00 - 09:30 **GLAVINA TRPIMIR**
 Psihofarmaci: Nuspojave ...od enigme i stigme do znanosti i realnosti... / Psychopharmacs: Side effects ... from enigma and stigma to science and reality ...
- 09:30 - 10:00 **SABLJIĆ VLADIMIR**
 Akatizija – česta i neprepoznata nuspojava psihofarmaka
Akathisia - a common and unrecognized side effect of psychopharmacs
- 10:00 - 10:20 **MARGAN KOLETIĆ ŽELJANA**
 Karakteristike prijava sumnji na nuspojave psihofarmaka prijavljenih HALMED-u / Characteristics of suspected adverse drug reactions reported to HALMED
- 10:20 - 10:40 Diskusija / Discussion
- 10:40 - 11:10 Stanka za kavu i razgledavanje postera
Coffee break and poster viewing
- 11:10 - 12:40 **Predsjedavajući / Chairperson:** Ivan Požgain
Radno predsjedništvo / Moderators: Steven G. Sclan, Miroslav Herceg
- 11:10 - 11:40 **NOVOTNI GABRIELA**, Novotni Antoni
 Demencija s Lewyjevim tijelima i neuroleptičkom osjetljivošću - hodanje po tankom ledu / Dementia with Lewy bodies and neuroleptic sensitivity - walking on thin ice

11:40 - 12:00	MIMICA MATANOVIĆ SUZANA Interakcije psihofarmaka i biljnih lijekova <i>Psychopharmacs and herbal drug interactions</i>
12:00 - 12:20	DADIĆ-HERO ELIZABETA , Bosanac D, Ružić K, Žarković Palijan T, Betlehem R Ljubomora i perzistentne sumanutosti u pacijenta s karcinomom prostate / <i>Jealousy and persistent delusions in a patient with prostate cancer</i>
12:20 - 12:40	Diskusija / Discussion
12:40 - 13:45	Stanka za ručak / Lunch break
13:45 - 23:30	Izlet Vinkovci – Vukovar / Excursion Vinkovci - Vukovar

SUBOTA, 19. LISTOPADA 2019. / SATURDAY, OCTOBER 19, 2019

08:00 - 11:00	Registracija / Registration
09:00 - 10:30	Predsjedavajući / Chairperson: Veljko Đorđević Radno predsjedništvo / Moderators: Marijana Braš, Suzana Mimica Matanović
09:00 - 09:30	VITEZIĆ DINKO Cijena nuspojava lijekova – farmakoekonomski aspekti <i>Price of drug side effects - pharmacoeconomic aspects</i>
09:30 - 09:50	LECHER-ŠVARC VESNA , Radovančević Lj, Švarc R Nuspojave lijekova i komorbiditet u forenzičkim predmetima <i>Drug side effects and comorbidity in forensic cases</i>
09:50 - 10:10	ERDELJIĆ TURK VIKTORIJA , Makar Aušperger K, Radačić-Aumiler M, Likić R, Merćep I Psihofarmakoterapija u trudnoći i tijekom dojenja <i>Psychopharmacotherapy in pregnancy and breastfeeding</i>
10:10 - 10:30	Diskusija / Discussion
10:30 - 11:00	Stanka za kavu i razgledavanje postera <i>Coffee break and poster viewing</i>

11:00 - 12:50	Predsjedavajući / Chairperson: Dinko Vitezić Radno predsjedništvo / Moderators: Dubravka Kalinić, Viktorija Erdeljić Turk
11:00 - 11:30	BRAŠ MARIJANA Psihofarmaci kao analgetici - prednosti i rizici <i>Psychopharmacs as analgesics - benefits and risks</i>
11:30 - 12:00	ĐORĐEVIĆ VELJKO Da li i kako komuniciramo o nuspojavama psihofarmaka? <i>Do and how do we communicate about the side effects of psychopharmaceuticals?</i>
12:00 - 12:30	VUČEVAC VLASTA , Višić V Nuspojave najčešće propisivanih psihofarmaka i njihove posljedice u provedbi palijativne skrbi / <i>Side effects of commonly prescribed psychopharmacs and their consequences in the implementation of palliative care</i>
12:30 - 12:50	Diskusija / Discussion
12:50 - 13:30	Predsjedavajući / Chairperson: Ninoslav Mimica Radno predsjedništvo / Moderators: Suzana Uzun, Oliver Kozumplik Zaključci i zatvaranje Kongresa / <i>Conclusions and Congress closing</i>

POSTERI / POSTERS

- BAZINA MARTINOVIC ANTONELA**, Kalinić D, Starčević K
Neuropsihijatrijski poremećaji kao "nuspojave" stanja nakon moždanog udara
Neuropsychiatric disorders as "side effects" of post stroke condition
- BOŠNJAK IVA**, Uzun S
Nuspojave psihofarmaka kod gerijatrijskog pacijenta
Psychopharmacs side effects in a geriatric patient
- DADIĆ-HERO ELIZABETA**, Pejakić M, Ružić K, Hero L
Sindrom pekućih usta kao posljedica uzimanja antidepresiva
Burning mouth syndrome as a result of taking antidepressants
- EPIH NIKOLA**, Perić Miroslav, Koić Elvira, Kovač Marina
Pojava perifernih edema nakon uvođenja u terapiju malih doza risperidona - prikaz slučaja / *Occurrence of peripheral oedema after initiation of low-dose risperidone therapy - case report*

- 5. GRACIN BORIS**, Romac D, Ćavar Z, Orban M
Pregabalin kao novo sredstvo ovisnosti? / *Pregabalin as a new addictive substance?*
- 6. GREŠ ALEN**, Radovančević Lj, Esapović-Greš N
Međuovisnost nuspojava s komorbiditetima u senescenciji
Interdependence of side effects with comorbidities in senescence
- 7. GRUJČIĆ IVANA**, Pavličević Tomas I, Degmečić D, Koić O, Blagojević Damašek N
Dobitak na tjelesnoj težini kod terapije olanzapinom - prikaz slučaja
Weight gain on olanzapine therapy - case report
- 8. KALINIĆ DUBRAVKA**, Bazina Martinović A, Uzun S, Kozumplik O, Lalovac M, Filipc Kanižaj T, Mimica N
Retencija urina povezana s malim dozama kvetiapina kod osobe starije životne dobi *Urinary retention associated with low doses of quetiapine in the elderly*
- 9. KLEMENČIĆ ADELA**, Perušić D, Bektić Hodžić J, Repovečki S
Prvi stupanj hitnosti – maligni neuroleptički sindrom
First degree of urgency - malignant neuroleptic syndrome
- 10. KOZUMPLIK OLIVER**, Uzun S, Požgain I, Mimica N
Javljanje venske tromboembolije tijekom terapije antipsihoticima – podaci iz literature / *Occurrence of venous thromboembolism during antipsychotic therapy - literature data*
- 11. KOZUMPLIK OLIVER**, Uzun S, Požgain I, Kalinić D, Mimica
Mogućnosti prevencije i tretmana pretilosti u osoba s psihiatrijskim poremećajima - pregled literature / *Obesity prevention and treatment options in people with psychiatric disorders - a literature review*
- 12. KRIŽAJ GRDEN AIDA**, Mimica N
Tardivna diskinezija u osoba starije životne dobi / *Tardive dyskinesia in the elderly*
- 13. LALOVAC MILOŠ**, Filipc Kanižaj T, Radić Krišto D, Sobočan N, Kalinić D
Psihiatrijske nuspojave takrolimusa nakon transplantacije jetre – prikaz slučaja
Psychiatric side effects of tacrolimus after liver transplantation - case report
- 14. LUCIJANIĆ DIJANA**, Drmić S, Mužinić-Marinić L
Tremor: nuspojava antidepresivne terapije ili dio kliničke slike psihičkih poremećaja / *Tremor: a side effect of antidepressant therapy or part of the clinical picture of psychiatric disorders*
- 15. PAPIĆ ANA**, Červenjak T, Mimica N
Učestale krize svijesti u osobe s demencijom tijekom terapije memantinom
Frequent crises of consciousness in people with dementia during memantine therapy
- 16. PAVLIČEVIĆ TOMAS IVANA**, Grujičić I, Koić O, Blagojević-Damašek N, Degmečić D
Pojava perifernih edema kod povećanja doze aripiprazola - prikaz slučaja
Occurrence of peripheral oedema with increasing aripiprazole dose - case report

17. POJATIĆ ĐORĐE, Bačun T, Pezerović D, Degmečić D

Nesuradljivost u uzimanju psihofarmaka u bolesnika s paranoidnom shizofrenijom može dovesti do tjelesne ugroženosti – prikaz slučaja / *Non-cooperation in taking psychopharmaceuticals in patients with paranoid schizophrenia can lead to physical endangerment - case report*

18. REPOVEČKI SENKA, Bektić Hodžić J

Primjena dugodjelujućih antipsihotika (depoa) u liječenju bolesnika sa shizofrenijom - intervencija medicinske sestre / *Use of long-acting injectable antipsychotics (depot) in the treatment of patients with schizophrenia – nurse intervention*

19. ŠANTIĆ ANDRIJANA, Jurišić M, Petek Erić A, Radanović-Grgurić Lj, Čavajda Z

Tremor: psihogeni / psihotični / neurodegenerativni - prikaz slučaja
Tremor: psychogenic / psychotic / neurodegenerative / - case report

20. ŠANTIĆ KREŠIMIR, Šantić A, Degmečić D

Iracionalna primjena psihofarmakoterapije u psihoorganiski izmijenjenih pacijenata starije životne dobi – intervencije hitne medicinske pomoći
Irrational use of psychopharmacotherapy in psycho-organically altered elderly patients - emergency medical care interventions

21. UZUN SUZANA, Kozumplik O, Požgain I, Mimica N

Nuspojave antidepresiva u starijih osoba
Side effects of antidepressants in the elderly

22. UZUN SUZANA, Kozumplik O, Požgain I, Mimica N

Nuspojave benzodiazepina u osoba s neurokognitivnim poremećajem
Benzodiazepine side effects in people with neurocognitive impairment

23. VLATKOVIĆ SUZANA, Klemenčić A, Peharda T, Bektić Hodžić J, Perušić D

Važnost ranog prepoznavanja i intenzivnog liječenja malignog neuroleptičkog sindroma / *The importance of early recognition and intensive treatment of malignant neuroleptic syndrome*

24. ŽAKIĆ MILAS DANIJELA, Uzun S, Kozumplik O, Mimica N

Utjecaj atipičnih antipsihotika na kognitivne funkcije
The influence of atypical antipsychotics on cognitive function

SAŽETCI USMENIH IZLAGANJA
ABSTRACTS OF ORAL PRESENTATIONS

Napomena: Organizatori ne preuzimaju odgovornost za sadržaj sažetaka.

Note: *The organizers are not responsible for the contents of submitted abstracts.*

PLENARNA PREDAVANJA
PLENARY LECTURES

PSIHOFARMACI KAO ANALGETICI – KOLIKO RAZMIŠLJAMO O INTERAKCIJAMA I NUSPOJAVAMA?

PSYCHOPHARMACS AS ANALGETICS - HOW MUCH DO WE THINK ABOUT INTERACTIONS AND SIDE-EFFECTS?

Marijana Braš^{1,2}

¹*Klinika za psihijatriju i psihološku medicinu, KBC Zagreb, Hrvatska*

²*Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska*

mbras@kbc-zagreb.hr

Kronična bol i kronični bolni sindrom jedan su od najvažnijih javnozdravstvenih problema u svijetu, pa tako danas između ostaloga znamo da svaki peti stanovnik Europske unije pati zbog kronične boli. Zbog toga se zadnjih desetljeća posebna pažnja posvećuje ovom problemu, a medicina boli postaje zasebno područje te nerijetko i posebna subspecijalizacija a čak i specijalizacija u nekim zemljama. U liječenju pojedinih oblika kronične boli, a posebno neuropatske boli ili disfunkcionalnih bolnih sindroma (npr. fibromijalgije) vodeće mjesto imaju psihofarmaci, osobito iz skupine dualnih antidepresiva i antikonvulziva (stabilizatora raspoloženja). Danas su poznati biološki mehanizmi kojima ovi psihofarmaci djeluju na mozak, kako bi smanjili bol nastalu procesima periferne i centralne senzitizacije. U liječenju kroničnih bolnih stanja često se uz njih propisuju i drugi analgetici, tako da je važno poznavati njihove moguće interakcije, kao i nuspojave svakoga od njih. U određenim situacijama će upravo profil nuspojava lijeka imati čak i pozitivan učinak (npr. učinak nekih antidepresiva na spavanje i porast apetita uz antiemetski i analgetski učinak kod osoba s boli uzrokovanim rakom). Isto tako, važno je da liječnici uvijek pitaju bolesnika koje sve lijekove uzima, jer su nerijetko propisivani od puno kolega te da se poboljša međusobna komunikacija među liječnika koji liječe pojedinog bolesnika, a s ciljem optimalnijeg liječenja i preveniranja mogućih negativnih interakcija i nuspojava.

U izlaganju će biti predstavljene suvremene spoznaje iz ovog područja.

DA LI I KAKO KOMUNICIRAMO O NUSPOJAVAMA PSIHOFARMAKA? / DO AND HOW DO WE COMMUNICATE ABOUT THE SIDE EFFECTS OF PSYCHOPHARMACEUTICALS?

Veljko Đorđević^{1,2}

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

²Empatija d.o.o., Zagreb, Hrvatska

veljko.djordjevic@empatija.hr

Tehnološka revolucija u drugoj polovici dvadesetog stoljeća iznjedrila je u medicini ne samo velik broj specijalizacija već i subspecijalizacija, a u psihijatriji smo iz razdoblja azila pa nakon toga razdoblja razvoja socijalne psihijatrije i psihoterapije svjedočili brzom razvoju biološke psihijatrije odnosno psihofarmakoterapije. Tako su u samo nekoliko desetljeća otkriveni brojni psihofarmaci iz svih skupina i to u nekoliko generacija. Sve ovo dovelo je do izrazito velike potrošnje psihofarmaka, a čija upotreba je izmijenila i lice ustanova za liječenje psihijatrijskih poremećaja. Međutim, nerijetko smo svjedočili i nastanku biološkog redukcionizma, odnosno propisivanju psihofarmaka bez korištenja i drugih oblika liječenja. Isto tako, u percepciji javnosti stvoren je dojam da bez korištenja psihofarmaka nema ni uspješnog liječenja svih psihijatrijskih poremećaja. Iako bi psihijatar po svojoj vokaciji trebao možda i najviše komunicirati s pacijentima, članovima obitelji i javnosti, jer pripada humanističko korpusu unutar medicinske obitelji, svjedoci smo kako u puno slučajeva ova komunikacija izostaje ili se neadekvatno koristi, jer se edukaciji o komunikacijskim vještinama među psihijatrima pridavalo pre malo značenja. Čak štoviše, kada smo prije deset godina počeli intenzivno educirati kolege u Hrvatskoj komunikacijskim vještinama, neki su psihijatri, a osobito oni koji su se bavili samo psihoterapijom, mislili će edukacija o komunikacijskim vještinama ugroziti psihoterapiju, iako su to potpuno dva različita segmenta i oba potrebna. Pacijente trebamo uvijek podučavati o mogućim nuspojavama i interakcijama među psihofarmacima i drugim lijekovima, ali moramo znati voditi strukturirani medicinski intervju prilikom ovog podučavanja. Jednako tako, potrebno je komunicirati i sa svim drugim zdravstvenim profesionalcima o nuspojavama psihofarmaka i o mogućim interakcijama. Bez dobre edukacije o komunikacijskim vještinama nema ni dobre komunikacije, a bez dobre komunikacije nema ni dobre medicine. O tome danas govore najnovija neuroznanstvena istraživanja kao i klinička praksa diljem svijeta.

**PSIHOFARMACI: NUSPOJAVE ...OD ENIGME I STIGME DO
ZNANOSTI I REALNOSTI... / PSYCHOPHARMACS: SIDE EFFECTS ...
FROM ENIGMA AND STIGMA TO SCIENCE AND REALITY ...**

Trpimir Glavina

*Klinika za psihijatriju KBC Split, Medicinski fakultet u Splitu, Split, Hrvatska
Sveučilište u Splitu, Split, Hrvatska*

tglavina0@gmail.com

Najstariji među nama u psihijatriji svjedoče početke "psihofarmakološke revolucije" koja je donijela tada fantastične rezultate u liječenju psihičkih poremećaja, ali i brojne neželjene učinke. S vremenom se ta činjenica gotovo svela na sintagmu da "između dvije rizične situacije, izaberemo manje rizičnu". Stigmatska pozicija psihijatrije je ipak i sa psihofarmacima dobila izvjesni "vjetar u leđa". Gdje smo sada, 67 godina poslije? Kako promišljati i razumijevati djelovanje psihofarmaka, njihovu primjenu i rizike, bilo kroz kontekst nevjerljivih tehnoloških mogućnosti, ali i kroz još uvijek veliku nepoznanicu: zašto, kada i kako moždana funkcija krene u promjene sa posljedičnim mentalnim poremećajima. Ulazak psihofarmaka u takvu dinamiku, njihovi učinci kao i generiranje nuspojava, posebice na sistemskoj razini, upućuje nas na više nego ozbiljan pristup terapiji. Da li je budućnost i psihofarmakoterapije u smislu napretka, personalizirana medicina preko molekularnih dijagnostičkih postupaka, farmakogenetike, stanične i genske terapije... ili....???

DEMENCIJA S LEWYJEVIM TJELEŠCIMA I NEUROLEPTIČKOM OSJETLJIVOŠĆU - HODANJE PO TANKOM LEDU / DEMENTIA WITH LEWY BODIES AND NEUROLEPTIC SENSITIVITY - WALKING ON THIN ICE

Gabriela Novotni¹, Antoni Novotni²

¹*University Clinic of Neurology, University Ss Cyril and Methodius, Skopje, Republic North Macedonia;*

²*University Clinic of Psychiatry, University Ss Cyril and Methodius, Skopje, Republic North Macedonia*

gabinovotni@gmail.com

Key words: Dementia with Lewy bodies, antipsychotics, visual hallucinations

Dementia with Lewy bodies (DLB) is often under and misdiagnosed, although it represents the second most common form of dementia, after Alzheimer's dementia. It is estimated that around 22% of all dementia cases are attributed to Dementia with Lewy bodies, also known as Lewy body dementia. DLB is often presented as if in the middle of the spectrum disorders which begins with Alzheimer's Disease and ends with Parkinson's Disease. This way of understanding DLB, has also histopathological confirmation as in the brains of DLB patients, both Lewy bodies and amyloid plaques are found.

Except for dementia, as the name suggests, the clinical presentation is enriched by vivid visual hallucinations, delirium, parkinsonism, frequent falls, syncope and REM sleep behaviour disorder. Despite there is no cure for DLB, the aforementioned symptoms and signs are often treated with different groups of psychotropics including neuroleptics and antiparkinsonian drugs. Although parkinsonism is a prominent sign in DLB, the treatment response to antiparkinsonian drugs is weak, with high risk of aggravation of visual hallucinations and delirium.

On the other hand, cholinesterase inhibitors have been shown to be more effective in patients with Dementia with Lewy bodies than in patients with Alzheimer's dementia. Psychotic symptoms occur in about 80% of DLB patients and antipsychotics are often prescribed, even traditional ones. This is where professionals, psychiatrists and neurologists, are walking on thin ice, especially if the diagnose od DLB is not suspected. DLB patients have severe, even life-threatening adverse reactions that may even triple the rate of mortality.

We discuss the importance of timely and accurate diagnose of dementia with Lewy bodies especially in the light of avoiding neuroleptics and offering individually tailored pharmacological and nonpharmacological treatment to improve quality of life and reduce caregivers' burden.

**PRODROMI - RANO PREPOZNAVANJE I LIJEČENJE
SHIZOFRENIJE / PRODROMAL - EARLY RECOGNITION AND
TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA**

Ivan Požgain

KBC Osijek, Klinika za psihijatriju, Osijek, Hrvatska

ivan.pozgain96@gmail.com

Jedan od najvažnijih čimbenika rizika za ishod liječenja shizofrenije jest vrijeme trajanja neliječene psihoze. Stoga je vrlo važno započeti s liječenjem u što ranijoj fazi bolesti, što je iz niza razloga vrlo složen problem. Zahtijeva se prospektivna identifikacija simptoma koji su često netipični, a to je posebno teško u adolescentnoj dobi kad se bolest najčešće i javlja, a radi se o turbulentnom životnom razdoblju kad manifestacija razne psihopatologije nije rijetka pojava. Rana detekcija simptoma psihoze bremenita je nizom problema i otvorenih pitanja – od toga kad počinje psihoza, što se sve događa prije tretmana, kome se obraćaju osobe s prodromima prije dolaska liječniku, kako spriječiti komplikacije te kako intervenirati u obitelji. Također se pri pojavi simptoma koji bi mogli predstavljati prodrome pojavljuje niz etičkih dvojbi – od opasnosti hipermedikalizacije, sigurnosti i nuspojava primjenjenih antipsihotika, problema stigme zbog nesigurnosti dijagnoze do pitanja valjanog pristanka na tretman kod prepsihotičnog adolescenta. Rane intervencije pri pojavi mogućih prodroma bi ipak trebalo preporučiti, a sastojale bi se od pojačanog praćenja, edukacije pacijenta i obitelji te ispočetka benignih intervencija kao što je psihoterapija te primjena omega masnih kiselina.

AKATIZIJA - ČESTA I NEPREPOZNATA NUSPOJAVA PSIHOFARMAKA / AKATHISIA - A COMMON AND UNRECOGNIZED SIDE EFFECT OF PSYCHOPHARMACS

Vladimir Sabljić

Klinika za psihijatriju, KBC Rijeka, Rijeka, Hrvatska

vladimir.sablic@ri.t-com.hr

Akatizija spada u poremećaje kretanja uzrokovanih djelovanjem psihofarmaka. Među simptomima vidljiva je psihička komponenta u formi unutarnjeg nemira, te vanjska komponenta u vidu motoričkih smetnji, najčešće nogu, u smislu ljudjanja i stupanja u mjestu.

Akatizija se najčešće vezuje uz antipsihotike prve generacije, no povremeno se javlja kod bolesnika liječenih novijim antipsihoticima, nekim antidepresivima (SSRI, dual action antidepresivi ili triciklički antidepresivi), antiemeticima te se može javiti kod naglog prekida uzimanja navedenih lijekova.

Akatiziju dijelimo na akutnu, kroničnu, tardivnu i „withdraw ili rebound“ akatiziju te pseudoakatiziju.

U izlaganju će se razmotriti klinička slika akatizije, mogući etiološki uzroci, dijagnostika i komplikacije poremećaja, diferencijalna dijagnoza te terapijske opcije u liječenju akatizije.

U stručnoj literaturi akatizija se spominje kao nerijetko neprepoznata nuspojava koja značajno utječe na kvalitetu života psihičkih bolesnika. Posljedice neprepoznavanja i neliječenja akatizije mogu dovesti do daljeg pogoršanja psihičkog stanja bolesnika, ali i suidalnih pokušaja, nerijetko s fatalnim rezultatom.

**COMBAT-RELATED PTSD: CLINICAL OBSERVATIONS ON
SALIENT SYMPTOMS, STANDARD TREATMENT OPTIONS &
REPORTED SIDE EFFECTS / RATNI PTSP: KLINIČKO PROMATRANJE
VIDLJIVIH SIMPTOMA, STANDARDNE MOGUĆNOSTI LIJEĆENJA I
PRIJAVLJENE NUSPOJAVE**

Steven G. Sclan

Chief Research Officer, Jacksonville, FL, USA and Berlin, Germany

info@drstevensclan.com

Currently, there is a syncretism (i.e., merging) between the concepts of stress and trauma. The purpose of this presentation is to re-focus attention towards the conceptual origins and symptomatic expression of trauma (exemplified by Post Traumatic Stress Disorder; PTSD) as experienced by active duty, combat, military personnel. This is a qualitative review of material (symptoms, standard treatments offered, complaints/side effects) gained from recent clinical interviews. The presentation concludes with some possible suggestions for more novel and effective pharmacologic intervention.

INTERAKCIJE PSIHOFARMAKA: KADA POSTAJU ZNAČAJNE? **PSYCHOTROPIC DRUG INTERACTIONS: WHEN DO THEY MATTER?**

Marina Šagud^{1,2}, Nada Božina^{1,3}, Mila Lovrić³, Lana Ganoci³

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

²KBC Zagreb, Klinika za psihijatriju, Zagreb, Hrvatska

³KBC Zagreb, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Zagreb, Hrvatska

marinasagud@mail.com

Ključne riječi: interakcije lijekova, antipsihotici, antidepresivi, CYP2D6, Glikoprotein P

Psihofarmaci se u kliničkoj praksi često kombiniraju međusobno, ali i s drugim lijekovima. Interakcije mogu biti farmakodinamske i farmakokinetske. Farmakodinamske dovode do promijenjenog učinka lijeka, a bez promjene njegove koncentracije, te ih je teško izmjeriti. Primjeri ovih interakcija su nastanak sedacije kod istodobne primjene dva ili više lijeka koji su depresori središnjeg živčanog sustava, ili nastanak serotoninskog sindroma kod primjene dvije ili više supstancija koje povećavaju količinu serotoninina.

Farmakokinetske interakcije, međutim, dovode do promjene koncentracije lijeka zbog učinka druge supstancije na njihovu resorpciju, distribuciju i/ili eliminaciju, što je moguće izmjeriti. Najbolje su istražene interakcije putem enzima citokroma (CYP) 450. Velika većina lijekova razgrađuje se upravo putem neke od skupina ovih enzima. Stoga druge supstancije koje povećavaju ili smanjuju aktivnost ovih enzima također mijenjaju brzinu njihove razgradnje. Na taj način se koncentracija, i vrijeme zadržavanja lijeka u organizmu, mijenja. Ovo je posebice važno kod lijekova male terapijske širine, i/ ili, ako dođe do velike promjene koncentracije lijeka. Tada interakcije postaju značajne, a nuspojave izražene. Neki psihofarmaci su umjereni do snažni inhibitori enzima CYP450. Na primjer, fluvoksamin je inhibitor CYP1A2, a fluoksetin, paroksetin, bupropion i duloksetin CYP2D6, dok fluoksetin i fluvoksamin mogu usporiti aktivnost CYP2C19 i CYP3A4. Karbamazepin i Gospina trava su induktori više skupina enzima CYP450. Na aktivnost ovih enzima osim lijekova utječu i dob, spol, funkcionalni polimorfizmi, te izvana unesene supstancije, poput dima cigareta. Poliaromatski ugljikovodici iz dima cigareta induciraju enzime CYP1A2 te posljedično snizuju koncentracije njihovih supstrata. U posljednje vrijeme istražuju se i transportni proteini, među kojima je najpoznatiji glikoprotein P, a koji, između ostalog, kontroliraju ulazak mnogih lijekova u mozak. Niska aktivnost ovih transporterova dovodi do visokih koncentracija njihovih supstrata u moždanom tkivu i posljedično razvoja nuspojava, dok visoka aktivnost ima suprotan učinak. Brojni lijekovi, uključujući i mnoge psihofarmake, mijenjaju njihovu aktivnost.

Jedini način izbjegavanja interakcija lijekova jest monoterapija. Međutim, ona je često nedovoljna, te velik dio bolesnika dobiva istodobno više lijekova. Iako većina interakcija vjerojatno nije klinički značajna, u nekim situacijama interakcije mogu dovesti do vrlo ozbiljnih nuspojava. Stoga je potreban oprez u osoba koje dobivaju više različitih lijekova, uz pažljivu procjenu koristi i rizika njihove primjene.

CIJENA NUSPOJAVA LIJEKOVA – FARMAKOEKONOMSKI ASPEKTI / PRICE OF DRUG SIDE EFFECTS - PHARMACOECONOMIC ASPECTS

Dinko Vitežić

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i KBC Rijeka, Rijeka, Hrvatska

dinko.vitezic@medri.uniri.hr

Ključne riječi: nuspojave lijekova, farmakoekonomika, cijena, psihofarmaci, starija dob

Jedan od važnih elemenata racionalne primjene lijekova jest poznавanje nuspojava, ali i interakcija lijekova i medicinskih proizvoda budući da povećanjem broja lijekova raste učestalost i raznolikost nuspojava. Nuspojave i njihovo neprepoznavanje važan su uzrok morbiditeta i mortaliteta u svijetu. Osim zdravstvenih učinaka nuspojave povezujemo i s troškovima zdravstvene skrbi zbog primjerice, hospitalizacije ili produžene hospitalizacije te nužnih dodatnih medicinskih intervencija. Prema nekim istraživanjima troškovi zbog preventibilnih nuspojava u bolničkom okruženju kretali su se od 2.851 € do 9.015 €, dok su u ambulantnom okruženju iznosili od 174 € do 8.515 €. Učinak spriječenih nuspojava u pogledu duljine boravka bio je veći u ambulantnim ambijentima ($9,2 \pm 0,2$ dana) nego u bolničkom okruženju ($6,1 \pm 2,3$ dana). Prema drugom istraživanju u bolesnika starije dobi pokazano se da je prognoza 2,45 puta lošija od ostalih bolesnika u onih u kojih je propisano od 11 i više lijekova, uključujući psihofarmake. Nuspojave su prouzročile produženje hospitalizacije u odnosu na kontrolnu skupinu od 5,6 dana te značajno povećanje troška (1803,8 prema 360,8 USD). Stoga komorbiditet, polifarmacija, uključujući upotrebu psihofarmaka, imaju značajan učinak na javljanje i prognozu nuspojava među bolesnicima starije dobi.

Zaključno, nije velik broj studija koje su obuhvatile učinke nuspojava s ekonomskog aspekta premda se u novijim farmakoekonomskim analizama uključuje i ovaj aspekt u konačnu procjenu nove terapije. U istraživanjima se stoga potrebno usredotočiti i na troškove nuspojava koje je moguće spriječiti, a u tom se slučaju radi o negativnim kliničkim ishodima koji postaju ključno mjesto ispravne zdravstvene politike.

NUSPOJAVE NAJČEŠĆE PROPISIVANIH PSIHOFARMAKA I NJIHOVE POSLJEDICE U PROVEDBI PALIJATIVNE SKRBI / SIDE EFFECTS OF COMMONLY PRESCRIBED PSYCHOPHARMACS AND THEIR CONSEQUENCES IN THE IMPLEMENTATION OF PALLIATIVE CARE

Vlasta Vučevac¹, Vitomir Višić²

¹Hrvatsko društvo za palijativnu medicinu HLZ-a, Zagreb, Hrvatska

²Psihijatrijska bolnica Ugljan, Ugljan, Hrvatska

vitomir.visic@pbu.hr

Briga, skrb i liječenje palijativnih pacijenata podrazumijeva vrlo često, između ostalog, i liječenje psihofarmacima. Mahom zbog bihevioralnih tegoba, ali i drugih pridruženih psihijatrijskih simptoma. Psihijatri su vrlo često uključeni u samu skrb, najčešće po konzilijarnom tipu. Ali što to znači za našeg pacijenta? Što se događa kada psihijatar ode? Kako nakon ordinirane terapije skrbimo o pacijentima u vanbolničkoj ili vanpsihiatrijskoj skrbi (starački domovi, stacionari, kuća pacijenta itd.)? Što znači psihofarmakoterapija u nalazu našeg pacijenta? Koje lijekove izabrati i kada? Koje su nuspojave ili pak očekivani rezultat liječenja? Koliko ono mora trajati? Koje lijekove pacijent uzima i da li je naš izbor lijeka u interakciji s drugim lijekovima? Kako da liječenje razumiju skrbnici koji nisu medicinski profesionalci? Ova i brojna druga pitanja postavljaju se u svakodnevnoj skrbi palijativnog pacijenta. Posebni problem predstavljaju nuspojave psihofarmaka koje, umjesto da pomognu, mogu otežati skrb, pa čak i dodatno narušiti zdravlje pacijenta, otežati skrb skrbnicima i u konačnici smanjiti kvalitetu života, a povećati patnju i to kroz prizmu koncepta totalne boli. U Republici Hrvatskoj široko i u svim mogućim situacijama najčešće se propisuju tri psihofarmaka: haloperidol, klorpromazin i diazepam. Smatramo ih dobro poznatim lijekovima i prilikom propisivanja nalazimo se u „sigurnoj zoni“. No da li je to uistinu tako? Palijativnim pacijentima dob, osnovna bolest, prehrana, sveukupno stanje organizma, tj. patofiziologija bolesti, moduliraju odgovor na sve unesene lijekove i tvari. Stoga nuspojave ovih lijekova mogu biti naglašenije i opasnije, što svakako trebamo uzeti u obzir. Željeli bi kroz prikaz nuspojava najčešće propisanih psihofarmaka, haloperidola, klorpromazina i diazepama dovesti u pitanje našu „sigurnu zonu“ pri upotrebi ovih lijekova i potaknuti na šire promišljanje kada se u svojoj praksi sretnemo s palijativnim pacijentom. Također na drugom polu nuspojava i problema vezanih za našu preskripciju ovih lijekovi mogu biti i jesu neotkriveno blago u skrbi oko tvrdokornih simptoma u palijativnoj medicini. A ne koristimo ih dovoljno na način na koji bismo mogli. Psihijatrija i palijativna medicina su među zadnjim bastionima holističkog medicinskog pristupa u medicini. Sačuvajmo ih takovima.

NUSPOJAVE ANTIPIHOTIKA
SIDE-EFFECTS OF ANTIPSYCHOTICS

NUSPOJAVE ANTIPSIHOTIKA NA ODJELU ZA PSIHIJATRIJU OPĆE BOLNICE DUBROVNIK U ŠESTOMJESEČNOM RAZDOBLJU

**SIDE-EFFECTS OF ANTISSYCHOTICS AT THE DEPARTMENT OF
PSYCHIATRY AT DUBROVNIK GENERAL HOSPITAL OVER
A SIX-MONTH PERIOD**

Sara Ćelić, Marko Čapek

Opća bolnica Dubrovnik, Dubrovnik, Hrvatska

sara.celic6@gmail.com

Ključne riječi: nuspojave, pacijenti, antipsihotici, metabolički sindrom, seksualna disfunkcija

Otkriće lijekova s antipsihotičnim učinkom ranih 50-ih godina smatrano je velikim napretkom u liječenju pacijenata oboljelih od psihotičnih poremećaja. Lijek možemo opisati i kao skup određenih aktivnih supstanci, koje same po sebi jednu stranu lječe dok drugu stranu uskraćuju. Negativnu stranu lijeka nazivamo nuspojavom. Kao takva može se javiti u blažem ili težem obliku.

Cilj rada je utvrditi zastupljenost i vrstu nuspojava kod pacijenata liječenih antipsihoticima na Odjelu za Psihijatriju Opće bolnice Dubrovnik u šestomjesečnom razdoblju od 01.01.2019 do 01.07.2019. godine. U tom razdoblju na odjelu je boravilo 330 pacijenata od kojih je 256 bilo na terapiji antipsihoticima (77,5%).

Rezultati i metode: Prilikom kontinuiranog praćenja pacijenata utvrdili smo zastupljenost različitih nuspojava. Najčešće zastupljeni su bili: mučnina i povraćanje kod dva pacijenta, suha usta kod dvije osobe, hipersalivacija koja je zabilježena kod tri pacijenta, akatizija koja je bila prisutna kod šest pacijenata, tardivna diskinezija kod dva pacijenta, akutna distonija kod dva pacijenta, rigor kao nuspojava bio je prisutan kod pet osoba.

Zabilježili smo i po jedan slučaj seksualne disfunkcije, parkinsonizma te malignog neuroleptičkog sindroma. Kao najčešća nuspojava bio je zastupljen metabolički sindrom u više od 50% bolesnika (pacijenti koji su već od kuće bili na terapiji).

Prikaz slučaja: Pacijent NN 1993. godište F23. Nuspojava na depo preparat aripiprazola od 100 mg. te mu je isti smanjen na 75 mg uz 10 mg peroralno na što se nuspojava povlači, a pacijent ostaje suradljiv glede liječenja/uzimanja terapije.

Zaključak: Usudimo se zaključiti da je na našem odjelu mala učestalost nuspojava, te podržavamo jednu od naših hipoteza i to da je jedan od razloga male pojavnosti nuspojava redovna terapija biperidenom.

Naglasak stavljamo na važnost brzog prepoznavanje nuspojava od strane tima, te kupiranje istih čime pacijente držimo i dalje motiviranim za uzimanje lijekova odnosno liječenje.

Smatramo da je pacijente i obitelj nužno educirati/informirati o neželjenim nuspojavama te s time postići bolji komunikacijski odnos s pacijentom kako bi se stvorilo povjerenje te povećao stupanj suradnje tijekom liječenja.

DYSPHAGIA DURING TREATMENT WITH ANTIPSYCHOTICS - DATA FROM LITERATURE / DISFAGIJA TIJEKOM LIJEČENJA ANTIPSIHOTICIMA - PODACI IZ LITERATURE

Oliver Kozumplik^{1,2}, Suzana Uzun^{1,2}, Ivan Požgain², Ninoslav Mimica^{1,3}

¹*University Psychiatric Hospital Vrapče, Zagreb, Croatia*

²*Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, School of Medicine Osijek, Osijek, Croatia*

³*School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia*

okozumplik@hotmail.com

Key words: antipsychotics, dosage, dysphagia, dystonia, treatment

Adults with mental illness may experience a higher incidence of dysphagia and choking due to factors such as medication side effects and behavioural abnormalities. Dysphagia is a common and significant cause of morbidity and mortality in adults with mental illness.

Neuroleptic medications may result in extrapyramidal symptoms that can affect swallowing. Both oral and pharyngeal phases of swallowing may be affected. Unlike the more common causes of dysphagia, especially in the elderly, drug-induced dysphagia may be reversible. Both typical and atypical antipsychotics can be associated with oropharyngeal dysphagia. Most swallowing disorders in schizophrenia seem to fall into one of two categories, changes in eating and swallowing due to the illness itself and changes related to psychotropic medications. Behavioral changes related to the illness often involve eating too quickly or taking inappropriately large boluses of food. Iatrogenic problems are mostly related to drug-induced extrapyramidal side effects, including drug-induced parkinsonism, dystonia, and tardive dyskinesia, but may also include xerostomia, sialorrhea, and changes related to sedation.

Dysphagia is a prevalent difficulty among aging adults. Antipsychotic medications in older patients have been associated with dysphagia. The results of the study performed with purpose to determine if hospitalized patients who were exposed to antipsychotic medications had worse swallowing function than those who were not exposed showed that higher doses of antipsychotic medication were associated with worse swallowing function.

Conclusion: Antipsychotics can be associated with dysphagia. Further investigations should clarify the role of dosage of antipsychotic in occurrence of dysphagia.

REFERENCES:

1. Aldridge KJ, Taylor NF. Dysphagia is a common and serious problem for adults with mental illness: a systematic review. *Dysphagia* 2012;27(1):124-37. doi: 10.1007/s00455-011-9378-5.
2. Kulkarni DP, Kamath VD, Stewart JT. Swallowing Disorders in Schizophrenia. *Dysphagia* 2017;32(4):467-71. doi: 10.1007/s00455-017-9802-6.
3. Miarons Font M, Rofes Salsench L. Antipsychotic medication and oropharyngeal dysphagia: systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29(12):1332-9. doi: 10.1097/MEG.0000000000000983.
4. Rudolph JL, Gardner KF, Gramigna GD, McGlinchey RE. Antipsychotics and oropharyngeal dysphagia in hospitalized older patients. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(5):532-5. doi: 10.1097/JCP.0b013e318184c905.
5. Sokoloff LG, Pavlakovic R. Neuroleptic-induced dysphagia. *Dysphagia* 1997;12(4):177-9.
6. Sura L, Madhavan A, Carnaby G, Crary MA. Dysphagia in the elderly: management and nutritional considerations. *Clin Interv Aging* 2012;7:287-98. doi: 10.2147/CIA.S23404.

KARDIOMETABOLIČKE NUSPOJAVE PSIHOFARMAKA *CARDIOMETABOLIC SIDE EFFECTS OF PSYCHOPHARMACOS*

Nela Pivac, Gordana Nedic Erjavec, Matea Nikolac Perković,
Dubravka Švob Štrac, Lucija Tudor, Marcela Konjevod

Institut Ruđer Bošković, Zagreb, Hrvatska

npivotac@irb.hr

Ključne riječi: kardiometaboličke nuspojave; metabolički sindrom; antipsihotici; antidepresivi; stabilizatori raspoloženja

Cilj: Kardiometaboličke pojave često se javljaju kod različitih psihotropnih lijekova koji se primjenjuju u psihijatrijskim poremećajima, prvenstveno u shizofreniji, depresiji i bipolarnom afektivnom poremećaju (Abosi i sur., 2018). Jatrogeni učinci psihoaktivnih lijekova izazivaju kardiometaboličke nuspojave i metabolički sindrom, klaster simptoma koji uključuju porast tjelesne težine i porast indeksa tjelesne mase (ITM), dislipidemiju (povećana koncentracija ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, triglicerida i smanjena koncentracija HDL kolesterola), rezistenciju na inzulin, poremećaj tolerancije na glukozu, dijabetes tipa 2 i hipertenziju. Lijekovi koji najčešće uzrokuju kardiometaboličke nuspojave su antipsihotici druge i treće generacije (ali i neki neuroleptici), antidepresivi, antikonvulzivi i stabilizatori raspoloženja.

Metode: Obrazložiti koje kardiometaboličke nuspojave se javljaju nakon primjene određenih psihofarmaka.

Rezultati: Porast tjelesne težine uzrokuju najčešće određeni antipsihotici (klozapin, olanzapin, kvetiapin, risperidon), stabilizatori raspoloženja (valproat, litij) i antidepresivi (mirtazapin, triciklički antidepresivi, inhibitori monoaminooksidaze, drugi antidepresivi osim bupropiona). Dislipidemiju (porast koncentracije triglicerida/ kolesterola) uzrokuju najčešće određeni antipsihotici (klozapin, olanzapin), stabilizatori raspoloženja (valproat, karbamazepin) i antidepresivi (mirtazapin, selektivni inhibitori ponovnog unosa serotoninina (SIPUS-i)). Rezistenciju na inzulin i dijabetes melitus izazivaju najčešće antipsihotici (klozapin, olanzapin, antipsihotici druge generacije i neki antipsihotici prve generacije), stabilizatori raspoloženja (valproat i njegovi derivati) i antidepresivi (triciklički antidepresivi). Hipertenziju izazivaju najčešće psihostimulansi kao što su amfetamini, metilfenidat, atomoksetin i drugi stimulansi, antidepresivi (selektivni inhibitori ponovnog unosa noradrenalina, triciklički antidepresivi) i antipsihotici (aripiprazol, klozapin, olanzapin, ziprasidon).

Zaključak: Potrebno je što ranije detektirati kardiometaboličke nuspojave, te ih nakon toga rutinski pratiti i pokušati prevenirati ili liječiti. Kod prijema valja uzeti detaljnu osobnu i obiteljsku anamnezu kardiovaskularnih rizičnih čimbenika (pretilosti, hipertenzije, dijabetes melitus) i drugih kardiovaskularnih bolesti. Vrlo je važno strogo praćenje osoba koje imaju povećani rizik za razvoj tih kardiometaboličkih nuspojava, jer su pacijenti često nesuradljivi i odbijaju liječenje radi pretjeranog povećanja tjelesne mase, hipertenzije ili razvoja dijabetesa. Kliničari trebaju u slučajima razvoja kardiometaboličkih nuspojava procijeniti trebaju li smanjiti doze psihotropnih lijekova, prestati s primjenom tih lijekova, ili prebaciti bolesnike na druge alternativne lijekove koji ne izazivaju toliko kardiometaboličkih nuspojava (Abosi i sur., 2018).

LITERATURA:

Oluchi Abosi O, Lopes S, Schmitz S, Fiedorowicz JG. Cardiometabolic effects of psychotropic medications. Horm Mol Biol Clin Invest 2018; 20170065; doi: 10.1515/hmbci-2017-0065.

Ovo je istraživanje djelomično financirano projektom Hrvatske zaklade za znanost, IP-2014-09-4289, Genomski i glikanski biomarkeri PTSP-a, voditelj: Nela Pivac

ARIPIPRAZOL U SVAKODNEVNOJ KLINIČKOJ PRAKSI - NOVI IZAZOVI I ISKUSTVA / ARIPIPRAZOLE IN EVERYDAY CLINICAL PRACTICE - NEW CHALLENGES AND EXPERIENCES

Suzana Uzun^{1,2}, Oliver Kozumplik^{1,2}, Dubravka Kalinić¹,
Ivan Požgain², Ninoslav Mimica^{1,3}

¹*Klinika za psihijatriju Vrapče, Zagreb, Hrvatska*

²*Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera Osijek, Medicinski fakultet Osijek, Osijek,
Hrvatska*

³*Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska*

suzana.uzun@gmail.com

Ključne riječi: aripiprazol, liječenje, patološko kockanje

Aripiprazol je potentni antipsihotik nove generacije, s antimaničnim i antidepresivnim učinkom ovisno o dozi. Bitno se razlikuje od drugih antipsihotika zbog čega otvara nove mogućnosti u liječenju shizofrenije i bipolarnog poremećaja. Riječ je o parcijalnom agonistu D2-dopaminskih receptora, tako da u manjim dozama pojačava, a u većim smanjuje aktivnost dopaminskog sustava, te o parcijalnom agonistu 5-HT1A-receptora i antagonistu 5-HT2A-receptora. Prema podacima iz literature te podacima Food and Drug Administration (FDA) opisani su slučajevi patološkog kockanja koje se javilo u bolesnika na terapiji aripiprazolom te je upozorenje na nužnost praćenja ove nuspojave. Opisali smo javljanje patološkog kockanja u bolesnika na terapiji aripiprazolom. Važno je znati podatke o mogućnosti javljanja opisanih problema na terapiji aripiprazolom kako bi se iste na vrijeme spriječile i liječile.

NUSPOJAVE OSTALIH PSIHOFARMAKA
SIDE-EFFECTS OF OTHER DRUGS

UTJECAJ PSIHOFARMAKA NA POVEĆANJE TJELESNE TEŽINE *THE INFLUENCE OF PSYCHOPHARMACS ON WEIGHT GAIN*

Miroslav Herceg^{1,2}, Dora Herceg¹, Andrea Jambrošić Sakoman²,
Krešimir Puljić², Jelena Sušac², Ivana Todorić Laidlaw²

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

²Klinika za psihijatriju Vrapče, Zagreb, Hrvatska

miroslav.herceg@bolnica-vrapce.hr

Ključne riječi: psihički poremećaji, shizofrenija, debljina, psihofarmaci, liječenje

Osobe s prekomjernom tjelesnom težinom imaju više psihičkih poremećaja u usporedbi s osobama normalne tjelesne težine. Debljina je jedan od najčešćih tjelesnih problema kod osoba oboljelih od ozbiljnih i dugotrajnih psihičkih bolesti i poremećaja. Dok je prevalencija debljine u općoj populaciji oko 20 - 30 %, prevalencija debljine u populaciji oboljeli od shizofrenije je između 40-60%. Debljina se kod osoba oboljelih od shizofrenije povezuje s karakteristikama i značajkama same bolesti kao što su loše i nezdrave prehrambene navike, sjedilački način života, socijalno povlačenje, psihomotorna usporenost i činjenicom da mnogi psihotropni lijekovi (antipsihotici, stabilizatori raspoloženja i antidepresivi) koji se koriste u liječenju ove bolesti povećavaju tjelesnu težinu. Stigma, negativna diskriminacija i nizak socioekonomski status kod psihijatrijskih bolesnika s povećanom tjelesnom težinom te negativni simptomi kao što su socijalna izoliranost, povlačenje od okoline, apatija onemogućuju bolesnika u motiviranosti i brizi za održavanje normalne tjelesne težine. Sve to psihijatrijskog bolesnika onemogućava da pazi na pravilnu i zdravu prehranu i provodi adekvatnu tjelesnu aktivnost te traži stručnu medicinsku pomoć vezano za osnovnu psihičku bolest od koje boluje i vezano uz druge tjelesne bolesti i probleme. Loša briga o vlastitom zdravlju i liječenju svoje bolesti, loše zdravstvene navike, deficit u kognitivnom funkcioniranju, rezidualna psihotična simptomatika i zlouporaba sredstava ovisnosti ograničavaju učinkovitost promjene stila života i životnih navika koje vode k redukciji tjelesne težine. U liječenju debljine kod psihijatrijskih bolesnika mogu se primjenjivati farmakološke i nefarmakološke metode liječenja.

INTERAKCIJE PSIHOFARMAKA
INTERACTIONS OF PSYCHOPHARMACS

INTERAKCIJE PSIHOFARMAKA I BILJNIH LIJEKOVA *PSYCHOPHARMACS AND HERBAL DRUG INTERACTIONS*

Suzana Mimica Matanović

*Klinički bolnički centar Osijek, Osijek, Hrvatska
Medicinski fakultet Osijek, Osijek, Hrvatska*

suzanamimica24@gmail.com mimica.suzana@kbo.hr

Ključne riječi: psihofarmaci, biljni lijekovi, farmakokinetika, interakcije, nuspojave

Biljni lijek sadrži kao aktivne tvari biljne tvari i/ili biljne pripravke (npr. tinkture, eterična ulja), a registracija podliježe strogoj europskoj i nacionalnoj zakonskoj regulativi na temelju ocjene sigurnosti i djelotvornosti. Od biljnog lijeka treba razlikovati dodatke prehrani biljnog porijekla, koji obično sadržavaju značajno manju količinu aktivnih biljnih sastojaka. Interakcije među lijekovima i tvarima mogu biti farmakokinetske i farmakodinamske. Farmakokinetske interakcije se mogu dogoditi na razini apsorpcije, raspodjele, metabolizma i eliminacije lijeka. Farmakodinamske interakcije su posljedica izravnog sličnog djelovanja tvari, npr. pojačani sedativni učinak pri istodobnoj primjeni alkohola i benzodiazepina.

Gospina trava (Lat. Hypericum perforatum) je tradicionalni biljni lijek koji se koristi kod blažih oblika tjeskobe, s izrazito visokim potencijalom neželjenih interakcija. Može smanjiti plazmatsku koncentraciju mnogih lijekova jer je njezina aktivna tvar hiperforin snažan induktor izoenzima citokroma CYP3A4, CYP2C9 i CYP2C19 te P-glikoproteina. Gospina trava može značajno smanjiti plazmatske koncentracije alprazolama, midazolama i diazepamima. Sobzirom da ovaj biljni lijek povećava razinu serotoninu na sinapsi, može dovesti do serotoninskog sindroma ako se kombinira s drugim lijekovima koji povećavaju razinu serotoninu (npr. selektivni inhibitori ponovnog unosa serotoninu). Preparati valerijane (odoljen, lat. Valeriana officinalis) koriste se kod nesanice. Moguće je aditivni sedativni učinak kod istodobne primjene s benzodiazepinima. Ehinacea se koristi kao imunomodulator, a može pojačati klirens intravenski primijenjenog midazolama. Vezano uz interakcije biljke Gingko biloba L., opisano je nekoliko slučajeva u kojima je došlo do smanjenja antiepileptičkog učinka valproata i fenitoina. U nekim animalnim eksperimentima je gingko pojačao ekstrapiramidne nuspojave haloperidola, ali to nije potvrđeno kod primjene u čovjeka. S druge strane, fluvoksamin inhibicijom CYP1A2 može značajno povećati koncentraciju melatonina i povećati rizik od nuspojava kao što je pospanost.

**PRIKAZI SLUČAJEVA NUSPOJAVA PSIHOFARMAKA
IZ KLINIČKE PRAKSE**
**CASE REPORT OF SIDE-EFFECTS OF PSYCHOPHARMACS
FROM CLINICAL PRACTICE**

LJUBOMORA I PERZISTENTNE SUMANUTOSTI U PACIJENTA S KARCINOMOM PROSTATE / JEALOUSY AND PERSISTENT DELUSIONS IN A PATIENT WITH PROSTATE CANCER

Elizabeta Dadić-Hero^{1,2}, Daša Bosanac¹, Klementina Ružić^{2,3},
Tija Žarković Palijan⁴, Ruben Betlehem⁵

¹Dom zdravlja Primorsko-goranske županije, Rijeka, Hrvatska

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, Hrvatska

³KBC Rijeka, Klinika za psihijatriju, Rijeka, Hrvatska

⁴Sveučilišni odjel za forenzične znanosti Sveučilišta u Splitu, Split, Hrvatska

⁵Centar za profesionalnu rehabilitaciju, Osijek, Hrvatska

elizabeta.dadic.hero@gmail.com

Ključne riječi: deluzije ljubomore, seksualna disfunkcija, karcinom prostate, nuspojave

Cilj: prikazati tijek liječenja i razvoj perzistentnih sumanutosti i deluzija ljubomore kod pacijenta s dijagnosticiranim karcinomom prostate.

Metode: Umirovljenik (1945.), oženjen, otac dvoje odrasle djece. Unazad 3 godine dijagnosticiran mu je karcinom prostate, radi čega se uvede od strane urologa ciproteronacetat. Po uvedenom lijeku bilježi nuspojave smanjenja libida, erektilnu disfunkciju uz nemir. Kako jačaju seksualne nuspojave, dolazi do pojave ljubomore. Suprugu optužuje za prevare, iskazuje ljubomoru spram muških članova obitelji. Nekritično želi seksualne odnose i po nekoliko puta dnevno koji, radi nuspojava urološkog lijeka, nisu mogući. Na nagovor supruge i liječnice obiteljske medicine pristaje se javiti na psihijatrijski pregled.

Spram simptoma nekritičan. Iznosi jedino o manjim teškoćama pamćenja te smetnjama usnivanja i prosnivanja. Zadnjih mjeseci iskazuje perzistentne sumanutosti spram supruge. Povremeno i verbalno agresivan. Tijekom tri naredna susreta dozna se o pojačanoj seksualnoj aktivnosti tijekom života te aktualnim teškoćama u seksualnom funkcioniranju. Uvede se u terapiju risperidon 1 mg navečer uz oksazepam 15 mg. U psihološkoj obradi početne smetnje organske etiologije, tjeskoba, projektivnost, narcizam, egocentričnost.

Rezultati: Nakon 2 mjeseca dolazi do korekcije sna te se ne bilježi verbalna agresija, no i nadalje perzistira ljubomora i sumanutost spram supruge. Korigira se medikacija risperidona 2x1 mg uz savjet kontrolnog pregleda urologa. Na kontrolom pregledu nakon 3 mjeseca, dozna se o korekciji/smanjenju urološkog lijeka radi čega je i intenzitet nuspojava manji. Iznosi zadovoljstvo kvalitetom

seksualnih odnosa (uspostavlja ejakulaciju). Projektivnost je značajno manja. U psihologiskom retestiranju bez tjeskobe, projektivnost prisutna no ne na klinički značajnoj razini. Početne blage smetnje organske etiologije u psihomotornom funkcioniranju. Mnestičke sposobnosti na donjoj razini prosjeka u odnosu na dob. Preporuči se uvođenje antidementiva na koji pacijent ne pristane, objašnjavajući „ovako sam zadovoljan“. Dogovorno ipak uvođenje narečenog lijeka se odgodi za narednu kontrolu (za mjesec dana).

Zaključak: Seksualna disfunkcija kod osobe pojačane seksualne aktivnosti rezultirala je pojavom paranoidnih deluzija ljubomore i potrebe za psihijatrijskim liječenjem. Početno prikrivanje seksualne problematike otežalo je sam pristup liječenju, diferencijalnu dijagnostiku i adekvatnu farmakoterapiju. Uspostava odnosa povjerenja te adekvatno prikupljanje heteropodataka ukazalo je na nuspojave pojedinih lijekova i omogućilo daljnje adekvatno liječenje.

DISFAGIJA I PNEUMONIJA POVEZANE S UPORABOM KVTIAPINA / DYSPHAGIA AND PNEUMONIA ASSOCIATED WITH QUETIAPINE USE

Dubravka Kalinić^{1,2}, Rajka Rigler Kunović¹, Suzana Uzun^{1,3}, Oliver Kozumplik^{1,3},
Ivan Požgain^{3,4}, Tajana Filipek Kanižaj^{2,5}, Miloš Lalovac⁵, Ninoslav Mimica^{1,2}

¹*Klinika za psihijatriju Vrapče, Zavod za biologiju psihijatrije i psihogerijatrije,
Zagreb, Hrvatska*

²*Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska*

³*Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, Osijek, Hrvatska*

⁴*KBC Osijek, Klinika za psihijatriju, Osijek, Hrvatska*

⁵*KB Merkur, Klinika za unutarnje bolesti, Zagreb, Hrvatska*

rajka.rigler@bolnica-vrapce.hr

Ključne riječi: disfagija, pneumonija, atipični antipsihotici, nuspojave

Usljed znatnog porasta uporabe antipsihotika nove generacije tijekom proteklog desetljeća, od strane različitih međunarodnih zdravstvenih organizacija naglo je porastao broj upozorenja vezanih uz sigurnost uporabe istih. Primjena novih antipsihotika povezuje s povećanim morbiditetom i mortalitetom (zbog srčanih događaja ili infekcija – uglavnom upala pluća).

Muškarac u dobi od 78 godina zaprima se u Kliniku za psihijatriju Vrapče uslijed agitiranosti te suspektnih halucinatorskih doživljavanja u okviru srednjeg stupnja demencije. Unatrag dvije godine pojavio se tremor, tada je od strane neurologa postavljena dijagnoza Parkinsonove bolesti. Mjesec dana pred hospitalizaciju bio je stalno u nemiru, noću ne spava, ne prepoznaje da je u svojoj kući, dezorganizirano se ponaša. Prilikom zaprimanja u bolnicu kompletna rutinska laboratorijska obrada je bila u granicama referentnih odstupanja, te bez kliničkih ili radioloških znakova upale. U svrhu kupiranja agitacije te noćnih psihotičnih doživljavanja ordinira se kvetiapin prvočno u dozi 25 mg dnevno podijeljeno u dvije doze. Četvrti dan od početka primjene kvetiapina bolesnik postaje nemirniji, prilikom uzimanja tekućine ispljune je što se povezuje s nesuradljivošću te se povisi doza kvetiapina na 12.5 mg poslijepodne i 25 mg u večernjoj dozi. Pet dan od početka primjene kvetiapina bolesnik postaje febrilan navečer s temp 39°C, sutra ujutro laboratorijski nalazi: CRP 102 mg/L, Leukociti $6.3 \times 10^9/L$, urin biokemijski: bez osobitosti, Urino kultura: broj mikroorganizama nije klinički značajan. Na plućima krepitacije, produktivni iskašljaj. Uveden parenteralno amoksicilin + klavulonska kiselina 1,2 g tri puta dnevno. Doza kvetiapina smanjena je na 25mg dnevno podijeljeno u dvije doze, no nije potpuno

ukinuta zbog psihomotornog nemira. Po smanjenju doze dolazi do poboljšanja akta gutanja, te se naredna dva dana potpuno ukine. Naredna tri dana bolesnik je bio svakodnevno subfebrilan do febrilan. Potom ukinut prethodni antibiotik te uveden ciprofloksacin, postupno dolazi do poboljšanja općeg tjelesnog stanja, reducira se kašalj, RTG pluća po završetku antibioticske terapije ne pokazuje znakova upale.

Pojedina istraživanja sugeriraju kako se povezanost upale pluća i korištenja antipsihotika temelji na njihovom afinitetu za neurotransmiterske receptore, posebno histaminergične-1 (H1) i muskarinske-1 (M1) receptore. Prilikom primjene antipsihotika nove generacije potrebno je pažljivo monitoriranje bolesnika zbog rastućeg broja dokaza o povezanosti primjene antipsihotika s disfagijom i pneumonijom.

PRIJAVLJIVANJE NUSPOJAVA PSIHOFARMAKA
REPORTING OF SIDE-EFFECTS OF PSYCHOPHARMACS

**KARAKTERISTIKE PRIJAVA SUMNJI NA NUSPOJAVE
PSIHOFARMAKA PRIJAVLJENIH HALMED-u**
**CHARACTERISTICS OF SUSPECTED ADVERSE DRUG REACTIONS
REPORTED TO HALMED**

Željana Margan Koletić

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), Zagreb, Hrvatska

zeljana.margan@halmed.hr

Ključne riječi: nuspojava, HALMED, signal, online, aplikacija

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) zaprima prijave sumnji na nuspojave od strane zdravstvenih radnika, pacijenata, nositelja odobrenja za stavljanje lijekova u promet, proizvođača lijekova i drugih. Značajan dio prijava HALMED zaprima i od strane Centra za kontrolu otrovanja Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada (IMI) koji proslijeđuje prijave otrovanja lijekovima. Prijava sumnje na nuspojavu se može proslijediti HALMED-u elektroničkim putem kroz online ili mobilnu aplikaciju ili papirnatim načinom putem pošte ili faksa.

U 2018. godini HALMED je zaprimio ukupno 4017 prijava sumnji na nuspojave lijekova, pri čemu su 972 prijave zaprimljene na lijekove koji pripadaju N skupini (živčani sustav) prema anatomsко-terapijsko-kemijskoj (ATK) klasifikaciji lijekova. 1047 prijava u 2018. godini zaprimljeno je putem online i mobilne aplikacije. Kad se promatraju prijave zaprimljene od IMI-ja prema ATK klasifikaciji, najveći broj lijekova za koje su zabilježene prijave pripada N skupini (59 %).

U prezentaciji će se prikazati karakteristike zaprimljenih prijava na lijekove N skupine prema ATK klasifikaciji i predstaviti potencijalne nuspojave (tzv. signali) koje još nisu uvrštene u sažetak opisa svojstava (i uputu o lijeku) određenih lijekova N skupine. Također, ukratko će se predstaviti nadolazeća HALMED-ova online aplikacija za zdravstvene radnike (OPeN) koja će, po finalizaciji, omogućiti i izravno slanje prijava sumnji na nuspojave iz informatičkih sustava liječnika primarne zdravstvene zaštite, bolničkih informatičkih sustava i ljekarni.

OSTALE TEME
OTHER TOPICS

PSYCHOPHARMACOTHERAPY IN PREGNANCY AND BREASTFEEDING / PSYCHOPHARMACOTHERAPY IN PREGNANCY AND BREASTFEEDING

Viktorija Erdeljić Turk, Ksenija Makar-Aušperger, Matea Radačić-Aumiler,
Robert Likić, Iveta Merćep

KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska

verdeljic@gmail.com

Keywords: pregnancy, breastfeeding, birth defects, antidepressants, antipsychotics

The overall prevalence of birth defects is 2-4 percent. Untreated maternal disease can increase this background risk as well as some medications. Since majority of the pregnancies are unplanned, pregnancy planning and contraceptive considerations for women of reproductive age with chronic medical conditions should be discussed early after diagnosis. Pre-conception counselling will ensure timely selection of the safest medications, dose adjustment or cessation of therapy, if possible, at least during the first trimester of pregnancy.

Taking antidepressants during pregnancy may slightly increase the risk of miscarriage, premature delivery, and low birth weight. Studies examining the risk of birth defects associated with taking antidepressants in pregnancy have been inconsistent with some showing higher risk and others showing no increased risk. However, untreated depression increases the risk of premature delivery, low birth weight, missed obstetrical appointments, anorexia, suicidality and other depressive symptoms, and substance (drug and alcohol) use disorders. The benefits of breastfeeding generally appear to outweigh the small risk posed by antidepressant medications.

Pregnant patients diagnosed with psychotic disorders are classified as a high-risk pregnancy group, as they are at higher risk for low birth weight, intrauterine growth retardation, fetal distress, stillbirth, and infant mortality and have an insufficient capability to manage pregnancy. Most women cannot stop taking their medication during pregnancy and breastfeeding, as this would interfere with their activities of daily living, especially managing pregnancy and taking care of their infant. Rapid cessation of treatment with antipsychotics or mood stabilizers increases the risk of relapse. Treatment with antipsychotics during pregnancy was associated with potentially increased risk for gestational diabetes (particularly second-generation antipsychotics), prematurity, caesarean delivery, low and high birth weight. No definitive association has been found between use of antipsychotics during

pregnancy and an increased risk of birth defects. When possible, all mood stabilizers should be avoided during the first trimester due to increased risk of birth defects. Breastfeeding is encouraged, since it is associated with better social and cognitive outcomes for infants.

There is much fear about prescribing drugs in pregnant and breastfeeding women. Inadequate recommendation may lead to unnecessary therapy cessation or inadequate therapy of psychiatric illnesses.

OSOBITOSTI PROPISIVANJA PSIHOFARMAKA U STARIJOJ ŽIVOTNOJ DOBI: MOGUĆE INTERAKCIJE I NUSPOJAVE

PECULIARITIES OF PRESCRIBING PSYCHOPHARMACS IN ELDERLY: POSSIBLE INTERACTIONS AND SIDE EFFECTS

Marija Kušan Jukić¹, Ninoslav Mimica^{2,3}

¹Savjetovalište za psihogerijatriju Centra za mentalno zdravlje i prevenciju ovisnosti,
Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“, Zagreb, Hrvatska

²Klinika za psihijatriju Vrapče, Zagreb, Hrvatska

³Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

mkjukic45@gmail.com

Ključne riječi: nuspojave, interakcije, osobe starije životne dobi, psihofarmaci

Osobe starije od 60 godina čine 13 % opće populacije i njima se propisuje preko 1/3 svih lijekova u svijetu, a do 2040. godine 25 % stanovništva biti će starije životne dobi te će dobivati 50 % svih lijekova. Okosnicu u liječenju psihičkih poremećaja u osoba starije životne dobi čine psihofarmaci, pri čemu treba imati na umu da ¼ osoba starije životne dobi ima neke od psihičkih simptoma. Liječenje starijih osoba prati više poteškoća nego mlađih vezano uz postojeće kronične bolesti, uzimanje drugih lijekova i kognitivna oštećenja. Niz je izazova u psihofarmakološkom liječenju psihičkih poremećaja osoba starije životne dobi vezano uz učinke starenja na fiziološke funkcije vezane uz metabolizam i učinke lijekova; komorbiditet kao pravilo u starijoj životnoj dobi; polifarmaciju / polipragmaziju; nova saznanja o interakcijama lijekova, pitanja suradljivosti i adherencije; rast dostupnosti novih lijekova; rast popularnosti pomoćnih lijekovitih sredstava; dozvole od strane FDA (engl. Food and Drug Administration) off-label primjene nekih lijekova, te uz pitanja cijene lijekova i cost-benefita. Nuspojave lijekova dovode do 5-28% akutnih gerijatrijskih bolničkih liječenja, ali se još uvijek ne prepoznaju pravovremeno, premda se najčešće javljaju u početku liječenja. Najčešće skupine lijekova, koje izazivaju nuspojave u osoba starije životne dobi, uz nesteroidne antireumatike, opioidne analgetike, lijekove za kardiovaskularne bolesti te lijekove s antikolinergičnim djelovanjem, su svi psihofarmaci, a posebice benzodiazepini. Ono što je važno naglasiti da se smatra kako se 95 % nuspojava može predvidjeti, a oko 50 % prevenirati. Što se tiče interakcija lijekova učestalije su uz veći broj istodobno uzetih lijekova, a najčešće prate uzimanje kardiovaskularnih i psihotropnih lijekova. Najčešće simptomi interakcija su konfuzija i narušeno kognitivno funkcioniranje uz hipotenziju i akutno bubrežno zatajenje.

Kroz kliničku vinjetu prikazat ćemo najčešće nuspojave kod osobe oboljele od Parkinsonove bolesti, a vezano uz propisivanje antidepresiva i antipsihotika.

NUSPOJAVE LIJEKOVA I KOMORBIDITET U FORENZIČKIM PREDMETIMA / DRUG SIDE EFFECTS AND COMORBIDITY IN FORENSIC CASES

Vesna Lecher-Švarc¹, Ljubomir Radovančević², Ruth Švarc³

¹Dom zdravlja Zaprešić, Zaprešić, Hrvatska

²Hrvatska udruga za promicanje prava pacijenata, Zagreb, Hrvatska

³Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

vesna.lecher-svarc@gmail.com

Ključne riječi: nuspojave, lijekovi, komorbiditet, forenzika, vještačenje,

Malo je lijekova koji nemaju nuspojava, te se ove tretiraju, kao nužne, neizbjježne, sporedne pojave. Stoga su im posvećeni posebni (evo, evo u nas, već peti), kongresi i simpoziji i znanstvena izučavanja zbog nezanemarive štete koje mogu nuspojave učiniti.

Nuspojave kao evidentan fenomen i problem u vezi s medikamentima, ne samo psihofarmacima (pa i sa psihoterapijom), a u čemu nije glavno pitanje u samoj pojavnosti nuspojava, povezano je s otežavajućim liječenjem psihotraumatično stradalim u npr. saobraćajnim nesrećama, te drugim sličnim incidentima. Stoga je viktimiran bolesnik – žrtva koja se pojavljuje na sudskim vještačenjima, a obično kao tužitelj i tražitelj naknade za psihofizička oštećenja u vidu pravične prostacije. Tuži se počinitelja, osiguravajuća društva, HZZO, bolnice i/ili drugi akteri u igri. I nuspojave mogu imati ulogu u takvim slučajevima. Udružene su s komorbiditetom uz glavnu dijagnozu u liječenju (psiho)farmacima. Naizgled periferno je tumačenje nuspojava u tom kontekstu, ali ipak mogu održavati i odražavati utjecaj na terapijske ishode, pa i na ishod vještačenja. Nekad se, naime, dešava da zbog nuspojava slabije ili loše izabranog (teško zamjenljivog lijeka), liječenje je (bilo) usporeno, pa čak i onemogućeno, a s odrazom na rezultat tužiteljeve tužbe, odnosno konačne odluke suda, vještaka na strani osiguravateljskog društva ili HZZO-a, njezinih povjerenstava za dodjeljivanje mirovine, ili pravične materijalne satisfakcije kao obeštećenje postradalome i

o(ne)mogućavanje njegove finansijske ili moralne gratifikacije, tj. osiguranje sredstava za egzistenciju nakon gubitka posla, poslovne sposobnosti i nedobivanja zaslužene mirovine.

SAŽETCI POSTERA
ABSTRACTS OF POSTERS

OSTALE TEME / OTHER TOPICS

NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS AS "SIDE EFFECTS" OF POST STROKE CONDITION / NEUROPSIHJATRIJSKI POREMEĆAJI KAO "NUSPOJAVE" STANJA NAKON MOŽDANOGL UDARA

Antonela Bazina Martinović¹, Dubravka Kalinić^{2,3}, Katarina Starčević¹

¹KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska

²Klinika za psihijatriju Vrapče, Zagreb, Hrvatska

³Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

antonelabazina@gmail.com

Key words: side effects, post stroke, psychiatry disorders

Stroke is the second most common cause of death and the leading cause of disability worldwide. Stroke can be defined as a complex neurological condition that occurs when there is an interruption of blood supply to a part of the brain causing brain cells to die. It is a medical emergency and immediate medical care is necessary. Ischemic stroke is the most common type of stroke, comprising 87 % of all types of stroke. Neuropsychiatric disorders are common after stroke. Over the years research data has already established entire spectrum of post-stroke psychiatric manifestations. Most common are: depression, anxiety, emotional incontinence, dementia and catastrophic reactions. First 6 months after stroke is a time in which a person is highly vulnerable to develop these psychiatric conditions.

The aim of our report is to see how many of our patients which were admitted in a period between January 1, 2018, and January 1, 2019, in our hospital under the clinical picture of stroke, has developed one of psychiatric conditions mentioned above.

Results showed that from total number of 1097 patients with clinical picture of ischemic and haemorrhagic stroke developed different post-stroke psychiatric manifestations in the period of 1 year. Symptoms of emotional incontinence developed 22 % of them; Post-stroke depression was recognized in 9 %; Anxiety-depressive disorder was diagnosed in 15 %, and cognitive impairment in 11 % of them.

Despite abundant literature available, unfortunately emotional and behavioral unsettlements are often undiscovered clinically. It is therefore imperative for a clinician to screen, recognize and to monitor these psychiatric symptoms for any progression on every follow up visit especially within first 3 years as this is time with

extreme vulnerability to develop psychotic and mood symptoms. Also, neurology and psychiatry should work in collaboration to address these neuropsychiatric conditions and there is also a need of extensive physical and occupational therapy to improve clinical outcome

NUSPOJAVE OSTALIH PSIHOFARMAKA / SIDE-EFFECTS OF OTHER DRUGS

NUSPOJAVE PSIHOFARMAKA KOD GERIJATRIJSKOG PACIJENTA PSYCHOPHARMACCS SIDE EFFECTS IN A GERIATRIC PATIENT

Iva Bošnjak, Suzana Uzun

Klinika za psihijatriju Vrapče, Zagreb, Hrvatska

iva754@gmail.com

Ključne riječi: gerijatrija, psihofarmaci, starenje, nuspojave, edukacija

Starenje svjetskog pučanstva predstavlja velik javnozdravstveni problem, kao i raznolika primjena lijekova kod iste populacije. Statistički podaci pokazuju da su osobe starije životne dobi najveći potrošači lijekova. Obzirom da se kod njih često radi o komorbiditetu psihosomatskih tegoba, primjena više lijekova istovremeno može dovesti do interakcije istih, te pojave raznih neželjenih nuspojava. Kako bi se sprječile neželjene nuspojave važno je postaviti odgovarajuću dijagnozu i primijeniti odgovarajući lijek. Prilikom primjene lijeka potreban je individualan gerontološki pristup i edukacija kako bi se mogućnost nuspojava svela na minimum. Edukacija samog pacijenta kao i njegove obitelji važan je preduvjet za sprječavanje neželjenih nuspojava.

NUSPOJAVE ANTIDEPRESIVA / SIDE-EFFECTS OF ANTYDEPRESSANTS

**SINDROM PEKUĆIH USTA KAO POSLJEDICA UZIMANJA
ANTIDEPRESIVA / BURNING MOUTH SYNDROME AS A
RESULT OF TAKING ANTIDEPRESSANTS**

Elizabeta Dadić-Hero^{1,2}, Marija Pejakić³, Klementina Ružić^{2,4}, Lucija Hero³

¹Dom zdravlja Primorsko-goranske županije, Rijeka, Hrvatska

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, Hrvatska

³Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

⁴KBC Rijeka, Klinika za psihijatriju, Rijeka, Hrvatska

elizabeta.dadic.hero@gmail.com

Ključne riječi: sindrom pekućih usta, nuspojava antidepresiva, suradljivost, interdisciplinarni pristup

Uvod: Sindrom pekućih usta stanje je popraćeno simptomima pečenja, suhoće ili promjene okusa u usnoj šupljini, pri kliničkom pregledu bez vidljivog uzroka. Najčešće pogađa žene u periodu menopauze, a jezik je dio usne šupljine u kojem se neugodne senzacije najčešće javljaju. U ovom radu opisan je prikaz slučaja sindroma pekućih usta kao posljedica uzimanja antidepresiva.

Prikaz slučaja: Umirovljenica stara 68 godina, majka troje odrasle djece. Nakon smrti supruga ostaje živjeti sama. Osjeća tugu i žalovanje radi čega se javlja po prvi put psihijatru. U razgovoru se dozna o sniženom raspoloženju, gubitku volje i interesa, tuga je preplavi. San loš i gubitak na tjelesnoj težini. Većinu vremena proveđe u kući ili na groblju. Nije tjelesno bolovala. U medikaciju se uvede escitalopram u dozi od 10 mg dnevno uz psihijatrijski suport. Na kontrolnom pregledu nakon mjesec dana bilježi blaže poboljšanje voljno nagonskih dinamizama, manje je plačna te se korigira lijek do doze od 15 mg dnevno. Preporuči se kontrolni pregled za 1-2 mjeseca, no javlja se psihijatru ranije od zakazane kontrole radi osjećaja žarenja, ali i poboljšanja raspoloženja, ne plače, počinje izlaziti iz kuće, kontaktira rado sa djecom i prijateljicama. Radi smetnja u usnoj šupljini upućena doktoru dentalne medicine. Na pregledu doktora dentalne medicine nije zamijećena promjena u usnoj šupljini, te detaljnog anamnezom dozna se da do sindroma pekućih usta dolazi nakon uzimanja antidepresivne medikacije. Savjetuje se zamijeniti antidepresiv, uz sredstva za ispiranje usne šupljine. Na kontrolnom pregledu psihijatra psihičko stanje je u poboljšanju, no radi nuspojave odluči se za postupno ukidanje escitaloprama, te se uvede setralin u dozi od 50 mg ujutro. Na kontrolnom pregledu za 2 mjeseca

održanih je voljno nagonskih dinamizama, nije plačna, ima planove, aktivira se oko čuvanja unučadi, upisala se u bridž klub. Poboljšanje psihičkog stanja. Ipak, još uvijek iako značajno manje, povremeno žarenje u usnoj šupljini. Na narednoj kontroli kroz 2 mjeseca ne notira smetnje u usnoj šupljini, a psihičko stanje je u stabilnoj remisiji.

Zaključak: Odabir adekvatnog antidepresiva u personaliziranom liječenju je izazov u svakodnevnom radu. Često pacijenti reagiraju kliničkom remisijom, no moguće su nuspojave koje zahtijevaju i interdisciplinarni pristup kao i u ovom slučaju.

NUSPOJAVE ANTIPSIHOTIKA / SIDE EFFECTS OF ANTISSCHIZOPHRENIC DRUGS

OCCURRENCE OF PERIPHERAL OEDEMA AFTER INITIATION OF LOW-DOSE RISPERIDONE THERAPY - CASE REPORT / POJAVA PERIFERNIH EDEMA NAKON UVOĐENJA U TERAPIJU MALIH DOZA RISPERIDONA - PRIKAZ SLUČAJA

Nikola Epih, Miroslav Perić, Elvira Koić, Marina Kovač

Neuropsihijatrijska bolnica „Dr. Ivan Barbot“, Popovača, Hrvatska

nikola.epih@gmail.com

Keywords: atypical antipsychotics, foot oedema, risperidone

This paper presents a case of a 52-year-old patient who developed bilateral peripheral foot oedema, one month after admission to atypical risperidone antipsychotics at a dose of 1mg, during the treatment of relapse of schizoaffective psychosis. The observed oedema was withdrawn after correction of therapy, ie withdrawal of risperidone.

Bilateral foot oedema rarely occurs with the use of risperidone, and more commonly with the use of NSAIDs, calcium channel blockers, beta-blockers, and some hormonal drugs. By searching the literature on the PubMed search engine, descriptions of similar cases from clinical practice were found.

The authors wish to sensitize the clinician's psychiatrists to attention when introduced into therapy and during treatment and at low doses and atypical antipsychotics, as the occurrence of pedal oedema as well as other side effects may have a negative impact on patient compliance during treatment, especially in psychotic disorders.

NUSPOJAVE STABILIZATORA RASPOLOŽENJA / SIDE-EFFECTS OF MOOD-STABILIZERS

**PREGABALIN KAO NOVO SREDSTVO OVISNOSTI?
PREGABALIN AS A NEW ADDICTIVE SUBSTANCE?**

Boris Gracin, Danica Romac, Zrinka Ćavar, Mirjana Orban

NZJZ „Dr. Andrija Štampar“ Služba za mentalno zdravlje i prevenciju ovisnosti,
Zagreb, Hrvatska

boris.gracin@yahoo.com boris.gracin@stamopar.hr

Ključne riječi: nuspojave, pregabalin, racionalna psihofarmakoterapija

Uvod: Pregabalin je u EU odobren za liječenje parcijalnih ataka, generaliziranog anksioznog poremećaja i neuropatske boli. Unatrag desetak godina uvećao se značajno broj pacijenata kojima se propisuje pregabalin, a shodno tome se uočavaju i ozbiljne nuspojave na koje nailazimo u kliničkom radu. U populaciji pacijenata sa ovisničkim ponašanjem uočava se zlouporaba i uzimanje izvan preporuke, kao i slučajevi intoksikacija na što je važno ukazati.

Cilj: Podići razinu svijesti o nuspojavama pregabalina i potrebi racionalne primjene kao i ukazati na problem zlouporabe pregabalina, osobito kod ovisničke populacije u smislu nuspojava, komplikacija i rizika od smrtnog ishoda.

Metode: Uz podatke iz recentne međunarodne medicinske literature te rezultate kliničkih studija korištena je i medicinska dokumentacija kao i klinička iskustva Službe za mentalno zdravlje i prevenciju ovisnosti NZJZ „Dr. Andrija Štampar“.

Rezultati: Iskustva u našem kliničkom radu ukazuju kako je potreban oprez kod primjene, te je potrebna temeljita procjena kod propisivanja pregabalina osobito u populaciji ovisnika kod liječenja komorbiditetnih poremećaja gdje se može razviti ovisnost i bez zlouporabe. Osobito je interesantna pojava pojačane potražnje pregabalina u populaciji tražitelja međunarodne zaštite kao vulnerabilne skupine naših pacijenata.

Kod određenih pacijenata uočava se razvoj tolerancije na euforični efekt i simptomi kod naglog prekida u vidu nesanice, agitacije, nemira, znojenja i GI simptoma. Nuspojave pregabalina su različite i rastu sa porastom doze a najčešće videne u praksi su nestabilnost, zamućen vid, razgovorljivost, povećan osjećaj energije, periferni edemi i konstipacija, dok u većim dozama intenzivna euforija.

Zaključak: Važno je ukazati na potrebu racionalne primjene pregabalina u smislu primjena prema indikacijama u općoj populaciji, uz oprez kod primjene u populaciji osoba s problemom ovisnosti, ograničenja dostupnosti, jasno definirane preporuke i smjernice te edukacija na svim razinama.

NUSPOJAVA PSIHOFARMAKA I KVALITETA ŽIVOTA
SIDE-EFFECTS OF PSYCHOPHARMACS QUALITY OF LIFE

**MEĐUOVISNOST NUSPOJAVA S KOMORBIDITETIMA U
SENESCENCIJI / INTERDEPENDENCE OF SIDE EFFECTS WITH
COMORBIDITIES IN SENESCENCE**

Alen Greš¹, Ljubomir Radovančević², Neda Esapović-Greš¹

¹*Klinika za psihijatriju KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska*

²*Hrvatska udružba za promicanje prava pacijenata, Zagreb, Hrvatska*

alengres@gmail.com

Ključne riječi: nuspojave, komorbiditet, senescencija, prevencija

Sinergizam i antagonizam u djelovanju pojedinih lijekova igra ulogu u odnosu na nuspojave koje se mogu povećati s lijekovima. Nuspojave lijekova kao i pojavljivanje više vrsta patoloških entiteta u istog bolesnika – neželjeni su fenomeni u terapiji, općenito u medicini. Usporedo s porastom kronološke (kalendarske) i biološko-mentalne dobi u pojedinaca, raste i obolijevanje od više bolesti i poremećaja istovremeno s obzirom na involutivne procese, pogotovo u već od ranije godinama izloženog toksinima i povredama oštećenog organizma. Pošto se zbog više bolesti koristi i više lijekova s tim ide i pojavnost nuspojava koje mnogi od lijekova neminovno nose sa sobom. Kako izbjegavanje novih bolesti, kao ni onih od kojih su već oboljeli od prije nije moguće, tako ni prateće nuspojave. Isto je tako nemoguće u mnogim slučajevima birati lijekove s manje ili bez nuspojava. Tako se ostarijeli čovjek automatski izlaže dvostrukim rizicima. Svakako da je prevencija prije pojave bolesti neophodan zadatak svakog pojedinca. Oštećeni organizam dugogodišnjim intoksičnim agensima (alkohol, nikotin, droge – psihostimulativna sredstva), a na to i neumitnim senescencijskim procesima, podliježe češće komorbiditetima, jer mnoge bolesti dolaze uzajamno, pospješujući pojavu jedne uz drugu, ili jedne poslije druge.

U ovom radu autori podvrgavaju deskripciji, disputu, operalizaciji koncepte u kontekstu tretmana nuspojava generalno u vezi sa specifičnostima ovog fenomena u području gerijatrije.

NUSPOJAVE ANTIPIHOTIKA / SIDE-EFFECTS OF ANTYPYCHOTICS

**DOBITAK NA TJELESNOJ TEŽINI KOD TERAPIJE
OLANZAPINOM - PRIKAZ SLUČAJA / WEIGHT GAIN ON
OLANZAPINE THERAPY - CASE REPORT**

Ivana Grujčić¹, Ivana Pavličević Tomas¹, Dunja Degmečić^{1,2},
Oliver Koić^{1,2}, Nada Blagojević Damašek¹

¹KBC Osijek, Osijek, Hrvatska

²Medicinski fakultet u Osijeku, Osijek, Hrvatska

ivana.grujcic8@gmail.com

Ključne riječi: antipsihotici, nuspojave, tjelesna težina, suradljivost, terapijski savez

Poznato je kako je jedna od najčešćih nuspojava lijeka olanzapina dobitak na tjelesnoj težini. Ovaj slučaj prikazuje pacijenta kod kojeg je dijagnosticirana teška depresivna epizoda. U terapiji mu je nakon nekoliko mjeseci liječenja antidepresivima bez značajnijeg terapijskog pomaka postupno uveden olanzapin u dozi od 10 mg. Pacijent je u razdoblju od oko šest tjedana dobio preko dvadeset kilograma na tjelesnoj težini. S obzirom na to da se pacijent uz terapiju osjećao bolje na njegov je zahtjev olanzapin još nekoliko mjeseci ostao u terapiji. Po isključenju olanzapina pacijent je izgubio pet kilograma na tjelesnoj težini.

Cilj ovog prikaza slučaja nije bio samo prikazati jednu od najčešćih nuspojava lijeka, nego i spremnost pacijenta prihvatići štetne nuspojave psihofarmaka zbog poboljšanja psihičkog stanja, odnosno ukazati na važnost terapijskog saveza i odnosa liječnik-pacijent.

PRIKAZI SLUČAJEVA NUSPOJAVA PSIHOFARMAKA IZ KLINIČKE PRAKSE
CASE REPORTS OF SIDE-EFFECTS OF PSYCHOPHARMACICS FROM CLINICAL PRACTICE

**RETENCIJA URINA POVEZANA S MALIM DOZAMA
KVETIAPINA I NATRIJEVOG-VALPROATA KOD OSOBE STARIE
ŽIVOTNE DOBI / URINARY RETENTION ASSOCIATED WITH LOW
DOSES OF QUETIAPINE IN THE ELDERLY**

Dubravka Kalinić^{1,2}, Antonela Bazina Martinović³, Suzana Uzun^{1,4},
Oliver Kozumplik^{1,4}, Miloš Lalovac⁵, Tajana Filipek Kanižaj^{2,5}, Ninoslav Mimica^{1,2}

¹Klinika za psihijatriju Vrapče, Zavod za biologiju psihijatrije i psihogerijatrije,
Zagreb Hrvatska

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

³KBC Zagreb, Klinika za neurologiju, Zagreb Hrvatska

⁴Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, Osijek, Hrvatska

⁵KB Merkur, Klinika za unutarnje bolesti, Zagreb, Hrvatska

dubravka.kalinic@gmail.com

Ključne riječi: kvetiapin, Na-valproat, retencija urina, starije osobe

Kvetiapin spada u skupinu antipsihotika treće generacije, a njegov mehanizam djelovanja obuhvaća široki neurotransmitorski spektar. U usporedbi s drugim antipsihoticima rjeđe uzrokuje ekstrapiramidne nuspojave (EPS) što je od posebne važnosti prilikom primjene kod starije populacije.

Usprkos povoljnog sigurnosnom profilu vezanim uz EPS, kvetiapin povećava rizik od ortostatske hipotenzije te rizik od pada. Nadalje njegov antikolinergički učinak može izazvati zadržavanje mokraće i konstipaciju.

Retencija urina povezuje se s perifernim antikolinergičnim učinkom (posebno je čest pri primjeni klorpromazina, cuklopentiksola, mezoridazona i tioridazona). Prema našem saznanju do sada nije opisana retencija urina pri primjeni malih doza kvetiaprina tijekom u prvim danima liječenja.

Muškarac u dobi od 83 godine zaprimljen je na Zavod za biologiju psihijatriju i psihogerijatriju putem Hitnog psihijatrijskog prijema, prezentirajući se kliničkom slikom agitiranosti u sklopu dementnog procesa. Bolesnik nije do sada psihijatrijski liječen. Heteroanamnestički se dobiju podaci kako bolesnik unatrag nekoliko godina postao zaboravljen, smanjenog je interesa za zbivanja i ljude oko sebe, bezvoljan, sumnjičav, a unatrag nekoliko mjeseci pojačano razdražljiv, impulzivan s elementima heteroagresivnosti prema ukućanima. Psihotičnost nije bilo moguće u potpunosti isključiti. Bilježi se hod sitnim koracima uz blagi tremor ruku. Pri

prijemu naprave se rutinske laboratorijske pretrage te se nađu povišene vrijednosti ureje i anemija. Nakon dolaska na Odjel ordinira se kvetiapin u dozi od 12.5 mg/dnevno, oksazepam u dozi u 20 mg dnevno, podijeljeno u dvije doze. Treći dan od primjene kvetiapiina javlja se hipotenzija i nestabilnost prilikom hoda (što se poveže s primjenom kvetiapiina) te se ukine kvetiapin, a uvede Natrijev-valproat u večernjoj dozi od 150 mg. Dva dana nakon ukidanja kvetiapiina, te drugi dan nakon primjene Na-valoproata, primijeti se retencija urina koja je zahtjevala kateterizaciju.

Usprkos primjeni malih doza i sporoj titraciji psihofarmaka, a poglavito pri primjeni antipsihotika kod starijih osoba potreban je dodatni oprez. Preporuča se pažljivo praćenje općeg stanja te imati na umu i nuspojave koje se inače rijetko javljaju kod ostale populacije.

Iako psihotični simptomi te agresivnost imaju višestruko nepovoljni učinak za opće psihofizičko stanje bolesnika, potrebno je uravnotežiti odnos koristi i rizika prilikom korištenja antipsihotika kod starijih osoba koje su posebno osjetljive za razvoj nuspojava.

NUSPOJAVE ANTIPIHOTIKA / SIDE-EFFECTS OF ANTIPSYCHOTICS

PRVI STUPANJ HITNOSTI – MALIGNI NEUROLEPTIČNI SINDROM / FIRST DEGREE OF URGENCY - MALIGNANT NEUROLEPTIC SYNDROME

Adela Klemenčić, Darko Perušić, Jasmina Bektić Hodžić, Senka Repovečki

Klinika za psihijatriju Vrapče, Zagreb, Hrvatska

adela.solic@gmail.com

Ključne riječi: maligni neuroleptički sindrom, tardivna diskinezija, neuroleptici, antipsihotici, sestrinska njega

Maligni neuroleptički sindrom (MNS) je rijetko stanje (stopa incidencije 0,01% - 0,02 %) do kojeg dolazi uslijed liječenja neurolepticima, s potencijalno letalnim ishodom (stopa smrtnosti 10 – 20 %). Karakteriziran je promijenjenim stanjem svijesti, generaliziranim rigiditetom, hipertermijom i nestabilnošću vegetativnog živčanog sustava. Laboratorijski su značajne povišene serumske koncentracije kreatin kinaze i jetrenih enzima, leukocitoza i mioglobinurija. Smrt može nastupiti uslijed hiperpireksije, aspiracijske pneumonije, bubrežnog i jetrenog zatajenja, respiratornog aresta ili kardiovaskularnog šoka.

Tardivna diskinezija podrazumijeva nevoljne, atetoidne ili koreiformne pokrete u trajanju od najmanje nekoliko tjedana, prvenstveno jezika, donjeg dijela lica i čeljusti, a ponekad i faringealnih, diafragmálnih i mišića trupa radi upotrebe neuroleptika barem nekoliko mjeseci.

Ovim radu prikazat ćemo bolesnika s dijagnozom organskog sumanutog poremećaja, s vrlo vjerojatnim razvojem MNS-a tijekom liječenja.

Šezdesetdevetogodišnji bolesnik, umirovljeni dočasnik hrvatske vojske, posljednje je 24 godine u psihijatrijskom tretmanu. Uz dotadašnju psihofarmakoterapiju (risperidon, natrijev valproat) u travnju 2019. godine razvija EPS u vidu rigiditeta udova, akatizije i oralnih diskinezija, s posljedičnom dvostrukom korekcijom terapije (najprije kvetiapin i biperiden, a potom diazepam i biperiden), no ubrzo je bolesnik hospitaliziran pod kliničkom slikom tardivne diskinezije. Po uvođenju klozapina a 25 mg (0,1,1) nakon dva dana postaje somnolentan i dispnoičan s inspiratornim hropcima difuzno obostrano, uz hipoksiju, tahikardiju, hipertenziju i febrilitet. Upućen je u nadležnu somatsku ustanovu pod postavljenom sumnjom na pneumoniju.

Kroz narednih 1,5 mjeseci kontaktirana je služba intenzivne skrbi te se doznaće o sepsi nejasnog porijekla, cerebralnoj komi, multiorganskom zatajenju i komplikacijama u vidu duboke venske tromboze i dekubitalnog ulkusa sakralne regije. Po stabilizaciji stanja bolesnik je vraćen u našu Kliniku radi dovršetka liječenja, uz preporuku daljnog smještaja u stacionarnu ustanovu kroničnog tipa.

Sva daljnja skrb oko bolesnika bazirana je na sestrinskoj njezi usmjerenoj na praćenje stanja bolesnikove svijesti, kontrolu vitalnih funkcija, uzimanja hrane i tekućine, održavanja higijene te prevenciju komplikacija dugotrajnog ležanja, pada i ozljedivanja.

Prikazom ovog slučaja namjeravali smo postaviti glavno pitanje – da li se ovdje radilo o pravom MNS-u i čime je bio uvjetovan (klozapin)?

NUSPOJAVE ANTIPIHOTIKA / SIDE-EFFECTS OF ANTIPSYCHOTICS

**JAVLJANJE VENSKE TROMBOEMBOLIJE TIJEKOM
TERAPIJE ANTIPIHOTICIMA – PODACI IZ LITERATURE /
OCCURRENCE OF VENOUS THROMBOEMBOLISM DURING
ANTIPSYCHOTIC THERAPY - LITERATURE DATA**

Oliver Kozumplik^{1,2}, Suzana Uzun^{1,2}, Ivan Požgain², Ninoslav Mimica^{1,3}

¹Klinika za psihijatriju Vrapče, Zagreb, Hrvatska

²Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek, Osijek, Hrvatska

³Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

okozumplik@hotmail.com

Ključne riječi: antipsihotici, doza, rizik, terapija, tromboembolija,

Prostor za unos sažetka: Od pojave klorpromazina tretman s antipsihoticima povezivan je s venskom tromboembolijom (VTE) u brojnim izvješćima. Istraživanja o povezanosti pojedinih antipsihotika s pojavom VTE, međutim, pokazuju različite rezultate. Analiza rezultata iz 12 istraživanja (objavljenih nakon 2000. godine), pokazala je da je u većini istraživanja uočen povišeni rizik od VTE za antipsihotike, s najvećim rizikom za klozapin, olanzapin i niskopotentne antipsihotike prve generacije te se činilo da je ovaj rizik u korelaciji s dozom. U članku u kojem su sažeti postojeći dokazi o riziku od VTE kod tretmana antipsihoticima navedeno je kako sve veći broj istraživanja ukazuje na povišeni rizik od VTE kod tretmana antipsihoticima, no navodi se i da podaci ne mogu zaključno potvrditi razlike u učestalosti javljanja VTE između antipsihotika prve i druge generacije ili između pojedinih lijekova, niti mogu identificirati koji antipsihotik ima najniži rizik za javljanje VTE.

Rezultati istraživanja koje je uključivalo 264 422 bolnička pacijenata na tretmanu antipsihoticima koji su bili praćeni od 1993. do 2011. godine u 99 psihijatrijskih bolnica ukazali su da kliničari trebaju uzeti u obzir izloženost antipsihoticima kao potencijalni rizični čimbenik za VTE u pacijenata starijih od 65 godina.

Pretraživanjem literature nađeno je da rizični čimbenici za javljanje tromboembolije povezano s antipsihoticima uključuju nedavno započetu terapiju antipsihoticima (unutar proteklih 3-12 mjeseci), više doze lijeka, konkomitantnu višestruku antipsihotičnu terapiju, intravensku ili intramuskularnu primjenu lijeka te uporabu antipsihotika druge generacije, osobito klozapina.

Zaključak: Istraživanja ukazuju na povezanost terapije antipsihoticima i javljanja VTE. Potrebna su daljnja istraživanja u cilju utvrđivanja potencijala pojedinih antipsihotika za izazivanje VTE.

LITERATURA:

1. Jönsson AK, Spigset O, Hägg S. Venous thromboembolism in recipients of antipsychotics: incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs* 2012;26(8):649-62. doi: 10.2165/11633920-00000000-0000.
2. Jönsson AK, Schill J, Olsson H, Spigset O, Hägg S. Venous Thromboembolism During Treatment with Antipsychotics: A Review of Current Evidence. *CNS Drugs* 2018;32(1):47-64. doi: 10.1007/s40263-018-0495-7.
3. Letmaier M, Grohmann R, Kren C, Toto S, Bleich S, Engel R, Gary T, Papageorgiou K, Konstantinidis A, Holl AK, Painold A, Kasper S. Venous thromboembolism during treatment with antipsychotics: Results of a drug surveillance programme. *World J Biol Psychiatry* 2018;19(3):175-186. doi: 10.1080/15622975.2017.1285048.
4. Shulman M, Jennifer Njoku I, Manu P. Thrombotic complications of treatment with antipsychotic drugs. *Minerva Med* 2013;104(2):175-84.

NUSPOJAVE ANTIPSIHOTIKA / SIDE-EFFECTS OF ANTI-PSYCHOTICS

MOGUĆNOSTI PREVENCIJE I TRETMANA PRETILOSTI U OSOBA S PSIHIJATRIJSKIM POREMEĆAJIMA: PREGLED LITERATURE
OBESITY PREVENTION AND TREATMENT OPTIONS IN PEOPLE WITH PSYCHIATRIC DISORDERS - A LITERATURE REVIEW

Oliver Kozumplik^{1,2}, Suzana Uzun^{1,2}, Ivan Požgain²,
Dubravka Kalenić^{1,3}, Ninoslav Mimica^{1,3}

¹Klinika za psihijatriju Vrapče, Zagreb, Hrvatska

²Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek, Osijek, Hrvatska

³Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

okozumplik@hotmail.com

Ključne riječi: antipsihotici, liječenje, nuspojave, pretilost, shizofrenija

Cilj: Opisati problematiku javljanja pretilosti u osoba s psihijatrijskim poremećajima, prvenstveno shizofreniji i bipolarnom afektivnom poremećaju, ulogu lijekova u nastanku pretilosti te mogućnosti prevencije i tretmana pretilosti u ovih pacijenata.

Metode: Podaci su prikupljeni pretraživanjem PubMed baze podataka.

Pregled literature: Neki od najučinkovitijih lijekova za liječenje psihijatrijskih poremećaja povezani su s najvećim porastom tjelesne težine. Lijekovi prvog izbora za pacijente s psihijatrijskim poremećajem i pretilošću trebali bi biti učinkoviti u liječenju psihijatrijskog poremećaja, sigurni, dobre podnošljivosti i, ako je moguće, neutralni u pogledu učinaka na tjelesnu težinu ili povezani s gubitkom na tjelesnoj težini. Tijekom tretmana pacijenata s mentalnom bolešću potrebno je procjenjivati pacijentov metabolički i kardiovaskularni rizik, pratiti indeks tjelesne težine, opseg struka, vrijednosti glukoze natašte i vrijednosti lipida redovito, procjenjivati metabolički rizik povezan s uporabom psihofarmaka te izabirati manje „metabolički ugrožavajući“ lijek. Promoviranje izbora zdravih stilova života među osobama s teškom mentalnom bolešću bitno je ne samo kao dio njihovog oporavka, već kao integralni dio u prevenciji metaboličkih promjena i povećanja tjelesne težine povezanih s njihovom bolešću i nuspojavama lijekova.

Zaključak: Podaci iz literature ukazuju na pojavu povećanja tjelesne težine kod pacijenata s teškim psihijatrijskim poremećajima, djelomično vezano i uz terapiju psihofarmacima, te ukazuju na moguće pristupe u rješavanju ovog problema. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se pronašla dodatna učinkovita rješenja u pogledu prevencije i zbrinjavanja povećanja tjelesne težine kod bolesnika s psihijatrijskim poremećajima.

LITERATURA:

- | | |
|---|--|
| 1. McElroy SL. Obesity in patients with severe mental illness: overview and management. J Clin Psychiatry 2009;70(Suppl 3):12-21. doi: 10.4088/JCP.7075su1c.03. | 2. Gibson M, Carek PJ, Sullivan B. Treatment of co-morbid mental illness in primary care: how to minimize weight gain, diabetes, and metabolic syndrome. Int J Psychiatry Med 2011;41(2):127-42. |
|---|--|

NUSPOJAVE ANTIPIHOTIKA / SIDE-EFFECTS OF ANTIPSYCHOTICS

TARDIVNA DISKINEZIJA U OSOBA STARIJE ŽIVOTNE DOBI
TARDIVE DYSKINESIA IN THE ELDERLY

Aida Križaj Grden, Ninoslav Mimica

Klinika za psihijatriju Vrapče, Zagreb, Hrvatska

aidakrizaj@hotmail.com

Ključne riječi: tardivna diskinezija, nuspojava, antipsihotici, klozapin, starija dob

Tardivna diskinezija je česta i potencijalno ireverzibilna neurološka nuspojava antipsihotika osobito onih prve generacija, koju karakteriziraju ponavljajući nevoljni pokreti mišića lica i udova. Patofiziološki mehanizmi nastanka nisu razjašnjeni, faktori rizika uključuju stariju životnu dob i ženski spol, incidenciju povećavaju duljina trajanja bolesti i kumulativna doza antipsihotika.

Pacijentica u dobi od 65 godina dolazi na prvo bolničko psihijatrijsko liječenje nakon višemjesečnog ambulantnog tretmana. Promjene psihičkog stanja uočene su unazad godinu dana u vidu napetosti, nemira, zaboravnosti, povremene smetenosti, straha, tjeskobe, diskontinuiteta sna s promjenama raspoloženja te opće disfunkcionalnosti. Ambulantnim liječenjem postiže se tek djelomično povlačenja simptoma.

U psihičkom statusu kod hospitalizacije dominira očuvana svijest, uredna orijentacija u svim smjerovima osim djelomično vremenski, kontakt se uspostavlja, prisutan je psihomotorni nemir, agitacija, raspoloženje je disforično, misaoni tijek na trenutke inkohherentan, uz verbalizaciju persekutornih ideja i paranoidan stav prema okolini, bez obmana osjetila, auto i heteroagresivnosti. Kognitivno-mnestičke funkcije su organski deteriorirani.

Tijekom višemjesečnog ambulantnog tretmana od terapije je redovito uzimala sulpirid u dnevnoj dozi od 200 mg, duloksetin 30 mg i lorazepam 6 mg dnevno. Po dolasku na odjel uvodi se haloperidol 5 mg dnevno (u dvije podijeljene doze i. m.) koji se nakon pet dana zbog razvoja retencije urina smanjuje na 2.5 mg te ukida, u terapiju se zatim uvodi kvetiapin u početnoj dozi od 12.5 mg te diazepam 5 mg navečer. Kroz dva tjedna se doza kvetiapina titrira do 100 mg dnevno uslijed čega razvija orobukalne diskinezije uz tek neznatno poboljšanje psihičkog stanja. Kvetiapin je ukinut te je uveden klozapin u dnevnoj dozi od 25 mg, diskinezije su i dalje prisutne ali smanjene učestalosti i intenziteta uz poboljšanje psihičkog stanja.

Obzirom na relativno kratak tijek liječenja antipsihoticima i niske primijenjene doze, smatramo neuobičajenom pojavi tardivne diskinezije i mišljenja smo da je jedan od čimbenika razvoja ove nuspojave bila dob pacijentice.

OSTALE TEME / OTHER TOPICS

**PSIHIJATRIJSKE NUSPOJAVE TAKROLIMUSA NAKON
TRANSPLANTACIJE JETRE – PRIKAZ SLUČAJA**
**PSYCHIATRIC SIDE EFFECTS OF TACROLIMUS AFTER LIVER
TRANSPLANTATION - CASE REPORT**

Miloš Lalovac¹, Tajana Filipek Kanižaj^{1,2}, Delfa Radić Krišto^{1,2},
Nikola Sobočan^{1,2}, Dubravka Kalinić^{2,3}

¹KB Merkur, Klinika za unutarnje bolesti, Zagreb, Hrvatska

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

³Klinika za psihijatriju Vrapče, Zavod za biologisku psihijatriju i psihogerijatriju,
Zagreb, Hrvatska

m_lalovac@net.hr

Ključne riječi: transplantacija, jetra, takrolimus, nuspojave, psihijatrijski simptomi

Transplantacija jetre je terapijska opcija liječenja kod akutnog zatajenja jetre, terminalnog stadija kronične jetrene bolesti te kod primarne maligne bolesti jetre. Najčešće indikacije za transplantacijom jetre su: alkoholna bolest, virusni hepatitisi (hepatitis B i C), autoimune bolesti (autoimuni hepatitis, primarni bilijarni kolangitis, primarni sklerozirajući kolangitis), metaboličke bolesti (Wilsonova bolest, hemokromatoza), nealkoholna masna bolest jetre te primarne neoplazme jetre kao što su hepatocelularni i kolangiocelularni karcinom i dr. Kako u svijetu tako i u Republici Hrvatskoj dolazi do promjene u broju jedan indikacije za transplantacijom jetre. U Kliničkoj bolnici Merkur tijekom 2018. godine svaka treća izvršena transplantacija jetre bila je zbog hepatocelularnog karcinoma. 5-godišnje preživljjenje bolesnika s transplantacijom jetre zbog hepatocelularnog karcinoma u KB Merkur je više od 76 %. U ovom radu prezentirat ćemo bolesnika kojem je učinjena transplantacija jetre zbog hepatocelularnog karcinoma u dekompenziranoj cirozi jetre etične geneze. Okosnicu imunosupresivnog liječenja nakon transplantacije jetre podrazumijeva trojna terapija (kortikosteroidi, kalcineurinski inhibitori te mikofenolat-mofetil). Nakon uspješno učinjene transplantacije jetre, u Jedinici intenzivnog liječenja, primijenjena je imunosupresivna terapija. Treći dan liječenja bolesnik postaje nemiran. Razina takrolimusa u serumu iznosi 8 ug/L uz početno elevirani hepatogram (aspartat aminotransferaza 699 U/L, alanin aminotransferaza 992 U/I, gama glutamiltransferaza 148 U/L, alkalna fosfataza 186 U/L). Tijekom dalnjeg liječenja bolesnik postaje smeten, dezorientiran. Peti dana postaje razdražljiv s vidnim i čujnim halucinacijama, kompromitirane vremenske

orientacije, psihomotorno otkočen, u blažoj intrapsihotičnoj tenziji, prisutan blok misli. Zbog sumnje na nuspojavu takrolimusa doza se snižava uz održavanje niskih koncentracija u serumu (0.9-5 ug/L). Nakon snižavanja doze imunosupresije utvrdi se elevirani hepatogram. Deseti dana nakon transplantacije učini se biopsija jetrenog parenhima. Patohistološki nalaz odgovara srednje teškom akutnom staničnom odbacivanju presatka (RAI 2+2+1=5/9). Zbog jasnih psihiatrijskih nuspojava takrolimus se zamjeni ciklosporinom uz zadovoljavajuću koncentraciju lijeka u serumu (80 u/L) s urednim hepatogramom i postepenim poboljšanjem psihiatrijskog stanja bolesnika. U dalnjim kontrolama bolesnik je urednog psihičkog stanja uz urednu funkciju presatka. Iako rijetke, svakako treba razmišljati i o psihiatrijskim nuspojavama kalcineurinskih inhibitora, s tim da je u ovakvim delikatnim situacijama stanje otežavajuće, jer se radi o izrazito maloj skupini lijekova bez kojih nema preživljenja niti grafta niti primatelja.

NUSPOJAVE ANTIDEPRESIVA / SIDE-EFFECTS OF ANTYDEPRESSANTS

TREMOR: NUSPOJAVA ANTIDEPRESIVNE TERAPIJE ILI DIO KLINIČKE SLIKE PSIHIČKIH POREMEĆAJA / TREMOR: A SIDE EFFECT OF ANTIDEPRESSANT THERAPY OR PART OF THE CLINICAL PICTURE OF PSYCHIATRIC DISORDERS

Dijana Lucijanić, Stipe Drmić, Lana Mužinić Marinić

Klinika za psihiatriju, KB Dubrava, Zagreb, Hrvatska

dijana.lucijanic@gmail.com

Ključne riječi: tremor, nuspojave, antidepresivi, psihogeni tremor, dijagnostika

Cilj: Lakše diferenciranje tremora uzrokovanih antidepresivima i tremora psihogenog uzroka u svakodnevnom radu na psihiatriji.

Metode: Pregled literature: on-line baze Cochrane, UpToDate, PubMED, udžbenik Nuspojave psihofarmaka. Prikazat ćemo bolesnicu s tremorom koju smo diferencijalno dijagnostički pratili na odjelu i terapijski pristup za koji smo se odlučili.

Rezultati: Podaci iz literature pokazuju da se ekstrapiramidni simptomi mogu pojaviti kod liječenja različitim antidepresivima, da nisu vezani uz dozu, a mogu se javiti bilo kad u tijeku liječenja. Patofiziološki uzrok mogao bi biti u povećanju ekscitabilnosti neuronskih membrana. Razlikovanje lijekovima uzrokovanih tremora zahtjeva detaljnju anamnezu i fizikalni pregled. Nekoliko faktora vodi

kliničare pri dijagnostici: isključenje drugih uzroka (npr. hipertireoza, hipoglikemija); vremenska povezanost s početkom uzimanja lijeka; dozaža lijeka; izostanak progresije tremora. Tremor uzrokovani lijekovima simetričan je za većinu lijekova, ali ako se radi o jatrogenom parkinsonizmu bolesnici mogu razviti unilateralni tremor u mirovanju. Procjenjuje se da 20 % bolesnika koji započinju terapiju sa selektivnim inhibitorima ponovnog unosa serotonina razvija tremor. Raspoloženje i anksioznost također mogu utjecati na manifestiranje tremora uzrokovanih lijekovima. Tremor se uobičajeno rano pojavljuje u blagim i umjerenim slučajevima serotonininskog sindroma i jače je izražen u nogama. Poznati su Hunterovi kriteriji za serotonininsku toksičnost i Sternbachovi kriteriji za dijagnozu serotonininskog sindroma. Sindrom ustezanja nakon redukcije antidepresiva obuhvaća drhtavicu, iritabilnost, anksioznost i parestezije. Ovaj sindrom najčešći je prilikom ukidanja SIPPSS s kraćim poluživotom (npr. fluvoksamin, paroksetin).

Klinička obilježja koja ukazuju na psihogeni tremor su: nagli početak, stacionaran tijek, spontana remisija, tremor nesvrstan u druge dijagnostičke kategorije, klinička nedosljednost, promjena karakteristika drhtanja, izostanak odgovora na antitremorske lijekove, povećanje s pažnjom, a smanjenje uz distraktibilnost, reagiranje na placebo, odsutnost drugih neuroloških znakova, višestruke somatizacije, višestruka nedijagnosticirana stanja, spontane remisije ili izlječenja simptoma, izostanak dokaza o bolesti laboratorijskim ili radiološkim istraživanjima, prisutnost sekundarne dobiti, prisutnost neke psihijatrijske bolesti i poznati funkcionalni poremećaji u prošlosti.

Zaključak: Tremor uzrokovani lijekovima važan je klinički problem. Važno je ne previdjeti preegzistirajući tremor prije početka terapije. Srećom, u mnogim slučajevima jatrogeni tremor smanjuje se ukidanjem lijeka. Navedene spoznaje o karakteristikama tremora moguće bi pomoći kod diferencijalne dijagnostike ovog stanja u svakodnevnom kliničkom radu.

NUSPOJAVE ANTIDEMENTIVA / SIDE-EFFECTS OF ANTYDEMENTIA DRUGS

**UČESTALE KRIZE SVIJESTI U OSOBE S DEMENCIJOM
TIJEKOM TERAPIJE MEMANTINOM / FREQUENT CRISES
OF CONSCIOUSNESS IN PEOPLE WITH DEMENTIA DURING
MEMANTINE THERAPY**

Ana Papić¹, Tamara Červenjak², Ninoslav Mimica¹

¹Klinika za psihijatriju Vrapče, Zagreb, Hrvatska

²OB Vinkovci, Vinkovci, Hrvatska

apapic247@gmail.com

Ključne riječi: antidementiv, memantin, krize svijesti, neurologija

Memantin hidroklorid antagonist je NMDA receptora indiciran u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje bolesnika s umjereno teškom do teškom Alzheimerovom bolesti. Najčešće prijavljene nuspojave središnjeg živčanog sustava tijekom terapije memantinom su depresija, nesanica, povišena ili snižena motorna aktivnost, akatizija i agitacija. Iako je sigurnost primjene memantina potvrđena brojnim studijama, većina tih studija nije uključivala dugotrajno praćenje bolesnika.

Za sada su još anegdotalni dokazi da memantin uzrokuje krize svijesti, te to još uvijek nije toliko „poznata“ nuspojava, koju kliničari često ne uzimaju u obzir u diferencijalnoj dijagnostici.

Opisujemo slučaj pacijenta koji je ranije neurološki pregledavan, a unazad godinu dana je u psihijatrijskom tretmanu, potvrđena je demencija te se započinje terapija antidementivima. U kombinaciji s antipsihoticima kod pacijenta je postignuto zadovoljavajuće stanje psihičkih funkcija. Unazad nekoliko mjeseci javljaju se povremeno krize svijesti koje postaju učestalije, a desetak dana pred hospitalizaciju na Odjelu neurologije pojavljuju se gotovo svakodnevno. Kod pacijenta je MR mozga potvrdio raznovrsne lezije mozga, među kojima i novonastale vaskularne lezije desnostrano parijetalno. EEG je bio u granicama normale. Uveden je levetiracetam kao lijek izbora za ovakve pacijente. Međutim, ono što nije ušlo u diferencijalno-dijagnostičko razmišljanje jest da bi upravo memantin mogao agravirati, ako ne i uzrokovati takvo povećanje učestalosti pojavljivanja kriza svijesti. Pacijentu je napisljetu s psihijatrijske strane ukinut lijek te je dva mjeseca bez kriza svijesti. Ovakvi primjeri psihijatre trebaju poticati na nekoliko stvari: prvo, na važnost uže suradnje s vrlo bliskom strukom neurologije, s kojom na području kognitivnih poremećaja ima izrazito mnogo preklapanja, a često međusobno nerazumijevanje

može dovesti do neprepoznavanja za pacijenta bitnih dijagnostičkih parametara; potom, na detaljnije istraživanje lijekova, dugotrajnije praćenje pacijenata na određenom lijeku, a posebno onih nuspojava koje mogu biti životno opasne.

NUSPOJAVE ANTIPIHOTIKA / SIDE-EFFECTS OF ANTIPSYCHOTICS

POJAVA PERIFERNIH EDEMA KOD POVEĆANJA DOZE ARIPIPRAZOLA – PRIKAZ SLUČAJA / OCCURRENCE OF PERIPHERAL ODEMA WITH INCREASING ARIPIPRAZOLE DOSE - CASE REPORT

Ivana Pavličević Tomas¹, Ivana Grujičić¹, Oliver Koić^{1,2},
Nada Blagojević-Damašek¹, Dunja Degmečić^{1,2}

¹KBC Osijek, Osijek, Hrvatska

²Medicinski fakultet u Osijeku, Osijek, Hrvatska

pavlicevic1987@gmail.com

Ključne riječi: antipsihotik, aripiprazol, agonist, nuspojave, edemi

Aripiprazol spada u grupu atipičnih antipsihotika novije generacije. Ima parcijalno agonističko djelovanje na dopaminske D2 i D3, te serotoninske 5-HT1A receptore, te antagonističko djelovanje na 5-HT2A receptore. Ujedno, posjeduje i određeni afinitet za dopaminske D4, serotoninske 5-HT2C, 5-HT7, α1 adrenergičke, histaminske H1 receptore kao i za serotoninski transporter. Aripiprazol ima odobrenje američke FDA i drugih regulatornih agencija za lijekove, pa tako i našeg HALMED-a za liječenje shizofrenije i bipolarnog afektivnog poremećaja, manične faze, kao i dodatne adjuvantne terapije depresivnog poremećaja, terapije agitacije kod poremećaja iz spektra autizma te agitiranih stanja u sklopu shizofrenije ili BAP-a. Ovim radom prikazat ćemo slučaj iz naše kliničke prakse. Tijekom liječenja kod pacijentice sa shizoafektivnim poremećajem pojavili su se periferni edemi potkoljenica nakon povećanja doze aripiprazola. U anamnezi pacijentice nema podataka o kardijalnim bolestima te do sada nije imala edematozne promjene. Aripiprazol u terapiji ima unazad više godina, bila je na stabiliziranoj dozi od 20 mg dnevno. Na zadnje hospitalno liječenje primljena je u kolovozu ove godine nakon pogoršanja psihičkog stanja u sklopu shizoafektivnog poremećaja, ovog puta dominirala je depresivna faza. Po prijemu korigirana joj je doza aripiprazola na 30 mg dnevno, nakon nekoliko dana doza je spuštena na 20 mg dnevno. Kod

pacijentice se ubrzo zamjećuje pojava perifernih edema na obje potkoljenice uz subjektivno bolove mišića u obje potkoljenice. Kliničkim pregledom isključeni su akutni tromboembolijski incidenti, laboratorijska analiza krvi nije ukazivala na odstupanja. Po smanjenju doze aripiprazola na 10 mg dnevno već dan poslije dolazi do smanjenja obujma edematoznih promjena. Dva dana poslije edemi su u potpunosti regredirali s poboljšanjem kliničke slike.

Poznato je da tipični i atipični antipsihotici mogu uzrokovati nuspojave povezane s kardiovaskularnim sustavom, no ograničena su saznanja vezana uz aripiprazol. Potrebno je više kliničkih prikaza kako bi se utvrdila poveznica između doza i pojave određenih nuspojava pri primjeni aripiprazola.

OSTALE TEME / OTHER TOPICS

NESURADLJIVOST U UZIMANJU PSIHOFARMAKA U BOLESNIKA S PARANOIDNOM SHIZOFRENIJOM MOŽE DOVESTI DO TJELESNE UGROŽENOSTI – PRIKAZ SLUČAJA NON-COOPERATION IN TAKING PSYCHOPHARMACEUTICALS IN PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA CAN LEAD TO PHYSICAL ENDANGERMENT - CASE REPORT

Đorđe Pojatić^{1,5}, Tatjana Bačun^{1,3}, Davorin Pezerović^{4,5}, Dunja Degmečić^{1,2}

¹Medicinski Fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, Osijek, Hrvatska

²Klinika za psihijatriju, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek, Hrvatska

³Zavod za endokrinologiju, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek, Hrvatska

⁴Fakultet za dentalnu medicinu izdravstvo Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, Osijek, Hrvatska

⁵Opća županijska bolnica Vinkovci, Vinkovci, Hrvatska

*djolepojatic@gmail.com tbacun@gmail.com davorin.pezerovic@icloud.hr
ddegmecic@gmail.com*

Ključne riječi: paranoidna shizofrenija, dijabetes, hiperosmolalno stanje, štićenik, nazogastrična sonda

Cilj: Prikazati bolesnika, dijabetičara tipa II, s paranoidnom shizofrenijom i ICV-om u anamnezi koji uslijed paranoidnih obmana osjetila odbija uzimanje hrane i razvija neketotičko hiperosmolalno stanje (HONS).

Metode: Hetero-anamnestički podaci prikupljeni su komunikacijom s osobljem ustanove za brigu o psihijatrijskim bolesnicima. Medicinska dokumentacija

prikupljena je uvidom u zdravstveni karton bolesnika, a korištena je i medicinska dokumentacija pribavljena tijekom liječenja bolesnika.

Rezultati: Bolesnik N.N. u dobi od 73 godine koji boluje od paranoidne shizofrenije smješten je u ustanovi za skrb o psihički oboljelim osobama. Bolesnik je primljen je na Odjel za intenzivno liječenje internističkih bolesnika KBC Osijek pod dijagnozom HONS-a nastalog kao posljedica dehidracije. Hetero-anamnestički od njegovateljice ustanove se doznaje da bolesnik unatrag dva tjedna odbija hranu i piće pod uplivom paranoidnih sumanutosti da ga osoblje ustanove želi otrovati. Bolesnikovo odbijanje psiho-farmakoterapije i drugih lijekova pogoršava njegovo stanje pa on potpuno odbija hranu i postaje potpuno nekontaktibilan i nepokretan. Pri prijemu u intenzivnu jedinicu se u laboratorijskim nalazima registriraju visoke razine Gup-a (43.9 mmol/L), Na (159 mmol/L), ureje (35.2 mmol/L), K (4.2 mmol/L) uz osmolalnost od 401.3 mOsm/L te se zaključuje da su dehidracija, prerenalna azotemija i hiperglikemija dovele do HONS-a. Pristupi se liječenju parenteralnom primjenom hipotoničke (0.45 %) NaCl, brzodjelujućih inzulina i kalija, što za posljedicu ima normalizaciju razina Gup-a. Bolesnik je potom liječen primjenom 5 % glukoze,brzodjelujućih inzulina i kalija. U poboljšanom stanju bolesnik se smješta u Zavod za endokrinologiju KBC Osijek gdje je nastavljeno liječenje parenteralnom primjenom glukoze, kalija, intenziviranom inzulinskom terapijom te nadohranom preko nazogastrične sonde. Navedeno dovodi do normalizacije razina elektrolita (Na 142 mmol/L, K 4.0 mmol/L),ureje (4.7 mmol/L), Gup-a (7mmol/L) i osmolalnosti (299.7mOsm/L). Bolesnik postaje kontaktibilan, značajno je boljeg općeg stanja i vitalnih parametara. Po normalizaciji stanja korigirana je psihijatrijska terapija.

Zaključak: Razvoj HONS-a dogodio se kod starijeg dijabetičara uslijed dehidracije, paranoidnih sumanutosti i prekida uzimanja lijekova pa zaključujemo da je uslijed prekida uzimanja psiho-farmakoterapije bolesnik bio vitalno ugrožen. Uspješnost nastavka liječenja ovakvih bolesnika u prilagođenim ustanovama ovisi o educiranosti osoblja za primjenu inzulinske terapije, adekvatnog hranjenja preko nazogastrične sonde i prepoznavanju specifičnih potreba bolesnika. Navedeno bi trebalo i spriječiti ponovni razvoj ovakvog stanja.

OSTALE TEME / OTHER TOPICS

**USE OF LONG-ACTING INJECTABLE ANTIPSYCHOTICS (DEPOT)
IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA
– NURSE INTERVENTION / PRIMJENA DUGODJELUJUĆIH
ANTIPSIHOTIKA (DEPOA) U LIJEĆENJU BOLESNIKA SA
SHIZOFRENIJOM - INTERVENCIJA MEDICINSKE SESTRE**

Senka Repovečki^{1,2}, Jasminka Bektić Hodžić¹

¹University Psychiatric Hospital Vrapče, Zagreb, Croatia

²University of Applied Health Sciences Zagreb, Croatia

srepovecki@gmail.com

Key words: long-acting injectable antipsychotics (depot), schizophrenia, nursing interventions, drug administration

Psychopharmacological therapy is considered to be unavoidable in the treatment of patients with schizophrenia and other disorders with psychosis. Non-compliance in taking medication is known to be associated with an increased risk of disease recurrence, hospitalization and suicidal attempts. The consequences of non-compliance lead to negative social and economic consequences for the patient, family members, mental health services and society as a whole. It is estimated that at least 40 – 60 % of patients do not accept or do not take therapy as prescribed. Long-acting injectable antipsychotics (depot) have been developed to increase the adherence and recovery of schizophrenia patients. However, the use of long-acting antipsychotics (depot) in patients can cause discomfort because of ignorance about the drug, fear of the needle, or patient's awareness of a "serious illness" because they regularly come to the drug application. The use of long-acting injectable antipsychotics (depot) which causing the post-injection syndrome has influenced the development of a new treatment concept in Croatia, the concept of intermittent treatment, a form of treatment between hospital cure and out of hospital cure. The administration of the drug itself is a dependent intervention, prescribed by a physician and independently administered by a nurse. Due to the fact that the nurse, compared to other team members, spends the most time with the patient, it is important that she maintain a therapeutic relationship with the patient. The therapeutic relationship has proven to be the best predictor of compliance, followed by insight and beliefs about the disease and treatment, and only then factors such as the side effect of the drug. Many patients are unaware of their illness and treatment, for example, many do not know why they are

taking medication. A patient who understands why to take the drug will be more cooperative. Sometimes, and not so infrequently, the patient is not able to express even the basic needs due to delusional ideas, much less to notice the side effects of psychopharmaceuticals, which patients can report to the nurse as a side effect of the drug. The nurse who administers the prescribed therapy must be familiar with the principles of psychopharmacotherapy, what should be observed and controlled in patients, respectively, the nurse should respond in a timely manner to the side effects and their complications and accurately communicate the information to other team members. In talking with the patient, the nurse gives the patient basic instructions about the medication in a simple and understandable way and establishes a positive attitude of the patient towards taking the medication. Properly implemented nursing interventions facilitate the difficulties associated with the side effects of psychopharmaceutical and constantly monitor developments and dynamics in the field of psychopharmacology to enhance their knowledge and work.

NUSPOJAVE ANTIPSIHOTIKA / SIDE-EFFECTS OF ANTYPSYCHOTICS

TREMOR; PSIHOGENI / PSIHOTIČNI / NEURODEGENERATIVNI - PRIKAZ SLUČAJA / TREMOR: PSYCHOGENIC / PSYCHOTIC / NEURODEGENERATIVE / - CASE REPORT

Andrijana Šantić¹, Maja Jurišić², Anamarija Petek Erić^{1,3},
Ljiljana Radanović-Grgurić^{1,3}, Zoran Čavajda¹

¹KBC Osijek, Osijek, Hrvatska

²OŽB Vinkovci, Vinkovci, Hrvatska

³Medicinski fakultet Osijek, Osijek, Hrvatska

andrijana.miskovic1@gmail.com

Ključne riječi: tremor, antipsihotici, nuspojave, psihofarmakoterapija, ekstrapiramidni sindrom

Tremor je najčešći bifazični poremećaj pokreta kojeg karakterizira nevoljna ritmička kontrakcija pojedinih mišićnih skupina. Liječenje tremora ovisi o njegovoj etiologiji pa tako razlikujemo fiziološki, esencijalni, uzrokovani neurodegenerativnim bolestima (Morbus Parkinson, cerebelarni tremor, periferne neuropatije itd.), psihogeni te psihotični (ekstrapiramidni kao nuspojava antipsihotika ili katatonu uzbuđenje) tremor.

Kroz ovaj rad prikazat ćemo slučaj pacijentice u dobi od 24 godine, liječi se zbog poremećaja prehrane (anoreksija) koji doseže sumanu razinu te je kroz liječenje razvila niz nuspojava na razne antipsihotike uz naglasak na razvoj tremora koji perzistira unatoč promjeni antipsihotika.

Cilj nam je prikazati kako je dokazivanje uzroka nuspojava antipsihotika, u ovom slučaju tremora, važno za određivanje psihičkog statusa, odabira adekvatne psihofarmakoterapije i praćenja eventualnog daljnog razvoja nuspojava, osobito kada je riječ o terapijski refrakternim pacijentima.

PRIKAZI SLUČAJEVA NUSPOJAVA PSIHOFARMAKA IZ KLINIČKE PRAKSE
CASE REPORTS OF SIDE-EFFECTS OF PSYCHOPHARMACOS FROM CLINICAL PRACTICE

**IRACIONALNA PRIMJENA PSIHOFARMAKOTERAPIJE U
PSIHOORGANSKI IZMIJENJENIH PACIJENATA STARIJE ŽIVOTNE
DOBI – INTERVENCIJE HITNE MEDICINSKE POMOĆ
*IRRATIONAL USE OF PSYCHOPHARMACOTHERAPY IN PSYCHO-
ORGANICALLY ALTERED ELDERLY PATIENTS - EMERGENCY MEDICAL
CARE INTERVENTIONS***

Krešimir Šantić¹, Andrijana Šantić², Dunja Degmečić^{2,3}

¹Zavod za hitnu medicinu Vukovarsko-srijemske županije, Vinkovci, Hrvatska

²Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za psihijatriju, Osijek, Hrvatska

³Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

santic.kresimir@gmail.com

Ključne riječi: psihofarmakoterapija, komorbiditeti, psihooorganski poremećaji, hitna medicinska pomoć, starija životna dob

U novije vrijeme uz pojam „Zlouporabe tvari“ prvenstveno pozornost usmjeravamo prema osobama mlađe životne dobi. Kada je riječ o zlouporabi psihofarmaka, naša pozornost se ovoga puta usmjerava ka sredovječnim i starijim osobama koje spomenute lijekove pribavljaju kod nadležnih liječnika primarne zdravstvene zaštite, obično pod izlikom nesanice ili opće uznemirenosti. Poseban izazov u terapijanju pacijenata predstavlja populacija starije životne dobi, ne samo zbog učestale polifarmacije, nego i biološki uvjetovanih metaboličkih ograničenja koja posljedično dovode do depresije noradrenergičke, serotoninergičke te dopaminergičke transmisije središnjeg živčanog sustava. Pojava nuspojava i

interakcije lijekova u dobi iznad 70 godina oko 7 puta je češća nego u dobi iznad 20 godina. Nuspojave psihofarmakoterapije dodatno komplikiraju brojni komorbiditeti s drugim neurološkim i somatskim oboljenjima.

Kroz ovaj rad ćemo pokušati prikazati ne tako rijedak slučaj neracionalne primjene psihofarmakoterapije od strane nekompetentnog ili nedovoljno educiranog osoblja sa svrhom sedacije pacijenata starije životne dobi smještenih u organiziranim ustanovama. Kao posljedica navedenog, hitnu medicinsku službu na terenskim intervencijama često zatekne klinička slika akutnog neurološkog zbivanja u čijoj pozadini leži isprepletenost komorbiditeta, polifarmacije i pretjerane sedacije.

Edukacijom i boljom suradnjom njegovatelja i pomoćnog medicinskog osoblja sa službom hitne medicinske pomoći omogućilo bi se dobivanje potpunih heteroanamnestičkih podataka vezanih uz stvarno stanje pacijenta i primijenjenu farmakoterapiju, što bi omogućilo najadekvatniji terapijski odgovor na terenu, pravovaljane odluke tijekom transporta te skrb u kasnijoj hospitalnoj fazi liječenja. Ne samo da bi to bio najsavršishodniji oblik liječenja, nego bi tako racionalnije raspolagali s danas sve ograničenijim materijalnim sredstvima.

NUSPOJAVE ANTIDEPRESIVA / SIDE-EFFECTS OF ANTYDEPRESSANTS

**NUSPOJAVE ANTIDEPRESIVA U STARIJIH OSOBA
SIDE EFFECTS OF ANTIDEPRESSANTS IN THE ELDERLY**

Suzana Uzun^{1,2}, Oliver Kozumplik^{1,2}, Ivan Požgain², Ninoslav Mimica^{1,3}

¹Klinika za psihijatriju Vrapčić, Zagreb, Hrvatska

²Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek, Osijek, Hrvatska

³Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

suzana.uzun@gmail.com

Ključne riječi: antidepresivi, demencija, nuspojave, rizik, stariji

S obzirom na trend porasta udjela osoba oboljelih od demencije među osobama starije životne dobi, razumijevanje primjene lijekova u osoba s demencijom postaje sve značajnije. Kod osoba starije životne dobi s ponavljajućim depresivnim poremećajem, riječ je o osobama kod kojih se bolest po prvi puta javila najčešće u mladalačkoj dobi, koje se godinama liječe, te kod kojih s obzirom na stariju životnu dob treba voditi računa o određenim specifičnim čimbenicima. Neki od najvažnijih su: promjene farmakodinamike i farmakokinetike lijeka vezane uz treću životnu dob, dosadašnji tijek i uspjehost liječenja, eventualna istovremena pojavnost drugih (naročito tjelesnih ali i psihičkih) stanja i bolesti, kao i drugi bitni čimbenici. Među brojnim antidepresivima, u osoba starije životne dobi, najčešće se primjenjuju: SIOPPS-i (selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina). Prednosti uzimanja SIOPPS-a su: jednostavnost uzimanja (uzimanje u jednoj dozi), povoljniji profil nuspojava u odnosu na starije antidepresive i sigurnost u slučaju predoziranja. Kod primjene SIOPPS-a vrijede osnovna načela: primijeniti niže početne doze, polagano titrirati dozu lijeka te liječenje provoditi najnižom djelotvornom dozom. Starije antidepresive (poput tricikličkih i tetracikličkih) načelno ne bi trebalo propisivati osobama starije životne dobi zbog rizika nuspojava. Zaključno se može konstatirati da propisivanje psihofarmaka osobama starije životne dobi iziskuje veliko znanje i značajno umijeće iskušnog kliničara koji će, vodeći računa o svim bitnim čimbenicima koji utječu na ishod terapijskog odgovora, donijeti najbolju terapijsku odluku za svakog pojedinog bolesnika.

NUSPOJAVE ANKSIOLITIKA / SIDE-EFFECTS OF ANXIOLYTICS

**NUSPOJAVE BENZODIAZEPINA U OSOBA S
NEUROKOGNITIVNIM POREMEĆAJEM / BENZODIAZEPINE SIDE
EFFECTS IN PEOPLE WITH NEUROCOGNITIVE IMPAIRMENT**

Suzana Uzun^{1,2}, Oliver Kozumplik^{1,2}, Ivan Požgain², Ninoslav Mimica^{1,3}

¹*Klinika za psihijatriju Vrapče, Zagreb, Hrvatska*

²*Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek,
Osijek, Hrvatska*

³*Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska*

suzana.uzun@gmail.com

Ključne riječi: benzodiazepini, neurokognitivni poremećaj, nuspojave

Većina je nuspojava benzodiazepina blaga, pod uvjetom da se pacijent pridržava uputa. Kod manjeg broja pacijenata javljaju se mišićna slabost, mentalna zbrkanost, teškoće s pamćenjem, glavobolja i želučane smetnje. Moguća nuspojava benzodiazepina je i potištenost, što je ozbiljan problem za oboljele od depresije koji uzimaju sredstva za smirenje uz antidepresive, ili čak umjesto njih. Takva pogrešna terapija često je posljedica samolječenja, a katkad i neispravno postavljene dijagnoze. Zbog prevladavajućih predrasuda, mnogim je ljudima lakše priznati da su pod stresom, uzrjani i napeti, nego da su depresivni. U skladu s takvim uvjerenjem, ljudi su manje voljni uzimati antidepresive te posežu za sredstvima za smirenje, iako im ne trebaju ili će im upravo oni škoditi. Presudno je imati na umu da benzodiazepini nisu lijekovi protiv depresije, jer nisu antidepresivi, nego upravo obrnuto – depresori živčanog sustava. Stoga se kod osobe koja pati od depresije, a uzima benzodiazepine, mogu pogoršati depresivni simptomi. Mnogim osobama koje trpe od anksioznosti nije dovoljna terapija sredstvima za smirenje tijekom jednog ili dva mjeseca, jer je moguće da imaju duboko ukorijenjenu anksioznost ili su izloženi dugotrajnim stresnim okolnostima. Uz to, mnogi oboljeli od anksioznosti ujedno imaju i depresiju, pa im sredstva za smirenje mogu i škoditi. U svim slučajevima nužno je tražiti druge terapijske opcije.

PRIKAZI SLUČAJEVA NUSPOJAVA PSIHOFARMAKA IZ KLINIČKE PRAKSE
CASE REPORTS OF SIDE-EFFECTS OF PSYCHOPHARMACICS FROM CLINICAL PRACTICE

**VAŽNOST RANOG PREPOZNAVANJA I INTENZIVNOG
LIJEĆENJA MALIGNOG NEROLEPTIČKOG SINDROMA**
**THE IMPORTANCE OF EARLY RECOGNITION AND INTENSIVE
TREATMENT OF MALIGNANT NEROLEPTIC SYNDROME**

Suzana Vlatković¹, Adela Klemenčić¹, Tomislav Peharda²,
Jasminka Bektić Hodžić¹, Darko Perušić¹

¹Klinika za psihijatriju Vrapče, Zagreb, Hrvatska

²Odjel za psihijatriju, OB Pula, Pula, Hrvatska

suzana.vlatkovic@gmail.com

Ključne riječi: shizofrenija, nuspojave, klozapin, maligni neuroleptički sindrom, sestrinska njega

Maligni neuroleptički sindrom (MNS), usprkos rijetkoj pojavnosti, životno je ugrožavajuća komplikacija koja se može pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom primjene psihofarmaka. Češće se pojavljuje kod istovremene kombinacije više psihofarmaka, kod mlađih muškaraca i nije vezana uz dozu lijekova. Usprkos svih dosadašnjih saznanja, točna etiologija nije sasvim razjašnjenja. U liječenju (MNS) je nužno osigurati istovremeni nadzor i liječenje različitih specijalista i intenzivnu sestrinsku njegu.

U radu prikazujemo pacijenta s dijagnozom paranoidne shizofrenije u dobi od tridesetak godina, koji je u psihijatrijskom ambulantnom i hospitalnom tretmanu više godina. Nakon ingestije prekomjerne količine klozapina primljen je na bolničko psihijatrijsko liječenje. Opservacijom i dijagnostičkom obradom nije uočeno nuspojava intoksikacije, međutim petog dana liječenja postaje somnolentan i subfebrilan s rigiditetom mišića i patološkim odstupanjima u krvnoj slici. Pod sumnjom na razvoj MNS premješten je u Jedinicu intenzivnog liječenja gdje je proveo oko mjesec i pol dan. Opsežnom dijagnostičkom obradom, intenzivnim terapijskim pristupom različitih specijalista i kontinuiranom njegovim i skrbi konačno je postignuta stabilizacija somatskog stanja dosta na za nastavak liječenja na odjelu psihijatrije.

Tijekom nastavnog liječenja na psihijatriji, jedan od važnih čimbenika oporavka pacijenta bila je sestrinska njega koja je bila usmjerena na prevenciju pada, njegu postojećeg dekubitusa, prevenciju produbljivanja istog i nastanka novih, nadzor stanja svijesti, vitalnih funkcija, unosa ordinirane terapije, obroka i tekućine.

Sa psihijatrijskom odjela otpušten je samostalno pokretan, bez posljedica preboljelog MNS-a, u simptomatskoj remisiji. Na bolničkom liječenju proveo je ukupno tri mjeseca.

U svakodnevnoj kliničkoj praksi nuspojave primjene antipsihotika predstavljaju stresnu situaciju za svo medicinsko osoblje koje sudjeluje u procesu liječenja, a za samog bolesnika opasnost za njegovo zdravlje potencijalno i život smanjujući njegovu suradljivost i terapijski savez u liječenju. Kontinuirana edukacija, dijeljenje iskustava i spoznaja, rano prepoznavanje i sveobuhvatno liječenje preduvjeti su za uspješnost liječenja nuspojava i komplikacija tijekom psihijatrijskog liječenja.

OSTALE TEME / OTHER TOPICS

UTJECAJ ATIPIČNIH ANTIPSIHOTIKA NA KOGNITIVNE FUNKCIJE / THE INFLUENCE OF ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS ON COGNITIVE FUNCTION

Danijela Žakić Milas, Suzana Uzun, Oliver Kozumplik, Ninoslav Mimica

Klinika za psihijatriju Vrapče, Zagreb, Hrvatska

danijela.zakic-milas@bolnica-vrapce.hr

Ključne riječi: atipični antipsihotici, nuspojave, kognicija, shizofrenija, pamćenje

Atipične antipsihotike možemo definirati kao tipove psihotropnih lijekova koji se koriste za liječenje različitih mentalnih poremećaja, posebice shizofrenije, i drugih po ozbiljnosti sličnih psihičkih problema. Pojam "atipični" uveden je primarno da bi se napravila razlika u odnosu na "tipične" ili konvencionalne antipsihotike koji su se javili ranije, Moderni antipsihotici, ili "antipsihotici 2. generacije" (atipični antipsihotici) su Klozapin, olanzapin, risperidon, kvetiapin i aripiprazol. Općenito, antipsihotici se razlikuju po svojoj potentnosti odnosno količini lijeka koja je potrebna da bi se postigao blagotvoran učinak i po ozbiljnosti nuspojava koje izazivaju. Mnoga novija istraživanja relativiziraju ranije vrlo naglašavanu razliku u izazivanju ekstrapiramidne simptomatike "atipičnih" u odnosu na "tipične" antipsihotike. Također, razmatraju se i potencijalni učinci atipičnih antipsihotika na kognitivne funkcije. U radu ćemo razmotriti učinke "atipičnih" antipsihotika na izvršne funkcije, radno pamćenje i proceduralno učenje, kao i ograničenja dobivenih rezultata.

CJELOVITI RADOVI
IN-EXTENSO PAPERS

UDK 615.03

STRUČNI RAD
PROFESSIONAL PAPER

OBSERVATIONS ON COMBAT-RELATED POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER: COMMON SYMPTOMS AND CATEGORIZATION - POSSIBLE BASIS FOR DEVELOPMENT OF NEW PSYCHOPHARMACOLOGICAL INTERVENTION STRATEGIES

Steven G. Sclan

*PsyKorr, Inc.
Miami, USA & Berlin, Germany*
E-mail: Research@Psykor.com

Key words: combat, military, post-traumatic stress disorder, PTSD, war

ABSTRACT

There is, currently, a growing awareness of the lack of effective treatment strategies for military veterans suffering from post-traumatic stress disorder (PTSD). The purpose of this post hoc analysis of data from psychiatric clinical interviews was to investigate if different and specific but broad categories or "types" of military combat stressful experiences are associated with different patterns or symptom domains of PTSD. It was hoped that results from this exploratory study might justify a closer and more traditional research examination of these phenomena and perhaps even stimulate thought regarding new pharmacologic and/or psychotherapeutic interventions for this population. Five broad categories of combat, stressful, events were defined based on the definition of PTSD articulated in the DSM-5. Each of the 25 participants were categorized into 1 of 5 "trauma conditions" based on the combat stressor(s) they experienced while in the war zone. Simple analysis of data demonstrated that military veterans who have served in a present-day theatre of war may exhibit significant symptom differences based on their combat experiences. Furthermore, although all subjects had been given prescriptions for medication, it was found that only 3 of the 25 subjects reported that they were "a little better" whether or not they were taking medication and two of these 3 subjects were not taking the medication. Clearly, new and more efficacious treatment methods, both pharmacologic and psychotherapeutic, are needed for this population.

Introduction

There is, currently, a growing awareness of the lack of effective treatment strategies for military veterans suffering from post-traumatic stress disorder (PTSD). For example, in the USA, various news reports (1 - 3) have focused upon the increasing rates of suicide and other mental health problems among the veteran population between 18 and 40 years of age, many of whom have served in Iraq and Afghanistan. Additionally, in Croatia, articles (4) have called attention to complaints regarding a lack of social support and mental health services for veterans suffering from PTSD emanating from experiences during the Croatian War of Independence (1991-1995). In fact, 1 year ago, there was a large demonstration in Vukovar for ex-military personnel suffering from PTSD (5).

Aim

This study is best characterized as a post hoc, exploratory, investigation utilizing both qualitative and some simple quantitative methods. The purpose of this post hoc analysis of checklist data from psychiatric clinical interviews was to investigate if different and specific but broad categories or "types" of military combat stressful experiences are associated with different patterns or symptom domains of PTSD. It was hoped that results from this exploratory study might justify a closer and more traditional research examination of these phenomena and perhaps even stimulate thought regarding new pharmacologic and/or psychotherapeutic interventions for this population.

Methods

As defined by both the ICD-10 (6) and the DSM-5 (7), PTSD arises out of participation in and/or exposure to a stressful event or situation. More specifically, the individual may be exposed to:

- actual or threatened death
- serious injury
- sexual violence
- catastrophic events which "are likely to cause pervasive distress in anyone"

Typical features may include flashbacks, nightmares, affective symptoms, anger management problems, etc. (6 - 7). All participants ($N = 25$) of this study were retired from the military or were currently "active duty" (AD) military personnel and were being interviewed as part of the military medical diagnostic process to establish a diagnosis of PTSD. All subjects were diagnosed as suffering from PTSD due to their war/combat experiences as a function of deployment to an operational theatre of war. Five broad categories of combat, stressful, events were defined based on the definition of PTSD articulated in the DSM-5 (7). Each of the 25 participants were categorized into 1 of 5 "Trauma conditions" based on the combat stressor(s) they experienced while in the war zone:

- (1). "Direct Combat" – the service member experienced a direct &/or personal threat to his/her physical & mortal integrity and was basically put in a position where he/she "had to fight to physically survive" (e.g., one-to-one combat, direct firefights, being in vehicle destroyed by IED, etc.)
- (2). "Indirect Combat" – similar to Direct Combat but "more distant" from the action and no participation in actual physical combat (e.g., being in a convoy where another vehicle was destroyed & ordered to "take cover" & not return fire, being on military base & experiencing mortar attack in the distance but in safe shelter, etc.)
- (3). "Watching/Learning" – learning that the trauma occurred to a close relative, friend, service member, etc. or watching the traumatic event in real time via, e.g., a video feed or satellite image (in real time)
- (4). Other circumstances – other traumatic events that might occur in a war zone but do not fulfil any of the above criteria (e.g., sexual trauma, interpersonal events, military issues, etc.)
- (5). Multiple stressor condition – more than 1 of any of the above

The participants had no prior history of mental disorder and no other psychiatric diagnoses. They were all in good health and suffered from no chronic physical illnesses apart from intermittent joint inflammation or osteoarthritis (common among career military). As part of the interview process all participants were asked to complete a 58-item, informal, symptom checklist. Each symptom was marked as either "absent" (score = 0) or "present" (score = 1). Frequency of all items marked as "present" was determined and all items with a frequency $\geq 50\%$ were extracted from the checklist. These items ($n = 22$ items) were then categorized into 4 separate domains or "factors" based on phenomenological similarity of symptoms (8) by the author. The 4 domains were: cognitive (3 items); affective (5 items); neurophysiological (5 items); psychological and/or behavioral disturbance (9 items).

Table 1. Extracted items from checklist and related functional domains (combat-related PTSD)

<u>COGNITIVE FACTOR</u>	<u>AFFECTIVE FACTOR</u>	<u>NEUROPHYSIOLOGICAL FACTOR</u>	<u>PSYCH. &/OR BEHAVIORAL DIST. FACTOR</u>
<u>EXTRACTED ITEMS</u>	<u>EXTRACTED ITEMS</u>	<u>EXTRACTED ITEMS</u>	<u>EXTRACTED ITEMS</u>
<ul style="list-style-type: none">• INCREASED FORGETTING• DIFFICULTY FOCUSING• NOT ENOUGH TIME TO REST OR SLEEP	<ul style="list-style-type: none">• FEELING SAD• FEELING HOPELESS• NO FUN IN LIFE• MOOD SWINGS• MOOD CHANGES	<ul style="list-style-type: none">• DIFFICULTY SLEEPING• NO ENERGY• FEELS NERVOUS & SHAKEY• ANGER MNGMT. PROBLEM• CHRONIC PAIN	<ul style="list-style-type: none">• PANIC ATTACKS• WORRIES CONSTANTLY• REPEATEDLY CHECKS THINGS• DIFFICULTY LEAVING HOME• DIFFICULTY BEING W/PEOPLE• NIGHTMARES• FLASHBACKS• NERVOUS IN CROWDS• DIFFICULTY GETTING ALONG W/OTHERS

NOTE: Extracted items $\geq 50\%$ "+" response on checklist

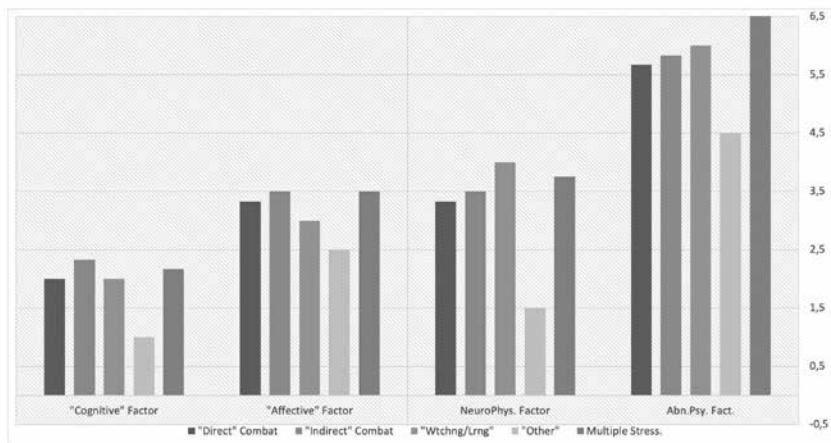
These “factors” (serving basically as dependent variables) were then evaluated for mean number of endorsed items, using SPSS primarily via the “Explore” function of the program (9), against each of the 5 Traumatic conditions and several other relevant independent variables.

Results

All subjects ($N = 25$) completed the study. The subjects ranged in age from 27 to 75 years of age with a \bar{x} age of 46.1 years. The \bar{x} length of service was 14.4 years (range = 3 years to 29 years) and at either the time of retirement or at the time of the evaluation (for AD personnel) the ranks were: 7 = enlisted; 15 = NCO's; 3 = CO's. MMSE \bar{x} score on the sample was 27.9 with a range of 24 to 30. Regarding performance on the MMSE, it needs to be noted that 1 subject had immediate memory problems, 2 had language/praxis problems, 12 had difficulty in attention/concentration and 15 had problems in delayed recall (many overlapping problems).

Examination of the mean number of items endorsed on each of the 4 “factors” by each Trauma Condition (see Figure #1) revealed that, on average, individuals in the multiple stressor condition endorsed more items from more domains (affective, neurophysiological, psychological and/or behavioral disturbance) than either those from the watching/learning group (neurophysiological, psychological and/or behavioral disturbance) or from the indirect combat group (cognitive, affective).

Figure 1. Mean number endorsed items/factor by combat stressor groups



Surprisingly, both the “other trauma” group and the direct combat group had a similar low mean number of endorsed items across all 4 factors. Inspection of the relationship between the mean number of items endorsed on each factor and the number of years of AD (Group #1 = 0 to 10 years; Group #2 = 11 to 20 years; Group

#3 = ≥ 21 years) revealed similar results for Groups #1 & #2 (see Table #2). That is, the number of endorsed items did not appear to meaningfully decrease (from visual inspection, not a statistical statement) until after about 21 years of AD.

Table 2. Years active duty and mean # of items endorsed on checklist “factors”

GROUP (YEARS OF ACTIVE DUTY) (N = 25)	MEAN COGNITIVE “FACTOR” ¹	MEAN AFFECTIVE “FACTOR” ²	MEAN NEUROPHYSIOL. “FACTOR” ³	PSYCH. &/OR BEHAVIORAL. ABNS. “FACTOR” ⁴
GROUP 1 (0 → 10 YRS) (n = 12)	2.50	3.75	4.08	6.58
GROUP 2 (11 → 20 YRS) (n = 6)	2.33	3.83	4.00	6.33
GROUP 3 (21 → + YRS) (n = 7)	1.14	2.29	2.00	5.14

NOTE:

¹ T = 3 Items

² T = 5 Items

³ T = 5 Items

⁴ T = 9 Items

With regard to military rank, it was found that enlisted personnel endorsed the greatest number of items across all factors in comparison to NCO's and CO's with a high of 7/9 items on the psychological and/or behavioral disturbance factor (see Table #3).

Table 3. Military rank and mean # of items endorsed on checklist “factors”

GROUP (MILITARY RANK)	MEAN COGNITIVE “FACTOR” ¹	MEAN AFFECTIVE “FACTOR” ²	MEAN NEUROPHYSIOL. “FACTOR” ³	PSYCH. &/OR BEHAVIORAL. ABNS. “FACTOR” ⁴
ENLISTED PERSONNEL (n = 7)	2.43	4.29	3.86	7.00
NONCOMMISIONED OFFICERS (NCO) (n = 15)	1.93	3.07	3.33	6.07
COMMISIONED OFFICERS (CO) (n = 3)	2.00	2.67	3.33	4.33

NOTE:

¹ T = 3 Items

² T = 5 Items

³ T = 5 Items

⁴ T = 9 Items

Regarding the veterans' subjective sense of psychological health all 25 subjects had participated in some form of short-term cognitive behavioral therapy and, additionally, all 25 subjects had prescriptions for medication. However, only 12 were taking the medication (i.e., 13 pts. = no meds.). A brief delineation of the medication regimens is shown below:

- 1 pt. on 5 psych. meds. (fluoxetine, doxepin, risperidone, prazosin & gabapentine) – “Worse”
- 1 pt. on 4 psych. meds. (lorazepam, prazosin, venlafaxine, lamotrigine) – “Worse”
- 1 pt. on 3 psych. meds. (prazosin, propranolol, fluoxetine) – “Worse”
- 5 pts. on 2 psych. meds. (zolpidem &/or eszopiclone &/or quetiapine &/or escitalopram)
- 4 pts. on 1 psych. med. (diazepam or hydroxyzine or trazodone or 1 other above)

Perhaps most striking, however, is the information shown in Table #4. Of the 22 patients who noted that they were either “getting worse” or “the same”, 11 patients were taking medication and 11 patients were not taking medication. Only 3 patients (in total) noted that they were “a little better” over time and 2 of these 3 were not taking medication.

Table 4. Clinical psychopharmacology management & subjective sense of psychological health (combat – related PTSD)

Subjective sense of psychological health				Medication Regimens for n = 12 pts. taking meds.
Pt. medication status (N = 25)	“Getting worse”	Same, no change	A little better	
Pt. taking meds. (n = 12)	10	1	1	1 pt. on 5 psych. meds. (fluoxetine, doxepin, risperidone, prazosin & gabapentine) – “Worse” 1 pt. on 4 psych. meds. (lorazepam, prazosin, venlafaxine, lamotrigine) – “Worse” 1 pt. on 3 psych. meds. (prazosin, propranolol, fluoxetine) – “Worse” 5 pts. on 2 psych. meds. (zolpidem &/or eszopiclone &/or quetiapine &/or escitalopram) 4 pts. on 1 psych. med. (diazepam or hydroxyzine or trazodone or 1 other above)
Pt. not taking meds. (n = 13)	5	6	2	

Conclusions

Suicide rates and mental health problems associated with PTSD in the USA and other industrialized countries are increasing in frequency among veterans who have participated in recent military conflicts. The aim of the current study was to investigate if different and specific but broad categories or “types” of military combat stressful experiences are associated with different patterns or symptom domains of PTSD. It should first be understood that this was merely an exploratory study and that the results are not generalizable nor can they be taken as a valid reflection of scientific knowledge. The design was not experimental, the number of subjects was low, there was no random assignment of any variable, there was no control, and the analysis of the data do not meet medical/scientific standards. It was stated at the outset that this was an exploratory study intended to investigate if different and specific but broad categories or “types” of military combat stressful experiences are associated with different patterns or symptom domains of PTSD. Further, it was

hoped that results from this exploratory study might justify a closer and more traditional research examination of these phenomena and perhaps even stimulate thought regarding new pharmacologic and/or psychotherapeutic interventions for this population. It is suggested that these goals have been successfully achieved.

Firstly, simple results (e.g., frequency data) of this post hoc, exploratory, analysis of data from a checklist administered during a clinical interview for assessment of PTSD symptomatology demonstrate that military veterans who have served in a present-day theatre of war may exhibit different symptom patterns based on their combat experiences. For example, those who have experienced "Multiple stressor" conditions endorse a higher frequency of PTSD symptoms across several domains of functioning (affective, neurophysiological, psychological and/or abnormal behavioral disturbance) as compared to those who solely experienced "Indirect Combat" or those who have "Watched/Learned" about a traumatic combat event. Surprisingly, these latter two groups endorse symptoms at a higher frequency than those who have experienced "Direct Combat" or "Other types" of trauma within the war zone. Secondly, enlisted personnel report the highest number of endorsed items across all of the checklist "factors" and endorse 7/9 items in the "Psychological and/or Behavioral Disturbance" factor (e.g., symptoms such as flashbacks, difficulty being around people, nightmares, difficulty leaving the home, etc.). It also appears that the endorsed PTSD symptoms, across all trauma conditions, persist for many years, even with various types of treatment. Finally, within the full sample ($N = 25$) of this exploratory study only 3 subjects reported that they were "a little better" whether or not they were taking medication and two of these 3 subjects were not taking psychiatric medication. More specifically, of the 12 subjects who were taking medication, 10 reported that they were "getting worse" and 1 reported that he was "the same/no better". Clearly, new and more efficacious treatment methods, both pharmacologic and psychotherapeutic, are needed for this population. In conclusion, although this was a small study with an extremely small N , it is hoped that a larger, more formally structured, research project can be undertaken to provide more definitive data and to engender development of more efficacious intervention strategies.

REFERENCES

1. Read R. "It's scary": VA grapples with wall of silence over rising veteran suicides. Washington Examiner [Internet]. 2019 September 6. Available from: <https://www.washingtonexaminer.com/policy/defense-national-security/20-veterans-commit-suicide-each-day-the ва wants-to-talk-about-it>
2. Wolfgang B. Military suicides top record despite government's best efforts: "We have to do better". The Washington Times [Internet]. 2019 August 29. Available from: <https://www.washingtontimes.com/news/2019/aug/29/military-suicides-top-record-despite-national-spot/>
3. Wax-Thibodeaux E. The parking lot suicides: They take their lives at the doorstep of the VA. The Washington Post [Internet]. 2019 February 7. Available from: <https://www.washingtonpost.com/news/national/wp/2019/02/07/feature/the-parking-lot-suicides/>
4. Vladisavljevic A, BIRN. Croatian veterans "Need care for post-war stress". Balkan Insight [Internet]. 2018 September 20. Available from: <https://balkaninsight.com/2018/09/20/inadequate-assistance-of-croatian-veterans-treated-by-ptsd-veteran-association-warned-09-20-2018/>
5. Vladisavljevic A, BIRN. Croatia to open care centres for war veterans. Balkan Insight [Internet]. 2019 May 2. Available from: <https://balkaninsight.com/2019/05/21/croatia-to-open-care-centres-for-war-veterans/>
6. World Health Organization (2004). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. tenth revision, 2nd ed. World Health Organization.
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
8. Miles M, Huberman A. Qualitative data analysis: A sourcebook of new methods. Beverly Hills: Sage Publications; c1987.
9. IBM Corp. Released July, 2019. IBM SPSS Statistics for windows, Version 26.0. Armonk, NY:IBM Corp.

INTERAKCIJE PSIHOFARMAKA - KADA POSTAJU ZNAČAJNE? *PSYCHOTROPIC DRUG INTERACTIONS: WHEN DO THEY MATTER?*

Marina Šagud^{1,2}, Nada Božina^{1,3}, Mila Lovrić³, Lana Ganoci³

1Medicinski Fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

2Klinika za psihijatriju i psihološku medicinu, KBC Zagreb, Zagreb

3Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb, Zagreb

Ključne riječi: CYP450, enzimi, interakcije, P-glikoprotein, psihofarmaci

Key words: CYP450, drug, interactions, P-glycoprotein, psychotropics

SAŽETAK

Psihofarmaci se u kliničkoj praksi često kombiniraju međusobno, ali i s drugim lijekovima. Interakcije mogu biti farmakodinamske i farmakokinetske. Farmakodinamske dovode do promjenjenog učinka lijeka, a bez promjene njegove koncentracije, te ih je teško izmjeriti. Primjeri ovih interakcija su nastanak ortostatske hipotenzije kod istodobne primjene lijekova koji imaju svojstva blokade a-1 adrenergičkih receptora i antihipertenziva, ili nastanak serotoninskog sindroma kod primjene dvije ili više supstancija koje povećavaju količinu serotonina.

Farmakokinetske interakcije, međutim, dovode do promjene koncentracije lijeka zbog učinka druge supstancije na njihovu resorpciju, distribuciju i/ili eliminaciju, što je moguće izmjeriti. Najbolje su istražene interakcije putem enzima citokroma (CYP) 450. Velika većina lijekova razgrađuje se upravo putem neke od skupina ovih enzima. Stoga druge supstancije koje povećavaju ili smanjuju aktivnost ovih enzima također mijenjaju brzinu njihove razgradnje.

Na taj način se koncentracija, i vrijeme zadržavanja lijeka u organizmu, mijenja. Ovo je posebice važno kod lijekova male terapijske širine, i/ili, ako dođe do velike promjene koncentracije lijeka. Tada interakcije postaju značajne, a nuspojave izražene. Neki psihofarmaci su umjereni do snažni inhibitori enzima CYP450. Na primjer, fluvoksamin je inhibitor CYP1A2, a fluoksetin, paroksetin, bupropion i duloksetin CYP2D6, dok fluoksetin i fluvoksamin mogu usporiti aktivnost CYP2C19 i CYP3A4. Karbamazepin i Gospina trava su induktori više skupina enzima CYP450. Na aktivnost ovih enzima osim lijekova utječu i dob, spol, funkcionalni polimorfizmi, te izvana unesene supstancije, poput dima

cigaretta. Poliaromatski ugljikovodici iz dima cigareta induciraju enzime CYP1A2 te posljedično snizuju koncentracije njihovih supstrata. U posljednje vrijeme istražuju se i transportni proteini, među kojima je najpoznatiji P-glikoprotein (P-gp), a koji, između ostalog, kontroliraju ulazak mnogih lijekova u mozak. Niska aktivnost ovih transporter-a dovodi do visokih koncentracija njihovih supstrata u moždanom tkivu i posljedično razvoja nuspojava, dok visoka aktivnost ima suprotan učinak. Brojni lijekovi, uključujući i mnoge psihofarmake, mijenjaju njihovu aktivnost.

Jedini način izbjegavanja interakcija lijekova jest monoterapija. Međutim, ona je često nedovoljna, te velik dio bolesnika dobiva istodobno više lijekova. Iako većina interakcija vjerojatno nije klinički značajna, u nekim situacijama interakcije mogu dovesti do vrlo ozbiljnih nuspojava. Stoga je potreban oprez u osoba koje dobivaju više različitih lijekova, uz pažljivu procjenu koristi i rizika njihove primjene.

SUMMARY

Psychotropic drug combinations, or co-treatment with other medications, might lead to drug-drug interactions. Pharmacodynamic (PD) interactions modify drug effects, despite unchanged levels of both causative agents, and are difficult to quantitate. Examples include hypotension during concomitant treatment with drugs exhibiting a-adrenoreceptor antagonist-properties and antihypertensive agents, or the onset of serotonin syndrome while receiving two serotonergically-active substances.

On the contrary, pharmacokinetic interactions refer to alterations in drug levels due to interference of other substances on their resorption, distribution, metabolism and/or excretion, which might be easily detected. The best-known interactions occur via CYP450 enzymes, involved in the degradation of the majority of drugs. Therefore, each substance affecting their activity, might impact the catabolism of other substrates of those enzymes. This particularly refers to agents with narrow therapeutic range, and / or those with the potential of raising the concentration of co-administered drug to very high levels. In such cases interactions might become clinically important. Some psychotropic agents are strong to moderate CYP enzyme inhibitors. Fluvoxamine inhibits CYP1A2, fluoxetine, paroxetine, bupropion and duloxetine CYP2D6, while both fluoxetine and fluvoxamine also decrease CYP2C19 and CYP3A4 activity, respectively. Carbamazepine and St John's Wort are inducers of several CYP enzymes. In addition to drug effects, enzyme activities are affected by age, sex, functional polymorphisms of their genes, and other exogenous substances. Polycyclic aromatic hydrocarbons from tobacco smoke increases CYP1A2 levels, and thus decreases serum concentration of their substrates. More recently, membrane transport proteins, which regulate drug influx, are being increasingly recognized as another potential source for drug interactions. One of the best studied transporter is P-glycoprotein, is involved in the psychotropic drug efflux

from the brain tissue. Low transporter activity enables the accumulation of its substrates in the brain, which might induce adverse events. High transporter activity, in turn, results in diminished drug brain levels, and eventually the loss of efficacy. Numerous drugs are so far categorized as P-glycoprotein substrates, inducers, or inhibitors.

The only prevention of drug interactions is monotherapy. It is, however, often insufficient, and polypharmacy is common in psychiatric patients. While the majority of drug interactions are considered clinically insignificant, some of them are potentially harmful and might cause severe toxicity. Therefore, in individuals with complex drug regimens, careful assessment of potential risks and benefits remains a priority.

Uvod

Početak primjene psihofarmaka označio je prekretnicu u liječenju psihijatrijskih poremećaja. Od početka njihove primjene, kombinacije lijekova su učestale u kliničkoj praksi, te se pojavljuju i prva izvješća o potencijalnim interakcijama (1). Danas je, zahvaljujući napretku kliničkih i pretkliničkih znanosti te tehnologije, ovo područje jako napredovalo. Cilj primjene psihofarmaka jest ublažavanje simptoma psihijatrijskih poremećaja. Da bi oni bili učinkoviti, potrebno je da njihova koncentracija na mjestu djelovanja (kod psihofarmaka su to receptori, transporteri i enzimi u ciljanim dijelovima mozga), bude unutar terapijskog raspona. Također je potrebno da na mjestu djelovanja nema drugih supstancija koji će ometati djelovanje psihofarmaka. Jedan od razloga promjene učinka lijekova jesu interakcije lijekova. Interakcije lijekova označavaju promjenu učinka lijeka nakon dodavanja drugog lijeka. Ovaj učinak može imati tri posljedice: 1) Povećanje učinka lijeka, 2) smanjenje učinka lijeka, i/ili 3) razvoj nuspojava.

Interakcije psihofarmaka se mogu relativno često očekivati iz sljedećih razloga:

1. Psihofarmaci se često primjenjuju u općoj populaciji
2. Kombinacije psihofarmaka su česte u kliničkoj praksi
3. Psihofarmaci se često primjenjuju s drugim lijekovima (2), budući osobe s psihijatrijskim poremećajima češće oboljevaju, te imaju veći broj različitih somatskih poremećaja u odnosu na opću populaciju (3), a vjerojatnost interakcija raste s povećanjem broja lijekova koji se istodobno primjenjuju (4)

Cilj ovog preglednog rada je prikazati najvažnije interakcije kod primjene psihofarmaka s drugim lijekovima, te njihov potencijalni klinički značaj.

Vrste interakcija

Interakcije se događaju na farmakodinamskoj (PD) i farmakokinetskoj (PK) razini (5).

PD interakcije

Ove interakcije nastaju zbog promjene učinka lijeka, pri čemu PK nije promijenjena.

Stoga ih je, za razliku od PK interakcija, teško „izmjeriti”, te nisu dobro istražene (6). Nemoguće je nabrojati sve moguće PD interakcije, a neke od njih prikazuje Tablica 1.

Tablica 1. Međusobne kombinacije obzirom na PD interakcije.

Psihofarmaci kombinaciji u	Posljedica	Mehanizam nastanka interakcije	Simptomi
Inhibitori monoaminooksidaze (MAO) sa drugim antidepresivima, triptanima, tramadolom, linezolidom, triptofanom	Serotoninski sindrom	Veliki ↑ serotonina u središnjem i perifernom živčanom sustavu, probavnom sustavu	Agitacija, konfuzija, tremor, ataksija, hiperrefleksija, mioklonus, konvulzije, dijaforeza, proljev, febrilitet
Lijekovi s antikolinergičkim učinkom: klozapin, olanzapin, kvetiapin, promazin, biperiden, triciklički antidepresivi (TCA)	Antikolinergički delirij	Masivna blokada muskarinskih M1 receptora	Agitacija, konfuzija, suha koža i sluznice, retencija urina, opstipacija, zamućen vid, midrijaza
Lijekovi koji ↑ QTc interval: citalopram, escitalopram, mirtazapin, venlafaksin, haloperdiol, metadon, digoksin, TCA, fenotiazini, diuretici, buprenorfín, antiaritmici skupine III, amiodaron, florkinoloni, makrolidi, metadon, ondansetron, astemizol, antifungici i još mnogi drugi lijekovi	Produžen QTc interval, aritmija	Oštećenje protoka kalija, blokada natrijevih kanala	Vrtoglavica, omaglica, sinkopa, tahikardija, palpitacije, konvulzije, produženi QTc interval u EKG-u
Lijekovi koji imaju antikoagulantni / antitrombocitni učinak: antidepresivi koji inhibiraju SERT, nesteroidni antireumatici, antikoagulansi	↑ rizik krvarenja	↓ aktivacije i agregacije trombocita serotoninom zbog inhibicije SERTa, u kombinaciji sa ↓ koagulacijom	Spontana hemoragija, ili ↑ postoperativne hemoragiјe
SIPPS i tiazidski diuretici	Hiponatremija	↑ retencija vode zbog neadekvatne sekrecije ADH, ↑ izlučivanje natrija	Glavobolja, mučnina, povraćanje, konvulzije, nesigurnost u hodu, padovi, hiponatremija u krvi

Psihotropni lijekovi, blokatori adrenergičkih α 1 receptora (fenotijazini, klozapin, kvetiapin, trazodon, TCA), i antihipertenzivi (β -blokatori, diuretici, α 2 agonisti, blokatori kalcijskih kanala)	Ortostatska hipotenzija	Kombinacija vazodilatacije i drugih mehanizama smanjenja tlaka	Vrtoglavica, osjećaj slabosti, ošamućenost, glavobolja, poremećaj vida, sinkopa
--	-------------------------	--	---

Napravljeno prema: Šagud, 2018; Piña i sur., 2018; Shafekhani i sur., 2018; Goodlet i sur., 2019; Swenson i Murphy-Ende, 2019

PK interakcije

Ove interakcije su posljedica promjene PK osobina lijeka (koncentracije u plazmi, sustavne izloženosti, klirensa te površine ispod krivulje koncentracija-vrijeme) (11). Za razliku od PD osobina, navedeni parametri se mogu izmjeriti. Najbolje su proučene interakcije na razini enzima CYP450. Većina psihofarmaka su supstrati za jedan ili više ovih enzima, neki su inhibitori, a mali broj i induktori aktivnosti ovih enzima.

Enzimi CYP 450

Više skupina izoenzima CYP 450, sudjeluje u metabolizmu psihofarmaka, pri čemu su najvažniji su enzimi iz skupine tzv. „big five“, koji metaboliziraju > od 90% lijekova: CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Zapažene su razlike u aktivnosti ovih enzima čak do stotinu puta među pojedinim osobama! Na njih utječe genetika, dob, spol, tjelesne bolesti i izvana uzete supstancije, poput lijekova, hrane, kofeina i pušenja duhana i kanabisa. Svaki lijek koji povećava ili smanjuje aktivnost ovih enzima, može uzrokovati interakciju kod istodobne primjene sa supstratima ovih enzima (5).

Dalje u tekstu su prikazane skupine enzima CYP450. Tablica 2. prikazuje enzime CYP1A2 i najpoznatije lijekove i druge supstancije koje utječu na njihovu aktivnost.

Tablica 2. Supstrati, inhibitori i induktori enzima CYP1A2.

Supstrati	Inhibitori	Induktori
Agomelatin	Snažni:	Snažni:
Asenapin	Cimetidin	Brokula
Duloksetin	Ciprofloksacin	Dim cigarete
Estradiol	Estrogeni	Gospina trava
Kofein	Fluvoksamin	Hrana s roštilja
Klomipramin	Kofein	Kanabis (kanabidiol i Δ 9-THC)
Klozapin	Norfloksacin	Karbamazepin

Mirtazapin	Oralni kontraceptivi	Kupus
Olanzapin	Teške respiratorne infekcije (↑ proinflamatorni citokini)	Omeprazol
Promazin		Rifampicin
Propranolol	Blagi: Fluoksetin	Ritonavir
Teofilin	Paroksetin	Blagi:
	Sok od grejpa	Okskarbamazepin
		Topiramat

Napravljeno prema: Gex-Fabry i sur., 2003; Spina i sur., 2014; Spina i sur., 2016; Spina i sur., 2016A; Šagud i sur., 2017; Piňa i sur., 2018; www.halmed.hr; www.fda.gov

Aktivnost CYP 1A2 odgovorna je za više od polovice metabolizma klozapina i olanzapina. Interakcije su posebice važne kod primjene klozapina, koji ima malu terapijsku širinu (14). Pušenje je snažan induktor CYP1A2. Pušači trebaju oko 50% veću dozu klozapina od nepušača,

no nakon prestanka pušenja, i/ili prelaska na e-cigaretete, potrebno je za isto toliko sniziti dozu klozapina (18). Uvezši u obzir sve čimbenike koji utječu na enzime CYP1A2, izračunato je da starija žena, nepušačica, koja dobiva i snažan CYP1A2 inhibitor fluvoksamin, može imati do 4 puta višu koncentraciju olanzapina nego mlađi muškarac, pušač, koji dobiva karbamazepin (12).

Tablica 3. pokazuje najvažnije supstrate i inhibitore enzima CYP2D6.

Tablica 3. Supstrati i inhibitori enzima CYP2D6.

Supstrati	Inhibitori
Brekspiprazol	Snažni: Amjidaron
Duloksetin	Fluoksetin
Flufenazin	Kanabidiol
Haloperidol	Kinidin
Iloperidon	Paroksetin
Kodein	Ritonavir
Maprotilin	Tiklopidin
Metadon	
Mirtazapin	Umjereni:
Neki antiaritmici (flekainid)	Bupropion
Olanzapin (↓)	Duloksetin
Risperidon	Blagi:
Sertindol	Asenapin
Tramadol	Citalopram

Venlafaksin	Escitalopram
Vortioxetin	Fluvoksamin,
Zuklopentiksol	Klorpromazin
Beta-blokatori (nebivolol, metoprolol, propranolol)	Levopromazin
Sertraline	Promazin
Citalopram (↓)	Sertraline (↑ doze)
Escitalopram (↓)	Venlafaksin

Napravljeno prema: Urichuk i sur., 2008; Rong i sur., 2018; Goodlet i sur., 2019; Daniel i sur., 2005; Mannheimer i sur., 2008; Spina i sur., 2016; Paulzen i sur., 2017

Skupina enzima CYP3A4 sudjeluje u metabolizmu oko polovice svih lijekova (23). Tablica 4. pokazuje supstrate, inhibitore i induktore ove skupine enzima CYP3A4.

Tablica 4. Supstrati, inhibitori i induktori enzima CYP3A4

Supstrati	Inhibitori	Induktori
Alprazolam	Snažni:	Snažni:
Antagonisti kalcija	Diltiazem	Efavirenz
Aripiprazol	Eritromicin	Fenitoin
Breksipiprazol	Inhibitori protein	Fenobarbital
Buprenorfín	kinaze (Imatinib)	Glikokortikoidi
Ciklosporin	Indinavir	Gospina trava
Iloperidon	Itrakonazol	Izonijazid
Inhibitori proteaze hiv-1	Kanabidiol	Karbamazepin
Kanabidiol	Ketokonazol	Nevirapin
Karbamazepin	Klaritromicin	Rifampicin
Kariprazin	Nefazodon	Blagi:
Kinidin	Resveratrol	Okskarbamazepin
Klozapin (↓)	Ritonavir	Topiramat
Kvetiapin	Sok od grejpa	
Levopromazin	Verapamil	
Lurasidon		
Makrolidni antibiotici	Blagi do umjereni:	
Metadon	Amiodaron	
Mirtazapin, Midazolam	Fluoksetin	
Promazin	Fluvoksamin	
Risperidon (↓)	Sertraline (↑ doze)	

Sertindol (↓)
Statini
Takrolimus
Tamooksifen
Testosteron
THC
Trazodon
Ziprasidon (↓)
Zuklopentiksol

Napravljeno prema: Urichuk i sur., 2008; Flippula i sur., 2012.; Spina i sur., 2016; Spina i sur., 2016A; Šagud i sur., 2017; Rong i sur., 2018; de Leon, 2019; Goodlet i sur., 2019; Kiene i sur., 2019; www.fda.gov; www.halmed.hr

Inhibicija metabolizma antipsihotika može dovesti do nuspojava, a u teškim slučajevima i simptoma intoksikacije (zbog povišenja koncentracije). Paroksetin također povisuje koncentraciju klozapina za gotovo jednu trećinu, a fluoksetin čak za polovicu, pa se u osoba liječenih klozapinom preporučuje sertralin, koji ne utječe na koncentraciju klozapina. Navedene kombinacije primjenjuju se u kliničkoj praksi, ali kliničari moraju voditi računa da je u tom slučaju potrebno prilagoditi dozu i pratiti pacijenta. Obzirom među SIPPS-ima, citalopram i escitalopram ne utječu značajnije na enzime CYP, a razgrađuju se putem više skupina ovih enzima, mala je vjerojatnost njihovih PK interakcija s ostalim lijekovima (9, 24). Na enzime CYP 450 ne utječu venlafaksin i trazodon.

Među antipsihoticima, kariprazin, kvetiapin i lurasidon se gotovo u potpunosti metaboliziraju putem CYP3A4, te je njihova PK vrlo osjetljiva na stupanj aktivnosti ove skupine enzima. Istodobnom uporabom snažnog induktora ovih enzima, karbamazepina, njihova bi se doza trebala povisiti 5 puta (1), a kariprazina 3 do 4 puta (16), za isti učinak (1). S druge strane, aktivnost ove skupine enzima može se višestruko mijenjati unosom vanjskih supstancija, te kod njihove potpune inhibicije, raspoloživost supstrata ovih enzima, npr. primjenom midazolama sa inhibitorima protein kinaze, se povećava za do više nego peterostruko (21). Nadalje, istodobna primjena više supstrata CYP3A4 dovodi do saturacije ovih enzima, te posljedično do porasta njihovih supstrata.

Velika većina antipsihotika i antidepresiva su supstrati za enzime CYP 450. Izuzetci su amisulprid, sulpirid i paliperidon koji se uglavnom ne metaboliziraju ovim putem, te se ne očekuju interakcije na ovoj razini. Međutim, iako se samo oko 25% paliperidona metabolizira putem CYP450, dodavanje karbamazepina ili fenitoina ubrzava njegov metabolism, vjerojatno povećavajući udio CYP3A4 u njegovom

metabolizmu, ali moguće i putem indukcije P-glikoproteina (24). Nadalje, utvrđeno je i da valproat povisuje koncentracije paliperidona, no teško je reći zbog čega, obzirom na izuzetno složenu i nedovoljno razjašnjenu PK valproata (24).

Antipsihotici u principu ne mijenjaju aktivnost enzima CYP450, osim nekoliko izuzetaka. Antipsihotici nove generacije (19), osim asenapina, u principu ne mijenjaju PK drugih lijekova. S druge strane, levopromazin usporava metabolizam risperidona i povisuje koncentraciju aktivne supstancije (25). S druge strane, brojni lijekovi utječu na PK antipsihotika, uključujući antidepresive, što je često glavni razlog interakcija s antipsihoticima. Pri tome su najsnažniji inhibitori enzima CYP450 paroksetin, fluoksetin i fluvoksamin. Do inhibicije CYP450 dolazi unutar tjedan dana, a toliko je potrebno i da se metabolizam vrati na početne vrijednosti nakon ukidanja inhibitora. Izuzetak je fluoksetin, koji ima najduže poluvrijeme eliminacije, te je potrebno nekoliko tjedana nakon njegovog ukidanja za prestanak učinka.

Obzirom na PK, te, većim dijelom na PK interakcije, kontraindicirane su kombinacije (16, 17):

1. Inhibitora MAO sa antidepresivima, triptanima, linezolidom, tramadolom, petidinom, buspironom
2. Kvetiapina, sertindola, lurasidona i reboksetina, kao i drugih supstrata 3A4 male terapijske širine, sa snažnim inhibitorima enzima CYP3A4 (inhibitori HIV proteaze, azolni antimikotici, eritromicin, klaritromicin, nefazodon, fluvoksamin)
3. Klozapina i karbamazepina zbog veće mogućnosti mijelosupresije
4. Haloperidola, sertindola, citaloprama, escitaloprama, amisulprida i ziprasidona s drugim lijekovima koji produžuju QTc interval
5. Kariprazina sa snažnim induktorima CYP3A4
6. Haloperidola, sertindola, amisulprida, ziprasidona, citaloprama i escitaloprama s drugim lijekovima koji produžuju QTc interval
7. Agomelatina i duloksetina sa snažnim inhibitorima CYP1A2, poput fluvoksamina i ciprofloksacina

Interakcije na razini transportnih proteina

U posljednjem desetljeću provedena su brojna istraživanja transportnih proteina. Oni imaju ulogu u PK mnogih lijekova te izvana unesenih supstancija. Najviše je provedeno istraživanja s P-glikoproteinom. On se nalazi u membranama krvnomoždane barijere, sluznici crijeva, proksimalnim tubulima bubrega i u hepatocitima. Ovaj transporter zapravo predstavlja barijeru, koja sprečava ulazak različitih supstancija u mozak, odnosno, putem sluznice crijeva, u cirkulaciju.

Trenutno još uvijek nema dovoljno podataka, pa tako niti jedinstvenog stava koje su interakcije psihofarmaka s P-glikoproteinom klinički značajne. Međutim,

postoje naznake da aktivnost ovog proteina može utjecati na učinkovitost i podnošljivost antipsihotika. Naime, pretklinička istraživanja su pokazala da gen sa gubitkom funkcije za ovaj transporter, dovodi do 3 do 4 puta više koncentracije aripiprazola (26), te 10 puta više koncentracije aktivne supstancije risperidona (27) u moždanom tkivu, u odnosu na miševe koji su imali aktivnu varijantu ovog gena. Zabrinjava činjenica da plazmatske koncentracije ovih antipsihotika ne moraju biti promijenjene, što znači, da se uobičajenim metodama mjerena koncentracija u krvi, ne može utvrditi ovako visoka koncentracija antipsihoticima u mozgu. Stoga je moguće da interakcije na razini P-glikoproteina razjasne neobične kliničke situacije, kada se teške nuspojave javljaju uz terapijske koncentracije antipsihotika. S druge strane, kod terapijske rezistencije je moguća indukcija aktivnosti ovog transportera do te mjere da su koncentracije u mozgu vrlo niske. Brojni, različiti lijekovi inhibiraju ovaj transporter, a među antipsihoticima u najvećoj mjeri kvetiapin, risperidon i aripiprazol, što prikazuje Tablica 5.

Tablica 5. Supstrati, inhibitori i induktori P-glikoproteina

Supstrati	Inhibitori	Induktori
Amisulprid	Aripiprazol	Gospina trava
Aripiprazol	Ciklosporin A	Karbamazepin
Digoksin	Flufenazin	Neuroinflamacija
Klozapin	Fluoksetin	Ondansetron?
Kvetiapin	Fluvoksamin	Rifampicin
Olanzapin	Haloperidol	THC
Paliperidon	Karvedilol	Valproat (↓)
Risperidon	Ketokonzol	Venlafaksin
Ziprasidon (↓)	Kinidin	
	Klozapin	
	Paroksetin	
	Risperidon	
	Sertralin	
	Sok od grejpa	
	Tamoksifen	
	Verapamil	

Napravljeno prema: Schmitt i sur., 2012; Nagasaka i sur., 2012; Hoosain i sur., 2015; Spina i sur., 2016; Brzozowska i sur., 2017

Na kraju, ali izuzetno bitno, interakcije lijekova se ne mogu promatrati u izolaciji, već PD i PK lijekova ovisi i o drugim čimbenicima, poput dobi, spola, tjelesnim

bolestima, te o farmakogenetici. Interakcije kao posljedice učinka polimorfizama metaboličkih enzima i transportnih proteina, sa lijekovima, česte su u kliničkoj praksi, a među najčešće spadaju one s psihotropnim lijekovima (2,32). Poznavanje ovih polimorfizama jako bi unaprijedilo praksu. Obzirom na nedostatna sredstva za farmakogenetska testiranja kod svakog bolesnika, preporučujemo ih učiniti ista barem kod osoba s kod kojih uporno ne dolazi do terapijskog učinka, ili se razvijaju teške nuspojave neskladno primijenjenoj dozi.

Zaključak

Uzimanje većeg broja lijekova u praksi je često neophodno, ali povećava rizik interakcija. Stoga je ključna procjena koristi i rizika. Ovaj tekst prikazuje pregled najvažnijih interakcija, pri čemu ne obuhvaća sve moguće interakcije antipsihotika, te ne predstavlja zamjenu za upute o propisivanju svakog pojedinog antipsihotika. PK studije interakcija lijekova uglavnom istražuju međusobni utjecaj samo dva lijeka. Medicina bazirana na dokazima odnosi se na prosječnog pacijenta (13). Većina interakcije vjerojatno nije klinički značajna, unatoč činjenici da se danas, u eri polifarmacije u praksi često međusobno primjenjuju lijekovi koji mogu ulaziti u međusobne interakcije (2, 4). Na njih treba posumnjati u slučaju gubitka terapijskog učinka, ili razvoja nuspojava. Interakcije sa vrlo teškim posljedicama srećom su vrlo rijetke, no, poznavajući ovo područje, one se mogu sprječiti (1). Danas postoji opsežna literatura o faktorima korekcije doze kod istodobne primjene lijekova između kojih očekujemo interakcije (24), a neke smjernice su sadržane i u uputama o lijekovima (16 - 17).

Ključ uspjeha nalazi se u individualnom pristupu, pažljivom izboru vrste i doze antipsihotika, a u sklopu dobrog terapijskog saveza s bolesnikom, poštujući njegove želje i životne navike.

LITERATURA

1. de Leon J. Why do you keep telling me that drug-drug interactions are important in psychopharmacology when I do not see them in my clinical practice? - my failure to convince clinicians. *J Clin Psychopharmacol* 2019; 39(1): 1-4.
2. Reynolds KK, Pierce DL, Weitendorf F, i sur. Avoidable drug-gene conflicts and polypharmacy interactions in patients participating in a personalized medicine program. *Per Med* 2017; 14(3): 221-33.
3. Jeleć V, Bajić Ž, Šimunović Filipčić I, i sur. Utilization of somatic healthcare in Croatian patients with schizophrenia spectrum disorder, major depression, PTSD and the general population. *BMC Psychiatry* 2019; 19(1): 203.
4. Bosak M, Słowik A, Iwańska A, i sur. Co-medication and potential drug interactions among patients with epilepsy. *Seizure* 2019; 66: 47-52.
5. Piña IL, Di Palo KE, Ventura HO. Psychopharmacology and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(20): 2346-59.
6. Kennedy WK, Jann MW, Kutscher EC. Clinically significant drug interactions with atypical antipsychotics. *CNS Drugs* 2013; 27(12): 1021-48.

7. Šagud M. Nuspojave psihofarmaka kao hitna stanja u psihiatriji. U: Jukić V, Ostojić D, ur. Hitna stanja u psihiatriji. Zagreb: Medicinska naklada, 2018, str. 92-103.
8. Shafiekhani M, Mirjalili M, Vazin A. Psychotropic drug therapy in patients in the intensive care unit - usage, adverse effects, and drug interactions: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2018; 14: 1799-1812.
9. Goodlet KJ, Zmarlicka MT, Peckham AM. Drug-drug interactions and clinical considerations with co-administration of antiretrovirals and psychotropic drugs. *CNS Spectr* 2019; 24(3): 287-312.
10. Swenson RS, Murphy-Ende K. Prolonged QT interval in patients receiving psychotropic medications. *J Am Psychiatr Nurses Assoc* 2019;1078390319873049. doi: 10.1177/1078390319873049.
11. Šagud M, Mihaljević Peleš A, Vuksan Čusa B, i sur. Antipsychotic interactions - Why do they matter? *Medicus* 2017; 26(2): 141-50.
12. Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP. Therapeutic drug monitoring of olanzapine: the combined effect of age, gender, smoking, and comedication. *Ther Drug Monit* 2003; 25(1): 46-53.
13. Spina E, de Leon J. Clinically relevant interactions between newer antidepressants and second-generation antipsychotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014; 10(5): 721-46.
14. Spina E, Hiemke C, de Leon J. Assessing drug-drug interactions through therapeutic drug monitoring when administering oral second-generation antipsychotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016; 12(4): 407-22.
15. Spina E, Pisani F, de Leon J. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions of antiepileptic drugs with new antidepressants and new antipsychotics. *Pharmacol Res* 2016A; 106: 72-86.
16. www.fda.gov
17. www.halmed.hr
18. Sagud M, Mihaljević Peles A, Pivac N. Smoking in schizophrenia: recent findings about an old problem. *Curr Opin Psychiatry* 2019; 32(5): 402-8.
19. Urichuk L, Prior TI, Dursun S, i sur. Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions. *Curr Drug Metab* 2008; 9(5): 410-8.
20. Rong C, Carmona NE, Lee YL, i sur. Drug-drug interactions as a result of co-administering Δ9-THC and CBD with other psychotropic agents. *Expert Opin Drug Saf* 2018; 17(1): 51-4.
21. Filppula AM, Laitila J, Neuvonen PJ, i sur. Potent mechanism-based inhibition of CYP3A4 by imatinib explains its liability to interact with CYP3A4 substrates. *Br J Pharmacol* 2012; 165(8): 2787-98.
22. Mannheimer B, von Bahr C, Pettersson H, Eliasson E. Impact of multiple inhibitors or substrates of cytochrome P450 2D6 on plasma risperidone levels in patients on polypharmacy. *Ther Drug Monit* 2008; 30(5): 565-9.
23. Kiene K, Hayasi N, Burhenne J, i sur. Microdosed midazolam for the determination of cytochrome P450 3A activity: Development and clinical evaluation of a buccal film. *Eur J Pharm Sci* 2019; 135: 77-82.
24. Schoretsanitis G, Spina E, Hiemke C, i sur. A systematic review and combined analysis of therapeutic drug monitoring studies for oral paliperidone. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; 11(6): 625-39.
25. Paulzen M, Schoretsanitis G, Stegmann B, i sur. Pharmacokinetic considerations in antipsychotic augmentation strategies: How to combine risperidone with low-potency antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017; 76: 101-6.
26. Wang JS, Zhu HJ, Donovan JL, i sur. Aripiprazole brain concentration is altered in P-glycoprotein deficient mice. *Schizophr Res* 2009; 110(1-3): 90-4.
27. Kirschbaum KM, Uhr M, Holthöwer D, i sur. Pharmacokinetics of acute and sub-chronic aripiprazole in P-glycoprotein deficient mice. *Neuropharmacology* 2010; 59(6): 474-9.

- 28.Schmitt U, Kirschbaum KM, Poller B, i sur. In vitro P-glycoprotein efflux inhibition by atypical antipsychotics is in vivo nicely reflected by pharmacodynamic but less by pharmacokinetic changes. *Pharmacol Biochem Behav* 2012; 102(2): 312-20.
- 29.Nagasaka Y, Oda K, Iwatsubo T, i sur. Effects of aripiprazole and its active metabolite dehydroaripiprazole on the activities of drug efflux transporters expressed both in the intestine and at the blood-brain barrier. *Biopharm Drug Dispos* 2012; 33(6): 304-15.
- 30.Hoosain FG, Choonara YE, Tomar LK, i sur. Bypassing P-glycoprotein drug efflux mechanisms: Possible applications in pharmacoresistant schizophrenia therapy. *Biomed Res Int* 2015; 484963.
- 31.Brzozowska NI, de Tonnerre EJ, Li KM, i sur. The differential binding of antipsychotic drugs to the ABC transporter P-glycoprotein predicts cannabinoid-antipsychotic drug interactions. *Neuropsychopharmacology* 2017; 42(11): 2222-31.
- 32.Klarica Domjanović I, Lovrić M, Trkulja V, i sur. Interaction between ABCG2 421C>A polymorphism and valproate in their effects on steady-state disposition of lamotrigine in adults with epilepsy. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84(9): 2106-19.

UDK 616.894

STRUČNI RAD
PROFESSIONAL PAPER

DEMENTIA WITH LEWY BODIES AND NEUROLEPTIC SENSITIVITY - WALKING ON THIN ICE

Gabriela Novotni¹, Antoni Novotni²

¹*University Clinic of Neurology, University Ss Cyril and Methodius - Skopje,
Republic of North Macedonia*

²*University Clinic of Psychiatry, University Ss Cyril and Methodius - Skopje,
Republic of North Macedonia*

Key words: Dementia with Lewy bodies, antipsychotics, visual hallucinations

Ključne riječi: demencija s Lewijevim tjelešćima, antipsihotici, vidne halucinacije

ABSTRACT

Dementia with Lewy bodies (DLB) is often under and misdiagnosed, although it represents the second most common form of dementia, after Alzheimer's dementia. It is estimated that around 22% of all dementia cases are attributed to dementia with Lewy bodies, also known as Lewy body dementia. DLB is often presented as if in the middle of the spectrum disorders which begins with Alzheimer's disease and ends with Parkinson's disease. This way of understanding DLB, has also histopathological confirmation as in the brains of DLB patients, both Lewy bodies and amyloid plaques are found.

Except for dementia, as the name suggests, the clinical presentation is enriched by vivid visual hallucinations, delirium, parkinsonism, frequent falls, syncope and REM sleep behavior disorder. Despite there is no cure for DLB, the aforementioned symptoms and signs are often treated with different groups of psychotropics including neuroleptics and antiparkinsonian drugs. Although parkinsonism is a prominent sign in DLB, the treatment response to antiparkinsonian drugs is weak, with high risk of aggravation of visual hallucinations and delirium.

On the other hand, cholinesterase inhibitors have been shown to be more effective in patients with dementia with Lewy bodies than in patients with Alzheimer's dementia. Psychotic symptoms occur in about 80% of DLB patients and antipsychotics are often prescribed, even traditional ones. This is where professionals, psychiatrists and neurologists, are walking on thin ice, especially if the diagnose od DLB is not suspected. DLB patients have severe, even life-threatening adverse reactions that may even triple the rate of mortality.

We discuss the importance of timely and accurate diagnose of dementia with Lewy bodies especially in the light of avoiding neuroleptics and offering individually tailored pharmacological and nonpharmacological treatment to improve quality of life and reduce caregivers' burden.

Introduction

Dementia with Lewy bodies (DLB) is often under and misdiagnosed, although it represents the second most common form of neurodegenerative dementia, after Alzheimer's dementia. It is estimated that around 22% of all dementia cases are attributed to Dementia with Lewy bodies.

Postmortem findings suggest that DLB accounts for 20% to 34% of all dementia cases and is often underdiagnosed (1). DLB is often presented as if in the middle of the spectrum disorders which begins with Alzheimer's disease and ends with Parkinson's disease. It might be confusing though when using the terms dementia with Lewy bodies and Lewy body dementia. One can find these terms used as synonyms in older literature, but lately the term Lewy body dementias is used as an umbrella term for dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia, sharing common pathological and clinical features (2). On the other hand this spectrum of disorders extends beyond dementias only, so the term Lewy body disease (LBD) represents the spectrum of disorders composed of dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia (PDD) and Parkinson's disease (PD). The 1-year rule still remains valid for distinguishing DLB from PDD in the clinical setting family physicians must be able to recognize and appropriately manage this condition (3). What might also help in distinguishing DLB and PDD is the conclusion from cohort studies that DLB patients are younger at symptom onset than those with PDD and with more hallucinations and cognitive fluctuations (4).

The common pathological feature that binds them under this umbrella are Lewy bodies and Lewy neurites, both of which composed of α -synuclein (5). In DLB, the presence of Lewy bodies is predominantly in the subcortical and cortical (frontotemporal) regions of the brain, but amyloid plaques can as well be found. On the other hand neurofibrillary tangles are less common in DLB (3).

It took twelve years, after Kosaka and colleagues first reported the finding of Lewy bodies wide spread through the cortex of patients with dementia in 1984, until the key features of DLB were summarized in to consensus guidelines after the first international workshop of the Consortium on dementia with Lewy body in 1996 (3). To be even more complicated and confusing, according to Tiarboschi et al., approximately 50% of subjects showing typical DLB pathology at neuropathological post-mortem examination, did not show the characteristic clinical picture of DLB during life, but typically presented with global cognitive decline very suggestive for

Alzheimer's disease. The neuropathological studies in these cases show additional high levels of AD neuropathological change (6).

As the population ages and the life span is expected to extend even more in the future to come, the number of cases of all dementias is expected to increase, as well as the number of people living with dementia with Lewy bodies (3). This spreads a light on the necessity of establishing sensitive and specific biomarkers for DLB as the state of the art in its diagnosing. This way, the percentage of misdiagnosed and underdiagnosed DLB cases would certainly decrease. One might find this urge of precise diagnosing unnecessary in times when no specific treatment for DLB is available, but having in to consideration the topic of this review, early and precise diagnosing of DLB, prevents use of neuroleptics (especially typical) and thus reduces the possibility for severe adverse reactions such as neuroleptic malignant syndrome and mortality rate.

Clinical presentation, diagnostic criteria and misdiagnosing

The clinical presentation of dementia with Lewy bodies is highly variable and differs from one patient to another but can also vary over time within the individual. The spectrum of DLB presentation involves cognitive, neuropsychiatric, sleep, motor, and autonomic symptoms (2). Fluctuating levels of cognitive impairment, recurrent visual hallucinations, spontaneous extrapyramidal motor features and a history of rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder (RBD) were the most prominent symptoms, and the presence of two or more of these symptoms in an individual with dementia is now considered sufficient for a clinical diagnosis of probable DLB (4). The clinical presentation is enriched by the presence of syncope, falls, sleep disorders, and depression (3). Having the big picture on mind, using toolkits and structured questionnaires might reduce the rate of misdiagnosing.

The fourth dementia with Lewy Bodies (DLB) Consortium has updated and refined its recommendations about the clinical and pathologic diagnosis of DLB. A considerable pathologic heterogeneity has been reported in DLB brains. Despite the typical clinical presentation DLB cases, there are also atypical that lead to misdiagnosis, usually as AD and in those cases abundant neocortical neuritic plaques and tangles were found to be present in addition to Lewy bodies. According to McKeith et al, these mixed pathology cases are common and this is the explanation why up to half of carefully research-diagnosed patients with AD may have unsuspected Lewy-related pathology at autopsy (7).

From neuropsychological perspective, analyzing deterioration in cognitive domains, disproportionate attentional, executive function, and visual processing deficits relative to memory and naming impairment, are typically found in DLB patients. Having in mind the importance of early diagnosing, findings that spatial

and visual-perceptual difficulties in DLB patients occur early in the course of the disease might be a neuropsychological marker to help differentiating DLB from other dementias (7). Core clinical features for DLB are fluctuating cognition with variations in alertness and attention, visual hallucinations, REM sleep behavior disorder (RBD) and parkinsonism (bradykinesia, rest tremor or rigidity) (4).

Complex, well-formed visual hallucinations occur in up to 80% of patients with DLB. It is often that patients report seeing people, children, or animals or have the sense of presence, and visual illusions. This symptom is the main cause for antipsychotic prescription, even though, at least when the disease is not in an advanced stage, the insight is preserved, the presence of visual hallucinations does not cause distress and therefore treatment is not recommended.

Parkinsonism is another core clinical feature of DLB, but with less prominent motor features than in Parkinson's disease. The last core clinical feature is REM sleep behavior disorder (RBD) that usually occurs very early, years before diagnosing of DLB is done. It is presented as acting out the dream content with movements, due to the absence of normal REM sleep atonia. RBD is included as a core clinical feature even though rarely reported to the clinician if patient or family member not asked, because studies confirmed that it occurs frequently in autopsy-confirmed cases compared with non-DLB (76% vs 4%) (7).

Except for the core clinical features, the DLB Consortium also suggests supportive clinical features, although less specific, but common even early in the course of the disease. These supportive DLB clinical features are *hypersomnia* presented as excessive daytime sleepiness, *hyposmia*, *postural instability*, *repeated falls*, *syncope* or *transient episodes of unresponsiveness*, *severe autonomic dysfunction (orthostatic hypotension, constipation, urinary incontinence)*, *delusions*, *apathy*, *anxiety*, *depression* and *severe antipsychotic sensitivity* (4).

The importance of the last of the supportive features is limited because of the reduced prescribing of D2 receptor blocking antipsychotics, but on the other hand this leads to increased mortality rate if DLB remains under or misdiagnosed.

In order to reduce the rate of under and misdiagnosing of dementia with Lewy bodies, the DLB consortium includes indicative and supportive biomarkers in patient's assessment.

Indicative biomarkers are reduced dopamine transporter (DaT) uptake in basal ganglia demonstrated by SPECT or PET, abnormal (low uptake) MIBG-myocardial scintigraphy, and polysomnographic confirmation of REM sleep without atonia (4). Supportive biomarkers include relative preservation of medial temporal lobe structures on CT/MRI scan, generalized low uptake on SPECT/PET perfusion/metabolism scan with reduced occipital activity and prominent posterior slow wave activity on EEG with periodic fluctuations in the pre-alpha/theta range (4).

Treatment in patients with dementia with Lewy bodies - walking on thin ice

The importance for accurate diagnosis is the paramount in medicine in general, but when discussing the management of DLB it is essential as it is more complex than many neurodegenerative diseases. Making a decision to treat isolated set of symptoms in DLB causes complications in other symptom domains (8).

The presence of delirium and vivid, well-formed visual hallucinations usually brings DLB patients to psychiatric consultations, and therefore the risk of antipsychotics prescription. On the other hand, the presence of parkinsonism is the major cause for the patient to be referred to neurologist. Initiation of dopaminergic treatment may worsen the mental status and elicit vivid visual hallucinations, thus again leading to antipsychotics overuse and misuse, creating a circulus vicious.

Thus, symptoms managed in isolation and by different specialists, makes treatment outcome poor and increases the risk of drugs adverse effects. A combination of pharmacologic and nonpharmacologic approaches is optimal (7).

Neuroleptics unfortunately are frequently and extensively used to treat psychoses and behavioral disturbances in patients with dementia in general. As vivid visual hallucinations are one of the core clinical features of DLB, the risk of use and misuse of neuroleptics in DLB patients is even higher. Prescription rates of 60% have been reported (9). In our study group of 144 Alzheimer's dementia patients, 22,9% were treated with antipsychotics, 30,5% with antidepressants and 19,5 % with benzodiazepines, which is also a high percentage of antipsychotic use in dementia patients having in to consideration that all of this AD patients were cared for within their home, not placed in nursing homes.

The side-effects of neuroleptics can occur in any patient but in DLB patients are more prominent and severe. McKeith et al reported that 50% of DLB patients exposed to neuroleptics experienced a severe "sensitivity reaction" presented as cognitive decline, parkinsonism, drowsiness, and features of the neuroleptic malignant syndrome (NMS) that led to a 3-fold increase in mortality. These effects are associated with a threefold increase in stroke occurrence and a twofold to fourfold increase in the rate of cognitive decline. More important, these reactions are not dose-related, can occur even after a single dose and more often when taking typical neuroleptics (such as haloperidol), but severe neuroleptic sensitivity reactions have also been reported in response to atypical neuroleptics (8 - 10). Culo et al. report results from a double-blinded randomized study on the tolerability and efficacy of citalopram and risperidone in the treatment of behavioral and psychotic symptoms in patients with DLB and Alzheimer disease. They report a significantly higher proportion of participants with DLB (68%) than with AD (50%) that discontinued the study prematurely due to side effects and participants with

DLB randomized to risperidone experienced a higher overall burden of side effects. They concluded that most patients with behavioral disturbances or psychosis associated with DLB tolerated citalopram or risperidone poorly and did not seem to benefit from either medication (11).

The presence of both Lewy bodies and amyloid plaques with deficiencies in both acetylcholine and dopamine neurotransmitters suggests that dementia with Lewy bodies represents the middle of a disease spectrum ranging from Alzheimer's disease to Parkinson's disease. Cholinesterase

inhibitors have been shown to be more effective in DLB patients than in those with Alzheimer's disease (3). Although dopaminergic deficiency primarily determines the akinetic-rigid symptoms of PDD and DLB, there is overwhelming evidence that cholinergic dysfunction underpins many of the cognitive impairments and psychotic features (12). Meta-analyses of Class I clinical trials of rivastigmine and donepezil support the use of cholinesterase inhibitors (CHEIs) in DLB for improving cognition, global function, and activities of living, with evidence that even if patients do not improve with CHEIs they are less likely to deteriorate while taking them. The efficacy of memantine in DLB is less clear, but it is well-tolerated and may have benefits, either as monotherapy or adjunctive to a CHEI (13, 14). CHEIs may produce substantial reduction in apathy and improve visual hallucinations and delusions in DLB (15). When using CHEI in DLB patients, one must be very cautious as cardiac denervation in DLB, might increase the risk of symptomatic bradycardia or QT prolongation. Also gastrointestinal dysautonomia in patients with DLB makes them prone and at risk for the common cholinesterase inhibitor side effects as nausea, vomiting, diarrhea, anorexia, and weight loss (16).

Depressive symptoms are also common in DLB possibly due to early pathology in serotonergic projection cells of the dorsal raphe, and as there is a general advice on depression in dementia, selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, and mirtazapine are options in DLB too (7, 8).

Parkinsonism is often less responsive to dopaminergic treatments in DLB than in PD and their use may be associated with an increased risk of psychosis, although some patients may benefit from levodopa preparations introduced at low doses and increased slowly to the minimum required to minimize motor disability without exacerbating psychiatric symptoms. Dopaminergic therapies and anticholinergic medications can adversely affect cognition and behavior, leading to confusion and psychosis (3, 7).

In treating REM sleep behavior disorder, nonpharmacological treatments, melatonin and clonazepam have been shown to be most effective (8).

McKeith et al. conclude that poor efficacy and the potential increased morbidity and mortality risks associated with pharmacologic treatments in DLB, lead to

an increased need of developing nonpharmacologic management strategies. There are promising preliminary evidence for exercise (both motor and cognitive benefits), cognitive training, and caregiver-oriented education and training to manage psychiatric symptoms including agitation and psychosis in patients with DLB (7).

Conclusion

Dementia with Lewy bodies is a devastating disease. The spectrum and variations of clinical presentation, lack of awareness of its presence in older population often leads to under and misdiagnosing. Symptomatic treatment of isolated symptoms and not having the big picture in mind, is the core reason for aggravation of symptoms that leads to even higher reduction in quality of life and what is even more important, to serious drug adverse effects that increase mortality rate. Having on mind that DLB is the second most common of neurodegenerative dementias, using consensus guidelines and tool kits in the process of diagnosing, might reduce the rate of misdiagnosing and improve treatment strategies. Establishing sensitive and specific biomarkers for DLB is what is urgently needed to provide the state of the art in its diagnosing. Early and accurate diagnose, multidisciplinary team and treatment approach and individualized pharmacological and nonpharmacological treatment should be the paramount in treatment management of patients with Lewy body dementia.

REFERENCES

1. Baskys A. Lewy body dementia: the litmus test for neuroleptic sensitivity and extrapyramidal symptoms. *J Clin Psychiatry* 2004;65(Suppl 11):16-22.
2. Taylor JP, McKeith IG, Burn DJ, Boeve BF, Weintraub D, Bamford C, et al. New evidence on the management of Lewy body dementia. *Lancet Neurol.* 2019;10(19):30153-X.
3. Neef D, Walling AD. Dementia with Lewy bodies: an emerging disease. *Am Fam Physician* 2006;73(7):1223-9.
4. Outeiro TF, Koss DJ, Erskine D, Walker L, Kurzawa-Akanbi M, Burn D, et al. Dementia with Lewy bodies: an update and outlook. *Mol Neurodegener* 2019;14(1):5. doi: 10.1186/s13024-019-0306-8.
5. Kasuga K, Ikeuchi T. [Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers for dementia with Lewy bodies]. *Brain Nerve* 2012;64(5):505-13.
6. Tiraboschi P, Attems J, Thomas A, Brown A, Jaros E, Lett DJ, et al. Clinicians' ability to diagnose dementia with Lewy bodies is not affected by beta-amyloid load. *Neurology* 2015;84(5):496-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000001204.
7. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017;89(1):88-100. doi: 10.1212/WNL.0000000000004058.
8. Boot BP. Comprehensive treatment of dementia with Lewy bodies. *Alzheimers Res Ther.* 2015;7(1):45. doi: 10.1186/s13195-015-0128-z. eCollection 2015.
9. Ballard C, Grace J, McKeith I, Holmes C. Neuroleptic sensitivity in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Lancet*

- 1998;351(9108):1032-3. doi: 10.16/s0140-6736(05)78999-6.
10. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14(3):191-210. doi: 10.1097/01.jgp.0000200589.01396.6d.
- 11.Culo S, Mulsant BH, Rosen J, Mazumdar S, Blakesley RE, Houck PR, et al. Treating neuropsychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies: a randomized controlled-trial. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2010;24(4):360-4. doi: 10.1097/WAD.0b013e3181e6a4d7.
- 12.Burn DJ, McKeith IG. Current treatment of dementia with Lewy bodies and dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18(Suppl 6):S72-9. doi: 10.1002/mds.10566.
- 13.Stinton C, McKeith I, Taylor JP, Lafourture L, Mioshi E, Mak E, et al. Pharmacological Management of Lewy Body Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* 2015;172(8):731-42. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.14121582.
- 14.Wang HF, Yu JT, Tang SW, Jiang T, Tan CC, Meng XF, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(2):135-43. doi: 10.1136/jnnp-2014-307659.
- 15.McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000;356(9247):2031-6. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03399-7.
- 16.Boot BP, Orr CF, Ahlskog JE, Ferman TJ, Roberts R, Pankratz VS, et al. Risk factors for dementia with Lewy bodies: a case-control study. *Neurology* 2013;81(9):833-40. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a2cbd1.

PRIMJENA DUGODJELUJUĆIH INJEKCIJSKIH (DEPOT) ANTIPSIHOTIKA U LIJEČENJU OSOBA OBOLJELIH OD SHIZOFRENIJE – INTERVENCIJE MEDICINSKE SESTRE

USE OF LONG-ACTING INJECTABLE ANTIPSYCHOTICS (DEPOT) IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA - NURSE INTERVENTIONS

Senka Repovečki^{1,2}, Jasmina Bektić Hodžić¹

¹Klinika za psihijatriju Vrapče, Zagreb

²Zdravstveno veleučilište u Zagrebu, Zagreb

Ključne riječi: antipsihotik; depot; dugodjelujući; primjena lijeka; sestrinske intervencije; shizofrenija

Key words: *antipsychotics; depot; drug administration; long-acting; nursing interventions; schizophrenia*

SAŽETAK

Psihofarmakološka terapija se smatra nezaobilaznom u liječenju osoba oboljelih od shizofrenije i drugih poremećaja sa psihozom. Poznato je da je nesuradljivost u uzimanju lijekova povezana s povećanim rizikom ponovne pojave bolesti, hospitalizacije i suicidalnim pokušajima. Posljedice nesuradljivosti dovode do negativnih socijalnih i ekonomskih posljedica za bolesnika, članove obitelji, službe za mentalno zdravlje i za društvo u cjelini.

Procjenjuje se da najmanje 40-60% oboljelih ne prihvataju terapiju ili je ne uzimaju kako je propisana. Dugodjelujući injekcijski (depot) antipsihotici razvijaju se s ciljem povećanja adherentnosti i oporavka oboljelih od shizofrenije. No, i upotreba depot antipsihotika kod bolesnika izaziva nelagodu zbog neupućenosti o lijeku, straha od igle ili se pak javlja spoznaja bolesnika o „teškoj bolesti“ jer redovito dolazi na aplikaciju lijeka. Primjena depot antipsihotika koji može izazvati post-injekcijski delirijum/sedacijski sindrom, utjecala je na razvoj novog koncepta liječenja u Hrvatskoj, koncepta intermitentnog liječenja, oblika liječenja između bolničkog i vanbolničkog. Sama primjena lijeka je zavisna intervencija, koju ordinira liječnik, a samostalno provodi medicinska sestra. S obzirom na činjenicu da medicinska sestra u odnosu na ostale članove tima najviše

vremena provodi uz bolesnika, važno je da održava terapijski odnos s bolesnikom. Terapijski odnos se pokazao najboljim prediktorom suradljivosti, slijede uvid i vjerovanja o bolesti i liječenju, a tek zatim faktori poput nuspojave lijeka. Mnogi bolesnici nisu informirani o svojoj bolesti i liječenju tako da npr. mnogi ne znaju zašto uzimaju lijekove. Bolesnik koji razumije zašto treba uzimati lijek biti će više suradljiv. Ponekad, a i ne tako rijetko, bolesnik zbog sumanutih ideja ne zna izraziti niti osnovne potrebe, još manje uočiti nuspojave psihofarmaka, koje može medicinskoj sestri prijaviti kao nuspojavu lijeka. Medicinska sestra koja primjenjuje propisanu terapiju mora poznavati principe psihofarmakoterapije, što kod bolesnika mora promatrati i kontrolirati, odnosno pravovremeno reagirati na nuspojave i njihove komplikacije i točno prenijeti informaciju ostalim članovima tima. U razgovoru s bolesnikom, medicinska sestra daje mu osnovne upute o lijekovima na jednostavan i razumljiv način i uspostavlja pozitivan odnos bolesnika prema uzimanju lijekova.

Pravilnoprovedenim sestrinskim intervencijama olakšava potreškoće vezane uz nuspojave psihofarmaka te stalno pratiti razvoj i dinamiku na području psihofarmakologije kako bi unaprijedila svoje znanje i rad.

ABSTRACT

Psychopharmacological therapy is considered to be unavoidable in the treatment of patients with schizophrenia and other disorders with psychosis. Non-compliance in taking medication is known to be associated with an increased risk of disease recurrence, hospitalization and suicidal attempts. The consequences of non-compliance lead to negative social and economic consequences for the patient, family members, mental health services and society as a whole. It is estimated that at least 40-60% of patients do not accept or do not take therapy as prescribed. Long-acting injectable antipsychotics (depot) have been developed to increase the adherence and recovery of schizophrenia patients. However, the use of long-acting antipsychotics (depot) in patients can cause discomfort because of ignorance about the drug, fear of the needle, or patient's awareness of a "serious illness" because they regularly come to the drug application. The use of long-acting injectable antipsychotics (depot) which may cause the post-injection delirium/sedation syndrome has influenced the development of a new treatment concept in Croatia, the concept of intermittent treatment, a form of treatment between hospital cure and out of hospital cure. The administration of the drug itself is a dependent intervention, prescribed by a physician and independently administered by a nurse. Due to the fact that the nurse, compared to other team members, spends the most time with the patient, it is important that she maintain a therapeutic relationship with the patient. The therapeutic relationship has proven to be the best predictor of compliance, followed by insight and beliefs about the disease and treatment, and only then factors such as the side effect of the drug. Many patients are unaware of their illness and treatment, for

example, many do not know why they are taking medication. A patient who understands why to take the drug will be more cooperative. Sometimes, and not so infrequently, the patient is not able to express even the basic

needs due to delusional ideas, much less to notice the side effects of psychopharmaceuticals, which patients can report to the nurse as a side effect of the drug. The nurse who administers the prescribed therapy must be familiar with the principles of psychopharmacotherapy, what should be observed and controlled in patients, respectively, the nurse should respond in a timely manner to the side effects and their complications and accurately communicate the information to other team members. In talking with the patient, the nurse gives the patient basic instructions about the medication in a simple and understandable way and establishes a positive attitude of the patient towards taking the medication. Properly implemented nursing interventions facilitate the difficulties associated with the side effects of psychopharmaceuticals and constantly monitor developments and dynamics in the field of psychopharmacology to enhance their knowledge and work.

Uvod

Nesuradljivost u uzimanju propisane terapije predstavlja problem kod većine bolesnika koji se liječe od kroničnih bolesti. Izazovi u liječenju shizofrenije time su veći zbog same prirode bolesti. Oni uključuju izravan utjecaj pozitivnih i negativnih simptoma, kognitivne poremećaje, depresiju, nedostatak uvida u bolest, socijalnu izolaciju i stigmu. Uvid u bolest jedan je od prediktora suradljivosti u liječenju (1) i može značajno poboljšati suradljivost i prognozu bolesti. Vjerovanje da će lijek izazvati ovisnost negativno djeluje na suradljivost.

Slijedom navedenog, ne iznenađuju istraživanja koja navode nešto veći postotak nesuradljivosti u uzimanju propisane terapije kod osoba oboljelih od shizofrenije u odnosu na druge kronične bolesti i poremećaje (2). Heterogenost ove bolesti ne očituje se samo u kliničkoj slici već i u bolesnikovom odgovoru na terapiju, a time i na prognozu. Stoga, ne postoje dva identična bolesnika oboljela od shizofrenije (3). Otkriće lijekova za liječenje shizofrenije i sličnih poremećaja spada u značajni napredak medicine. Svi antipsihotici su efikasni u liječenju psihotičnih poremećaja, ali se razlikuju po neželjenim efektima koji značajno utječu na život oboljele osobe. Danas se u svim stručnim smjernicama za liječenje shizofrenije preporučuje prvo dati novije atipične antipsihotike zbog toga što izazivaju manje neželjenih nuspojava. Antipsihotici će dovesti do povlačenja akutnih simptoma u 90% slučajeva. Mnoga istraživanja su pokazala kako je terapija antipsihoticima u početku bolesti od krucijalne važnosti za poboljšanje ishoda liječenja i može prevenirati funkcionalnu deterioraciju i nastanak kronične bolesti. U svom istraživanju Zhornitsky i Stip su

pokazali da je zbog relapsa hospitalizirano 42% bolesnika koji su bili na terapiji antipsihotikom, u odnosu na 62% onih koji ih nisu uzimali. Procjenjuje se da najmanje 40-60% oboljelih ne prihvataju terapiju ili je ne uzimaju kako je propisana (4).

Mali postotak osoba doživi jednu psihotičnu epizodu, potpuno se oporavi i nema potrebu za farmakoterapijom. Ipak, za većinu oboljelih od shizofrenije bolest je kroničnog tijeka, uz činjenicu da je za veliki postotak oboljelih dugoročna prognoza stabilna i povoljna.

Dugodjelujući injekcijski (depot) antipsihotici počinju se koristiti 1966. godine s ciljem povećanja adherentnosti i oporavka oboljelih od shizofrenije.

Prikriveno ne uzimanje oralne terapije antipsihotika rezultira i dalje prisutnošću simptoma bolesti, te se povećava doze ili mijenja lijek. Uvođenje depot antipsihotika koristan je način da se utvrdi je li oboljela osoba razvila otpornost na lijek ili je u pozadini nesuradljivost u uzimanju terapije (5).

U Hrvatskoj su trenutno dostupna tri dugodjelujuća injekcijska antipsihotika prve generacije (flufenazin, haloperidol, zuklopentiksol) i četiri druge generacije (risperidon, paliperidon, olanzapin i aripiprazol). Profili nuspojava depot antipsihotika razlikuju se, ali su slični nuspojavama lijekova u oralnom obliku, iako se mogu pojavit dodatni štetni učinci povezani s aplikacijom lijeka. Lokalni štetni učinci na mjestu aplikacije su blagi i vrlo rijetki, a uključuju edem, crvenilo i bol na mjestu primjene. Kirson i suradnici, pokazali su u tri odvojene marta analize veću učinkovitost depot antipsihotika u odnosu na oralne antipsihotike u analizi retrospektivnih i prospektivnih studija, no nisu prikazali razliku u brzini recidiva (6). U zadnje vrijeme povećao se interes za korištenje depot antipsihotika posebno u ranim fazama shizofrenije, u svrhu poboljšanja rezultata liječenja i prognoze bolesti (7).

Terapijsko okruženje

Terapijski odnos se pokazao najboljim prediktorom suradljivosti, slijede uvid i vjerovanja o bolesti i liječenju, a tek zatim faktori poput nuspojave lijeka. S obzirom na to da medicinska sestra najviše vremena provodi uz bolesnika, važno je da održava terapijski odnos i stvara pozitivno terapijsko okruženje. Kvaliteta terapijskog okruženja očituje se kroz komunikaciju članova zdravstvenog tima i bolesnika. Ugodno i pozitivno terapijsko okruženje utječe na pridržavanje preporuka vezanih za uzimanje terapije.

Negativan stav prema lijekovima i iskustvo prisilnog uzimanja terapije kod prijema utječe na loš uvid o bolesti i lošiju suradljivost bolesnika. Prilikom procjene i razgovora s bolesnikom medicinska sestra treba stvarati pozitivno ozračje vezano uz primjenu propisanog lijeka. Također, treba znati da postoji namjerna i nenamjerna

nesuradljivost u uzimanju terapije kod bolesnika. Namjerna nesuradljivost nastaje kada bolesnik doneše odluku da ne uzima lijekove kako je propisano, najčešće zbog zdravstvenih uvjerenja o štetnosti lijekova. Nenamjerna nesuradljivost nastaje kada praktični problemi ometaju pridržavanje, bolesnik je zaboravio uzeti lijek ili ima poteškoće u podizanju lijekova na recept. Bolesnici rijetko govore liječniku o nepoštivanju uzimanja terapije i tako nesuradljivost ostaje prikrivena, no u dobrom terapijskom odnosu s medicinskom sestrom lakše će prijaviti propuste u uzimanju terapije (8). Dokazi iz pregledanih studija pokazuju da su čisto didaktičke psihohedukacijske intervencije najmanje učinkovite za poboljšanje suradljivosti kod uzimanja lijekova. Uspješni oblici bihevioralnih i kognitivnih intervencija koji poboljšavaju suradljivost kod uzimanja terapije usmjereni su na poboljšanje terapijskog odnosa, uključujući bolesnikova uvjerenja i očekivanja od terapije, te su koristili konkretnе tehnike rješavanja problema (5).

Sestrinske intervencije kod primjene depot antipsihotika

Primjena depot antipsihotika koji može izazvati post-injekcijski delirijum/sedacijski sindrom, utjecala je na razvoj intermitentnog liječenje u psihijatriji. Intermitentno liječenje predstavlja oblik liječenja između bolničkog i vanbolničkog. U intermitentnom liječenju sudjeluje multidisciplinarni tim Klinike za psihijatriju Vrapče kojeg sačinjavaju psihijatar, medicinska sestra, psiholog, socijalni radnik, socijalni pedagog i radni terapeut (9). Osim pregleda kod psihijatra, bolesnici su uključeni u niz socioterapijskih aktivnosti.

Aktivnosti koje se provode usmjerene su na grupni rad s bolesnicima, individualno savjetovanje o problemima vezanim uz terapiju, socioekonomske i obiteljske probleme, te poticanje kreativnosti i trening socijalnih vještina. Medicinska sestra koja radi u ambulantu za intermitentno liječenje uzima sestrinsku anamnezu od bolesnika, kontrolira vitalne funkcije i tjelesnu težinu, priprema i aplicira propisanu terapiju, opservira bolesnika, dijeli obrok, dokumentira, vodi registar dolazaka i primjene lijeka, educira bolesnika o zdravim stilovima života te koordinira rad ostalih članova tima. Medicinske sestre koje su završile edukaciju iz grupne psihoterapije, vode savjetodavne grupe s bolesnicima. Ukoliko bolesnik ne dođe na planiranu aplikaciju lijeka medicinska sestra kontaktira bolesnika. Klinička praksa unutar naše ambulante donosi dobre rezultate, jer uslužne intervencije telefonskog poziva upućenog bolesniku pozitivno utječu na redovitost dolaska na aplikaciju lijeka onih bolesnika kod kojih postoji mogućnost izostanaka. Često bolesnici sami kontaktiraju medicinsku sestru kada su spriječeni doći na aplikaciju lijeka zbog opravdanog razloga (viroza, iznenadni smrtni slučaj u obitelji i slično) te traže savjet i novi termin dolaska. Prilikom svakog dolaska bolesnika u intermitentnu ambulantu medicinska sestra razgovara s bolesnikom i prije aplikacije lijeka kontrolira ispravnost lijeka (rok valjanosti, eventualna oštećenja na pakiranju, prava doza lijeka), vitalne funkcije,

SpO₂ i tjelesnu težinu bolesnika te o vrijednostima obavještava liječnika. Ukoliko je bolesnik na terapiji depot olanzapina medicinska sestra nakon pripreme i aplikacije lijeka opservira bolesnika iduća tri sata s naglaskom na opservaciji u prvih sat vremena zbog mogućnosti pojave post-injekcijskog delirijum/sedacijskog sindroma. Kontrolira krvni tlak, puls i SpO₂, stanje svijesti i izgled bolesnika više puta.

Nakon 3 sata opservacije i prije otpusta bolesnika medicinska sestra mora utvrditi da li je bolesnik priseban te da nema znakova predoziranja olanzapinom. Ukoliko postoji sumnja na predoziranje, medicinska sestra mora nastaviti opservaciju bolesnika dok se simptomi i znakovi ne povuku. Prije otpusta potrebno je bolesnika savjetovati da ostatak dana obrati pozornost na eventualne simptome i znakove predoziranja kako bi mogli pravovremeno potražiti pomoć, te da ne smije upravljati vozilom niti raditi strojevima (10, 11). Provedene intervencije medicinska sestra unosi u sestrinsku dokumentaciju.

Sve navedene sestrinske intervencije, medicinska sestra provodi i prilikom primjene depot antipsihotika kod bolesnika koji se nalaze na hospitalizaciji.

Primjena lijeka

Primjena lijeka u obliku intramuskularnih injekcija spada u kompetencije medicinske sestre. Kako bi pravilno primijenila lijek medicinska sestra mora poznavati pravilne tehnike primjene lijeka te pravilno psihički i fizički pripremiti bolesnika prije primjene. Priprema bolesnika je vrlo važna ako znamo činjenicu da se većina bolesnika boji injekcije što može predstavljati čimbenik nesuradljivosti bolesnika. Uzimanjem sestrinske anamneze medicinska sestra dobiva podatke o bolesniku koji uključuju i eventualne alergije na lijekove. Prije same primjene lijeka važno je da medicinska sestra educira bolesnika ne samo o lijeku nego i o primjeni istoga. Sama primjena lijeka ovisi o više čimbenika od kojih je suradljivost bolesnika, pravilna priprema i primjena lijeka najvažnija. Izbor pravilne duljine igle bitan je kako bi se lijek pravilno primijenio, kao duboka intramuskularna injekcija. Duljina igle ovisi o tjelesnoj težini bolesnika, mišićnoj masi i količini masnog tkiva.

Za većinu novih depot antipsihotika u samoj uputi o lijeku naglašeno je kakvu iglu i u kojim uvjetima upotrijebiti. Chan i suradnici pokazali su pomoću kompjutorske tomografije kako samo trećina injekcija apliciranih u dorzoglutealni mišić zapravo je ušlo u mišić, čime se ograničava djelotvornost antipsihotika i povećava rizika od apscesa ili infekcije (12). „Z“ tehnika davanja intramuskularne injekcije primjenjuje se ako prepostavljamo da će lijek nadražiti potkožno tkivo, ili ako je već nadraženo prijašnjim injekcijama (13). Prilikom odabira mjesta primjene injekcije medicinska sestra odabire mjesto koje je udaljeno od velikih živaca, vena i kostiju. Nepravilna tehnika primjene lijeka i neadekvatno mjesto primjene mogu povećati rizik za pojavu nuspojave lijeka ili ozljede bolesnika na mjestu primjene. Oštećenje kože i

potkožnog tkiva primijećeni su kod četvrtine bolesnika i povezani su s koncentriranim pripravcima, većim dozama, većim količinama lijeka i tjednim injekcijama (14, 15, 16). Kako bi se preveniralo oštećenje lokalnog tkiva i poboljšala apsorpcija lijeka važno je prilikom aplikacija lijeka mijenjati mjesto primjene. Medicinska sestra u sestrinsku dokumentaciju uz podatak da je aplicirala injekciju evidentira i samo mjesto primjene kako bi prilikom iduće aplikacije mogla injekciju aplicirati na suprotno mjesto primjene. Osim pravilne pripreme i primjene lijeka medicinska sestra mora znati i potencijalne komplikacije primjene intaramuskularne injekcije. Nakon primjene injekcije medicinska sestra opservira bolesnika kako smo gore opisali. Praćenje nuspojava zahtijeva objektivno promatranje i subjektivno izvještavanje bolesnika. Samoocjenska ljestvica za mjerjenje nuspojava antipsihotika (LUNERS) pouzdan je mjerni instrument koju mogu ispuniti sami bolesnici ili uz pomoć medicinske sestre.

Skala nuspojava sastoji se od niza čestica koje označavaju nuspojave različitih profila, psihološke, hormonalne, ekstrapiramidalne, antikolinergične, ostale autonomne, alergijske reakcije, te nerelevantna pitanja (17). Sestrinske intervencije individualizirane su i ovise o bolesnikovim potrebama. Važno je da medicinska sestra pravovremeno uoči eventualne nuspojave lijeka i da pravovremeno reagira. Zbog specifičnosti pripreme i nuspojava depot antipsihotika vrlo je važno da medicinska sestra bude dobro educirana i sposobljena o primjeni istih.

Zaključak

Shizofrenija je kompleksni psihijatrijski poremećaj koji sa sobom nosi mnoge komorbiditete i pogoršava kvalitetu života samog bolesnika, ali i njegove obitelji. Antipsihotici su prvi izbor u liječenju shizofrenije, no prednosti ovih lijekova ponekad su prikrivene njihovim štetnim učincima. Depot antipsihotici nametnuli su se kao superiorniji način liječenja shizofrenije jer se jednokratnom intramuskularnom injekcijom osigurava stabilna koncentracija lijeka u organizmu tijekom dužeg razdoblja, što značajno olakšava liječenje inače nesuradljivih bolesnika. Budući da su povezani s mnoštvom štetnih učinaka, od kojih su neki medicinski ozbiljni, a mnogi od njih utječu na stav bolesnika prema liječenju, važno je da medicinska sestra bude dobro educirana i sposobljena o primjeni ovih lijekova. Sestrinske intervencije ovise o potrebama bolesnika, individualizirane su, te usmjerene na sigurnosti i pružanje najbolje moguće zdravstvene skrbi za bolesnika.

LITERATURA

1. Lacro JP, Dunn LB, Dolder C, et al. Prevalence and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry* 2002;63(10): 892-909.
2. Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv* 1998;49:196-201.
3. Andreasen NC. Symptoms, signs and diagnosis of schizophrenia. *Lancet* 1995;346:477-81.
4. Zhornitsky S, Stip E. Oral versus long-acting injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia and special populations at risk for treatment nonadherence: a systematic review. *Schizophr Res Treatment* 2012;2012:407-17.
5. Haddad PM, Brain C, Scott J. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. *Patient Relat Outcome Meas* 2014;5:43-62.
6. Kirson NY, Weiden PJ, Yermakov S, et al. Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs. *J Clin Psychiatry* 2013;74:568-75.
7. Jakovljević M. Long-acting injectable (depot) antipsychotics and changing treatment philosophy: Possible contribution to integrative care and personal recovery of schizophrenia. *Psychiatr Danub* 2014;26(4):304-7.
8. Day JC, Bentall RP, Roberts C, et al. Attitudes toward antipsychotic medication: the impact of clinical variables and relationships with health professionals. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:717-24.
9. Vidović D, Brečić P, Čulav Sumić J, et al. Intermittentno liječenje u Klinici za psihijatriju Vrapčić U: Hrvatska psihijatrija u kontekstu etičko - pravnih i društvenih propitivanja. Jukić V (ur.). Zagreb: Hrvatsko psihijatrijsko društvo. 2014, str. 68.
10. Uzun S, Kozumplik O, Ćelić I, et al. Occurrence of post-injection delirium/sedation syndrome after application of olanzapine long-acting injection during one year period. *Psychiatr Danub* 2017;29(4):497-9.
11. Europska agencija za lijekove (EMA): ZYPADHERA prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobođanjem, sažetak opisa svojstava lijeka 26.08.2013; Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/.../zypadhera-epar-product-information_hr.
12. Chan VO, Colville J, Persaud T, et al. Intramuscular injections into the buttocks: are they truly intramuscular? *Eur J Radiol* 2006;58:480-4.
13. Yilmaz D, Khorshid L, Dedeoglu Y. The effect of the z-track technique on pain and drug leakage in intramuscular injections. *Clin Nurse Spec* 2016;30(6):7-12.
14. Coskun H, Kilic C, Senture C. The evaluation of dorsogluteal and ventrogluteal injection sites: A cadaver study. *J Clin Nurs* 2016;25(7-8):1112-9.
15. Wynaden D, Lansborough I, McGowan S, et al. Best practice guidelines for the administration of intramuscular injections in the mental health setting. *Int J Ment Health Nurs* 2006;15(3):195-200.
16. Hay J. Complications at site of injection of depot neuroleptics. *BMJ* 1995;311(7002):421.
17. Day JC, Wood G, Dewey M, et al. A Self-Rating Scale for Measuring Neuroleptic Side Effects, validation in a group of schizophrenic patients. *Br J Psychiatry Suppl.* 1995;160:650-3.

PSYCHIATRIC DISORDERS AS "SIDE EFFECTS" OF POST-STROKE CONDITION / PSIHIJATRIJSKI POREMEĆAJI KAO "NUSPOJAVA" MOŽDANOG UDARA

Antonela Bazina Martinović¹, Dubravka Kalinić^{2,3}, Katarina Starčević¹

¹University Hospital Centre Zagreb, Department of Neurology, Neurological Intensive Care Unit, Zagreb, Croatia

²University Psychiatric Hospital Vrapče, Referral Centre of Ministry of Health for Alzheimer's disease and Old Age Psychiatry, Zagreb, Croatia

³School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

Key words: psychiatric disorders, side-effects, stroke

Ključne riječi: nuspojave, moždani udar, psihijatrijski poremećaji

ABSTRACT

Stroke is the second most common cause of death and the leading cause of disability worldwide. Stroke can be defined as a complex neurological condition that occurs when there is an interruption of blood supply to a part of the brain causing brain cells to die. It is a medical emergency and immediate medical care is necessary. Ischemic stroke is the most common type of stroke, comprising 87% of all types of stroke. Neuropsychiatric disorders are common after stroke. Over the years research data has already established entire spectrum of post-stroke psychiatric manifestations. Most common are: depression, anxiety, emotional incontinence, dementia and catastrophic reactions. First 6 months after stroke is a time in which a person is highly vulnerable to develop these psychiatric conditions.

The aim of our report is to see how many of our patients which were admitted in a period between January 1, 2018, and January 1, 2019, in Neurological Intensive Care Unit, Department of Neurology, University Hospital Centre Zagreb, under the clinical picture of stroke, has developed one of psychiatric conditions mentioned above.

Results showed that from total number of 1097 patients with clinical picture of ischemic and haemorrhagic stroke developed different post-stroke psychiatric manifestations in the period of 1 year. Symptoms of emotional incontinence developed 42% of them; post-stroke depression was recognized in 20%; anxiety-depressive disorder was diagnosed in 32%, and cognitive impairment in 16% of them.

Despite abundant literature available, unfortunately emotional and behavioral unsettlements are often undiscovered clinically. It is therefore imperative for a clinician to screen, recognize and to monitor these psychiatric symptoms for any progression on every follow up visit especially within first 3 years as this is time with extreme vulnerability to develop psychotic and mood symptoms. Also, neurology and psychiatry should work in collaboration to address these neuropsychiatric conditions and there is also a need of extensive physical and occupational therapy to improve clinical outcome.

SAŽETAK

Moždani udar drugi najčešći uzrok smrti i vodeći uzrok invalidnosti u svijetu. Moždani udar može se definirati kao složeno neurološko stanje koje se događa kada dolazi do prekida dovoda krv i dijela mozga zbog čega moždane stanice umiru. Moždani udar je hitno medicinsko stanje, i hitna medicinska pomoć je nužna. Ishemijski moždani udar je najčešći tip moždanog udara, i čini 87% svih vrsta moždanog udara. Neuropsihijatrijski poremećaji su česti nakon moždanog udara. Tijekom godina podaci iz literature ukazali su na čitav spektar psihijatrijskih manifestacija nakon moždanog udara. Jedne od najčešćih manifestacija su: depresija, anksioznost, emocionalna inkontinencija, demencija i katastrofalne reakcije. Prvih 6 mjeseci nakon moždanog udara vrijeme je u kojima dolazi do razvoja ovih psihijatrijskih stanja.

Cilj našeg izvješća je uvidjeti koliko je pacijenata koji su primljeni u razdoblju između 1. siječnja 2018. i 1. siječnja 2019. u Jedinicu intenzivne liječenja, Klinike za neurologiju, Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod kliničkom slikom moždanog udara razvilo jedno od gore spomenutih psihijatrijskih stanja.

Rezultati su pokazali da, je od ukupnog broja 1097 bolesnika primljenih pod kliničkom slikom ishemiskog i hemoragičnog moždanog udara u razdoblju od 1 godine, njih 42% razvilo je simptome emocionalne inkontinencije; depresija nakon moždanog udara prepoznata je u 20% pacijenata; anksiozno-depresivni poremećaj dijagnosticiran je u 32%, a kognitivno oštećenje u 16%.

Unatoč obilnoj dostupnoj literaturi, emocionalni i drugi oblici promjena ponašanja kod pacijenata često ostaju neprepoznati. Stoga je nužno da kliničar pregledava, prepozna i nadgleda sve oblike psihijatrijskih simptoma osobito unutar prve 3 godine nakon moždanog udara, jer je u tom periodu najveća vjerojatnost za razvoj istih, a sa druge strane nužna je svakodnevna suradnja neurologa i psihijatara s ciljem što boljeg konačnog ishoda pacijenta.

Introduction

According to the World Health Organization, stroke is a leading cause of disability and the second leading cause of death in the developed world, especially in the elderly population. About 87% of all strokes are ischemic in origin (1). Etiology of ischemic stroke is multifactorial and includes interaction among genetic and environmental factors (2). A stroke occurs when a blood vessel that carries oxygen and nutrients to the brain is either blocked by a clot or bursts (or ruptures). When that happens, part of the brain cannot get the blood (and oxygen) it needs, so it and brain cells die.

According to the mechanism of onset it is divided into brain infarction (ischemic stroke, IS), intracerebral haemorrhage (ICH) and subarachnoid haemorrhage (SAH). According to the duration of symptoms, ischemic stroke is divided into transient ischemic attack (TIA), developmental stroke, and completed stroke (3). Basically, a stroke can be divided into ischemic and haemorrhagic. Ischemic stroke is far more common and accounts for approximately 87% of all strokes. 13% of strokes are haemorrhagic, that is, in about 9% of cases, intracerebral hematomas are caused by rupture of the intracranial blood vessel due to pre-existing degenerative changes of the vessel wall with hypertension, while about 4% of haemorrhagic strokes are caused by subarachnoid haemorrhages caused by aneurysm rupture (4 - 6). Stroke risk factors are divided into variables and those that cannot be influenced (which is the basis of stroke prevention principles). Factors we cannot influence include patient age, race, gender, ethnicity, history of migraine headaches, sickle cell anaemia, fibromuscular dysplasia, and heredity. Factors that can be affected (so they need to be treated and monitored in primary prevention measures) are hypertension, hyperlipidemia, diabetes, cardiac disease (atrial fibrillation, valvular disease, mitral stenosis and structural congenital heart anomalies), transient ischemic attack anamnesis, carotid artery stenosis, hyperhomocysteinemia, use of hormonal therapy, primarily oral contraceptives, habits such as smoking, excessive consumption of alcoholic beverages and / or drugs, weight gain, physical inactivity. High blood pressure is considered to be the single most important risk factor for stroke (7).

We are witnessing the fact that stroke might hit more than just the older group of patients; in recent years, patients in the most productive years of life have been increasingly suffering from stroke, making it a major health and economic problem. Epidemiological data from western countries have shown a decrease in stroke morbidity and mortality in the last decades of the past century, which was a direct consequence of preventive activities. In contrast, data for our country show an increase in stroke morbidity and mortality. A similar upward trend in stroke rates

has been reported in other countries of eastern and central Europe, as is the case in most developing countries, and can occur in decades of predicted stroke epidemics (8). One third of strokes occur below the age of 65, although the risk of developing the disease increases with age, and 75% of strokes occur over the age of 65 years. The total mortality from all forms of stroke within 30 days is 28% (for ischemic stroke it is 19%). In surviving patients, 31% of them are unable to care for themselves, 20% are unable to walk independently, while 71% of patients have difficulties and can walk independently, and 71% have difficulty speaking or some form of verbal expression.

The post-stroke patient is at significant risk for various psychiatric syndromes. Most common are: post-stroke depression, anxiety, symptoms of emotional incontinence, post-stroke dementia and catastrophic reactions. First 6 months after stroke is a time in which a person is highly vulnerable to develop these psychiatric conditions (9).

The aim of our report is to see how many of our patients which were admitted in a period between January 1, 2018, and January 1, 2019, in Neurological Intensive Care Unit, Department of Neurology, University Hospital Centre Zagreb, under the clinical picture of stroke (ischemic or haemorrhagic), has developed one of psychiatric conditions mentioned above.

Results

Results showed that, from total number of 1097 patients with clinical picture of ischemic and haemorrhagic stroke, developed different post-stroke psychiatric manifestations in the period of 1 year. Symptoms of emotional incontinence developed 42% of them; post-stroke depression was recognized in 20%; anxiety-depressive disorder was diagnosed in 32%, and cognitive impairment in 16% of them.

Discussion

One of the most often psychiatric symptoms in post stroke patients is depression (10 - 12).

Post-stroke depression is a depression that occurs after the stroke and cannot be attributed to any other medical condition. Symptoms include markedly diminished interest in activities, significant weight loss when not dieting or weight gain, insomnia or hypersomnia, psychomotor retardation, loss of energy, feelings of worthlessness or excessive or guilt, diminished ability to concentrate, recurrent thoughts of death, recurrent suicidal ideation.

Various theories have been proposed to account for the higher prevalence of post-stroke depression. According to a comparative study performed in 2003, the cumulative incidence of depression in one year after stroke is approximately to be 37.8%. Research publications have stated that people with left cerebral hemisphere

infarction have a higher disposition to develop depression afterward (12). There are various modalities suggested to target these mood symptoms which include pharmacological intervention using selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), tricyclic antidepressants (TCA) or central nervous system (CNS) stimulants and non-pharmacological interventions include cognitive behavioural therapy (CBT), electroconvulsive therapy (ECT), transcranial magnetic stimulation (TMS). Some authors have reported that medications such as SSRI may enhance and alleviate several domains of post stroke depression (13, 14). Recent study demonstrated that escitalopram is effective and safe for reduction of depression symptoms after stroke (15). There are inconsistent results regarding efficacy of paroxetine for the treatment of depression in post-stroke patients (16, 17). However, SSRI remains as treatment of choice and role of other modalities is needed to be explored further. Pseudobulbar affect (PBA) or symptoms of emotional disturbance causes uncontrollable crying or laughing secondary to stroke. Different theories have been involved in the pathogenesis of PBA. The most influential theory states that neurophysiological pathways from cortex to pons to cerebellum are disinhibited leading to inappropriate affective expression consist of an involuntary burst of laughter or excessive tearfulness (18). Other theories have also validated the fact that people affected with cerebellar stroke demonstrate affective lability and PBA is more common with strokes within this territory. Neurochemical pathways explain the role of various neurotransmitters and neuromodulators in PBA but most important of which are serotonin and glutamate. This is validated by the response of PBA to SSRI and glutamate inhibitor.

Anxiety-depressive disorder is one the most common psychological disorder post stroke and is associated with an increase in dependency in the activities of daily living, reduced social networking, the severity of post-traumatic stress disorder, worsening disability over time and mortality. The incidence of post-stroke anxiety is 20% one month after stroke, increasing to 23% within five months and to 24% in 6 or more months. De Wit et. al. assessed 532 patients at 2, 4 and 6 months at four rehabilitation centres using the Hospital Anxiety and Depression Scale. They find out that frequency of anxiety was 22% and 25% post-stroke at 2 and 4 months and 40% of the patients remained anxious at 6 months after stroke (19).

Although anxiety is one of most frequent psychiatric disorder, many individuals may go untreated (20). National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2011), recommended medical interventions that may be used in a treatment of the general population with anxiety disorders.

To the best of our knowledge there is no specific clinical guidelines for treatment of patients with anxiety after stroke. Several groups of medications may be

used in treatment of anxiety disorders. These medications vary towards to the neurotransmitters systems that they are meaning to effect. The most often widely used antidepressants in anxiety treatment are SSRIs. SSRIs, such as escitalopram, sertraline, paroxetine, citalopram and fluoxetine, are commonly prescribed for panic disorder, OCD, PTSD, and social phobia (NIMH 2009), and as we mentioned all of named conditions can occur after stroke. TCAs are considered as older generation of drugs. Nonetheless, in clinical guidelines TCAs are further recommended for treating panic disorder and general anxiety disorder (NICE, 2011). TCAs are norepinephrine and serotonin reuptake inhibitors. These drugs enhance neurotransmission of norepinephrine and serotonin, and increase extracellular concentrations of these neurotransmitters. Buspirone hydrochloride was found to be effective in treatment of anxiety symptoms when compared with control group (21). In the buspirone group there was substantial number of participant's loss to follow-up and some adverse events were reported. It is found that psychotherapy plus paroxetine also as paroxetine alone reduced anxiety severity measured by Hamilton anxiety scale (HAM-A) in post-stroke patients (22). In the paroxetine group, there was no drop-outs so it seems that paroxetine is well tolerated in post-stroke patients, but a significant number of participants experienced symptoms of dizziness or nausea. Nevertheless, evidence to guide the treatment of post-stroke anxiety are still insufficient.

Post-stroke cognitive impairment or dementia is generally defined as dementia occurring after stroke with the final diagnosis should be delayed up to 6 months according to the American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (23). Dementia in stroke involve all types of dementia whether its vascular, degenerative or mix process. In a recent study, incorporating pathological examination, vascular dementia was found in 75% of the demented stroke survivors, 25% has mixed pathology with either Alzheimer's type lesion or Lewy bodies (24). The prevalence of post-stroke dementia ranges from 6% - 32% with the highest prevalence at 3 months which is about 28% (25). Risk factors for PSD include increasing age, severe neurological deficits, hypertension, atrial fibrillation, diabetes mellitus, myocardial infarction. To prevent post-stroke dementia management of the pre-stroke risk factors, play an important role, while early treatment and rehabilitation of stroke play an important role post-stroke (26).

Conclusion

Post-stroke patients are at risk for a range of specific psychiatric syndromes. The psychiatric consequences following a cerebrovascular accident are well understood.

Despite abundant literature available, unfortunately these emotional and behavioral unsettlements are often undiscovered clinically. Therefore, it is imperative for a clinician to screen, recognize and to monitor these psychiatric symptoms for any progression on every follow up visit especially within first 3 years as this is time with extreme vulnerability to develop psychotic and mood symptoms. Also, neurology and psychiatry should work in collaboration to address these neuropsychiatric phenomena. There is also a need of extensive physical therapy and occupational therapy to improve clinical outcome. Appropriate use of pharmacotherapy and psychiatric referral may facilitate clinical management and optimize treatment and rehabilitative outcomes.

REFERENCES

1. Thrift AG, Cadilhac DA, Thayabaranathan T, et al. Global stroke statistics. *Int J Stroke* 2004; 9:6-18.
2. Gao X, Yang H, Zhi Ping T. Association studies of genetic polymorphism, environmental factors and their interaction in ischemic stroke. *Neurosci Lett* 2006; 398:172-7.
3. Brinar V i sur. *Neurologija za medicinare* 2009; 9:167-92.
4. Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the trial of Org 10172 in acute stroke treatment (TOAST). *Neurology* 1999;53:126-31.
5. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, et al. *Stroke*. *Lancet* 2008;371:1612-23.
6. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;35:1317-29.
7. Endres M, Heuschmann PU, Laufsand U. Primary prevention of stroke: blood pressure, lipids, and heart failure. *Eur Heart J* 2011;32:545-52.
8. Thrift AG, Cadilhac DA, Thayabaranathan T, et al. Global stroke statistica. *International Journal of Stroke* 2014;9:6-18.
9. Rizvi S, Kherani D, Zaheer S, et al. Post stroke psychiatric syndromes. *Psychol Behav Sci Int J* 2018;(9):doi: 10.19080/PBSJI.2018.09.555771.
10. Hackett ML, Köhler S, O'Brien JT, et al. Neuropsychiatric outcomes of stroke. *Lancet Neurol* 2014;13:525-34.
11. Thomas SA, Coates E, das Nair R, et al. Behavioural Activation Therapy for Depression after Stroke (BEADS): a study protocol for a feasibility randomised controlled pilot trial of a psychological intervention for poststroke depression. *Pilot Feasibility Stud* 2016;2:45.
12. Nickel A, Thomalla G. Post-stroke depression: impact of lesion location and methodological limitations-a topical review. *Front Neurol* 2017;8:498.
13. Knapp P, Campbell Burton CA, Holmes J, et al. Interventions for treating anxiety after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5:CD008860.
14. Mead GE, Hsieh CF, Lee R, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD009286.
15. Xu JH, Jiang P. Efficacy of escitalopram oxalate for patients with post-stroke depression. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(14):e0219. doi: 10.1097/MD.00000000000010219.
16. Sun Y, Liang Y, Jiao Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressant treatment in poststroke depression: a multiple-treatments meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e016499.

- 17.Campbell Burton CA, Holmes J, Murray J, et al. Interventions for treating anxiety after stroke. Cochrane Database Syst Rev 2011;(12):CD008860. doi: 10.1002/14651858.CD008860.pub2.
- 18.Ahmed A, Simmons Z. Pseudobulbar affect: prevalence and management. Ther Clin Risk Manag 2013;9:483-9.
- 19.De Wit L, Putman K, Baert I, et al. Anxiety and depression in the first six months after stroke. A longitudinal multicentre study. Disabil Rehabil 2008;30:1858-66.
- 20.Fernandez A, Haro JM, Martinez-Alonso M, et al. Treatment adequacy for anxiety and depressive disorders in six European countries. Br J Psychiatry 2007;190:172-3.
- 21.Zhang YX, Zhang HL, Wang H. Effects of buspirone hydrochloride on post-stroke affective disorder and neural function. Chin J Clin Rehabil 2005;9:8-9.
- 22.Wang X, Yan H, Xiao CL. A clinical trial of paroxetine and psychotherapy in patients with poststroke depression and anxiety. Chin Ment Health J 2005;19:564-6.
- 23.Gwo Chi Hu, Yi-Min Chen. Post-stroke dementia: Epidemiology, mechanisms and management. Inter J Gerontol 2017;11:210-4.
- 24.Ihara M, Kalaria RN. Understanding and preventing the development of post-stroke dementia. Expert Rev Neurother 2014;14:1067-77.
- 25.Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2009;8:1006-18.
- 26.Portegies ML, Wolters FJ, Hofman A, et al. Prestroke vascular pathology and the risk of recurrent stroke and poststroke dementia. Stroke 2016;47:2119-22.

PSIHOFARMAKOTERAPIJA U TRUDNOĆI I DOJENJU

PSYCHOPHARMACOTHERAPY IN PREGNANCY AND BREASTFEEDING

Viktorija Erdeljić Turk

Zavod za kliničku farmakologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Zagreb

Ključne riječi: antidepresivi, antipsihotici, dojenje, psihofarmaci, trudnoća

Key words: antidepressants, antipsychotics, breastfeeding, pregnancy, psychopharmacotherapy

SAŽETAK

Ukupna prevalencija kongenitalnih malformacija iznosi 2 - 4%. Neliječena bolest u trudnoći može povisiti ovaj temeljni rizik kao i neki lijekovi. Budući da je većina trudnoća neplanirana, o planiranju trudnoće te kontracepciji u žena generativne dobi s kroničnim bolestima treba raspravljati rano nakon postavljanja dijagnoze. Prekonceptijsko savjetovanje omogućava pravovremeni odabir najsigurnijeg lijeka, prilagodbu doze ili prekid terapije lijekom, ako je moguće, bar tijekom prvog trimestra trudnoće.

Uzimanje antidepresiva tijekom trudnoće može u maloj mjeri povećati rizik od pobačaja, prijevremenog poroda i niske porođajne težine. Studije koje su istraživale povezanost kongenitalnih malformacija s uzimanjem antidepresiva u trudnoći nisu bile konzistentnih rezultata, neke od njih su pokazale povišen rizik a neke nisu. No, neliječena depresija povezana je s povišenim rizikom od prijevremenog poroda, niskom porođajnom težinom, neadekvatnim praćenjem trudnoće, anoreksijom, suicidalnošću i drugim simptomima depresija, te povišenim rizikom od zlorabe alkohola i opojnih sredstava. Koristi dojenja općenito se smatraju većim od malog rizika primjene antidepresiva u dojenju.

Trudnice s psihotičnim poremećajima smatraju se visoko rizičnom skupinom trudnica, budući da je u njih opažen povišen rizik od komplikacija u trudnoći kao što su niska porođajna težina djeteta, intrauterina retardacija rasta, fetalni distres, mrtvorodenje i smrtnost novorođenčeta te je povišen rizik od neadekvatnog praćenja tijeka trudnoće. U većine ovih žena ne može se prekinuti farmakoterapija tijekom trudnoće i dojenja, budući da bi to ometalo njihove svakodnevne aktivnosti u trudnoći, posebno brigu

za trudnoću i novorođenče. Nagao prekid terapije antipsihoticima i stabilizatorima raspoloženja povećava rizik relapsa bolesti. Primjena antipsihotika tijekom trudnoće povezana je s potencijalno povišenim rizikom gestacijskog dijabetesa (posebno druge generacije antipsihotika), prijevremenog rođenja, potrebe za carskim rezom, malom i velikom porođajnom težinom djeteta. Nema definitivnih dokaza koji povezuju primjenu antipsihotika u trudnoći s povišenim rizikom od kongenitalnih malformacija. Ako je moguće, stabilizatore raspoloženja treba izbjegavati tijekom prvog trimestra trudnoće zbog povišenog rizika od kongenitalnih malformacija. Dojenje uz antipsihotike se ohrabruje, budući da je povezano s boljim socijalnim i kognitivnim ishodima djece.

Mnogo je nedoumica i straha oko propisivanja lijekova u trudnoći i dojenju. Neadekvatne preporuke mogu rezultirati nepotrebnim ukidanjem terapije ili neadekvatnim liječenjem psihijatrijskih bolesti tijekom trudnoće i dojenja.

ABSTRACT

The overall prevalence of birth defects is 2 - 4 percent. Untreated maternal disease can increase this background risk as well as some medications. Since majority of the pregnancies are unplanned, pregnancy planning and contraceptive considerations for women of reproductive age with chronic medical conditions should be discussed early after diagnosis. Pre-conception counselling will ensure timely selection of the safest medications, dose adjustment or cessation of therapy, if possible, at least during the first trimester of pregnancy.

Taking antidepressants during pregnancy may slightly increase the risk of miscarriage, premature delivery and low birth weight. Studies examining the risk of birth defects associated with taking antidepressants in pregnancy have been inconsistent with some showing higher risk and others showing no increased risk. However, untreated depression increases the risk of premature delivery, low birth weight, missed obstetrical appointments, anorexia, suicidality and other depressive symptoms, and substance (drug and alcohol) use disorders. The benefits of breastfeeding generally appear to outweigh the small risk posed by antidepressant medications.

Pregnant patients diagnosed with psychotic disorders are classified as a high-risk pregnancy group, as they are at higher risk for low birth weight, intrauterine growth retardation, foetal distress, stillbirth, and infant mortality and have an insufficient capability to manage pregnancy. Most women cannot stop taking their medication during pregnancy and breastfeeding, as this would interfere with their activities of daily living, especially managing pregnancy and taking care of their infant. Rapid cessation of antipsychotics during pregnancy was associated with potentially increased risk for gestational diabetes (particularly second-generation antipsychotics), prematurity, caesarean delivery, low and high birth weight. No definitive association has been found

between use id antipsychotics during pregnancy and an increased risk of birth defects. When possible, all mood stabilizers should be avoided during the first trimester due to increased risk of birth defects. Breastfeeding is encouraged, since it is associated with better social and cognitive outcomes for infants.

There is much fear about prescribing drugs in pregnant and breastfeeding women. Inadequate recommendation may lead to unnecessary therapy cessation or inadequate therapy of psychiatric illnesses.

Uvod

Zahvaljujući napretku medicine, ženama s kroničnim bolestima danas se rijetko preporuča izbjegavanje trudnoće. U većini slučajeva zdrava koncepcija, trudnoća i porođaj mogući su uz adekvatnu medicinsku potporu. Ipak, žene s kroničnim bolestima imaju povišen rizik neželjenih ishoda trudnoće kao što su pobačaj, porod carskim rezom ili prijevremeni porod (1).

Ukupna prevalencija kongenitalnih malformacija iznosi 2 – 4% (2). Neliječena bolest majke može povisiti ovaj temeljni rizik kao i neki lijekovi. Budući da je većina trudnoća neplanirana, o planiranju trudnoće te kontracepciji u žena generativne dobi s kroničnim bolestima treba raspravljati rano nakon postavljanja dijagnoze. Prekonceptijsko savjetovanje preporuča se svim bolesnicama s kroničnim bolestima jer ono omogućava pravovremeni odabir najsigurnijeg lijeka, prilagodbu doze ili prekid terapije lijekom, ako je moguće, tijekom prvog trimestra trudnoće.

Razumijevanje rizika primjene psihotropnih lijekova u trudnoći i dojenju važno je s obzirom na dokaze o sve većem propisivanju ovih lijekova u općoj populaciji u liječenju niza poremećaja (3). Prema dostupnim istraživanjima, većina psihotropnih lijekova može se primijeniti ako je potrebna tijekom trudnoće i dojenja. Značajni rizici povezani su s neliječenjem psihijatrijskih bolesti tijekom trudnoće i u postpartalnom razdoblju. Praćenje ishoda u djece rođene od majki koje su uzimale psihotropne lijekove tijekom trudnoće otežano je prisutnošću bolesti, rizičnih ponašanja te drugih rizičnih čimbenika povezanih s psihijatrijskom bolešću. Razumno je, ako je to moguće, izbjegći fetalnu ekspoziciju lijeku u prvom trimestru trudnoće budući da je to razdoblje organogeneze (4). No, fetalna ekspozicija kasnije u trudnoći također može rezultirati abnormalnošću strukture ili funkcije organa, ili retardacijom rasta. Ako je liječenje potrebno tijekom trudnoće i dojenja, potrebno je procijeniti i prikazati bolesnici sve rizike i koristi liječenja.

Dojenje uz psihofarmake se ohrabruje, budući da je povezano s boljim socijalnim i kognitivnim ishodima djece. Kod davanja preporuke treba uzeti u obzir poznate karakteristike lijeka (doza, način primjene, očekivano izlučivanje u mljeku, relativna dojenačka doza, dostupni podaci o sigurnosti) te individualne karakteristike majke

i djeteta (gestacijska i kronološka dob djeteta). Nuspojave lijekova povezane s dojenjem najčešće se javljaju u prijevremeno rođene djece i dojenčadi do 2 mjeseca starosti, a vrlo rijetko u dojenčadi starije od 6 mjeseci.

Farmakoterapija depresije u trudnoći i dojenju

Simptomi depresije česti su tijekom trudnoće, a procjenjuje se da oko 13% žena tijekom trudnoće doživi veliku depresivnu epizodu (5). Ako je farmakoterapija depresije potrebna, trudnoća ne bi trebala biti razlogom za nepropisivanje iste. Neliječena depresija povezana je s povišenim rizikom od prijevremenog poroda, niskom porođajnom težinom, neadekvatnim praćenjem trudnoće, anoreksijom, suicidalnošću i drugim simptomima depresije, te povišenim rizikom od zloporabe alkohola i opojnih sredstava (6). Uzimanje antidepresiva tijekom zadnjeg trimestra trudnoće može uzrokovati simptome sustezanja u novorođenčeta (iritabilnost, probleme s hranjenjem, respiratori distres) (7). Postepeno smanjivanje doze antidepresiva pred porod može smanjiti ovaj rizik, no i povećati rizik relapsa bolesti postpartalno (8).

Većina stručnih smjernica se slaže oko psihofarmakoterapije kao inicijalne terapije srednje teške do teške depresije. Kod blage do srednje teške depresije većina stručnih smjernica preporuča psihoterapiju kao prvi izbor, a antidepresivi su razuman izbor ukoliko je psihoterapija neučinkovita ili nije opcija (9, 10). U većini je slučajeva kombinacija psihoterapije i antidepresiva najbolji pristup.

Općenita je preporuka da se pokuša minimizirati fetalna ekspozicija lijekovima, posebno u prvom trimestru trudnoće, propisivanjem jednog lijeka (monoterapija) u najmanjoj učinkovitoj dozi. Prekid terapije antidepresivima se općenito ne preporuča osim u slučajevima gdje se procjenjuje da takav pristup neće dovesti do značajnog relapsa bolesti (11).

Povezanost primjene antidepresiva u trudnoći i rizika od autizma nije dokazana, neke studije pokazale su da je taj rizika ako postoji vrlo malen, dok ga neke studije nisu utvrdile (12, 13, 14).

Slične su preporuke za primjenu antidepresiva tijekom dojenja. Općenito se korist od dojenja smatra većom rizika primjene antidepresiva za dojenče (9, 15).

Trudnoća

Prva linija farmakoterapije

Inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI, engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*) uobičajeno se smatraju antidepresivima prvog izbora u trudnoći (16). Njihova primjena povezana je s povišenim rizikom prijevremenog poroda te perzistentne plućne hipertenzije, no apsolutni rizik od ove nuspojave je nizak (2,9 – 3,5 na 1000) (17). Najviše podataka o sigurnosti u trudnoći dostupno je za citalopram, sertralini i fluoksetin. Izuzetak čini paroksetin čija se primjena u trudnoći ne preporuča.

Inhibitori ponovne pohrane serotoninina i norepinefrina (SNRI, od engl. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*) također se smatraju opcijom u trudnoći, uključujući duloksetin i venlafaksin (7). No, istraživanja sugeriraju da je primjena SNRI u zadnjem trimestru povezana s povišenim rizikom postpartalnog krvarenja. Venlafaksin je povezan s povišenim rizikom prijevremenog poroda.

Druga linija farmakoterapije

Triciklički antidepresivi tipično se ne smatraju inicijalnom terapijom zbog učestalijih nuspojava. Rizik kongenitalnih malformacija smatra se niskim, no jedna je studija povezala primjenu klomipramina s povišenim rizikom srčanih abnormalnosti (18). Dostupni podaci ukazuju na mogućnost povezanosti primjene tricikličkih antidepresiva u trudnoći i preeklampsije (19). Najviše podataka o sigurnosti dostupno je za nortriptilin, amitriptilin, imipramin i dezipramin.

Temeljeno na ograničenim podacima, čini se da primjena mirtazapina, bupropiona i trazodona tijekom trudnoće nije povezana sa značajnim povišenjem rizika od kongenitalnih malformacija(19).

Anksiolitici i hipnotici

Podaci su još uvijek proturječni oko povezanosti primjene benzodiazepina u trudnoći i povišenog rizika od kongenitalnih malformacija (rascjep nepca i usana i kardiovaskularne malformacije) (20).

Uz primjenu benzodiazepina u zadnjem trimestru zabilježen je sindrom sustezanja i loše novorođenačke adaptacije te se u tom razdoblju preporuča postepeno smanjivanje doze benzodiazepina. Njihova primjena povezana je i s povišenim rizikom od spontanog pobačaja (21), prijevremenog poroda te niske porođajne težine (22). Tijekom trudnoće preporuča se primjena najmanje učinkovite doze te izbor benzodiazepina s kraćim poluvremenom života (npr. lorazepam, oksazepam).

Zbog ograničenih podataka o sigurnosti ne-benzodiazepinskih hipnotika (zaleplon, zolpidem, zopiklon) u trudnoći, njihova se primjena preporuča samo kratkotrajno i ako su jasno potrebni (23).

Ne preporučaju se

Paroksetin se ne preporuča tijekom trudnoće zbog moguće povišenog rizika kardiovaskularnih malformacija te perzistentne plućne hipertenzije u novorođenčeta (24).

Primjena prve generacije irreverzibilnih inhibitora monoaminooksidaze (MAOI, od engl. *monoamine oxidase inhibitors*) kao niti selektivnih reverzibilnih MAO inhibitora (moklobemid) se ne preporuča tijekom trudnoće zbog nedostatnih podataka o sigurnosti (25).

Dojenje

Prva linija farmakoterapije

Većina smjernica podržava dojenje, neovisno o antidepresivu koji uzima dojilja. Neke smjernice pak preporučaju zamjenu lijeka u slučaju uzimanja lijeka nepovoljnog ili nepoznatog sigurnosnog profila tijekom dojenja (9).

SSRI su najčešće propisivani antidepresivi tijekom dojenja. U dojilja koje započinju liječenje, sertralin i paroksetin su prvi izbor antidepresiva zbog njihovih niskih razina u mlijeku i serumu dojenčeta (26). U žena na trajnoj terapiji antidepresivima, općenito se ne preporuča zamjena antidepresiva.

Dostupni podaci sugeriraju da su i citalopram, escitalopram, fluoksetin i fluvoksamin kompatibilni s dojenjem.

Druga linija farmakoterapije

Drugi se antidepresivi također mogu propisivati tijekom dojenja ako su indicirani. Unutar svake skupine antidepresiva preporuča se izabrati lijek s najmanjim transferom u mlijeko (27).

Triciklički antidepresivi smatraju se kompatibilnim s dojenjem, uz izuzetak dokseptina (27).

Zbog nedostatka informacija, nije jasno u kojoj su mjeri nefazodon, agomelatin, trazodon, vilazodon i vortioxetin kompatibilni s dojenjem.

Anksiolitici i hipnotici

Ako dojilja uzima benzodiazepine, dojenče treba pratiti zbog moguće sedacije, oslabljenog refleksa sisanja ili iritabilnosti (28). Preporuča se primjena što nižih doza te izbor benzodiazepina kraćeg poluvremena života (npr. lorazepam, oksazepam).

Zbog ograničenih podataka o sigurnosti ne-benzodiazepinskih hipnotika (zaleplon, zolpidem, zopiklon) u dojenju, njihova se primjena preporuča samo kratkotrajno i u slučaju jasne potrebe.

Ne preporučaju se

Doksepin se općenito ne preporuča tijekom dojenja zbog dugog poluvremena života aktivnog metabolita (oko 30 sati) (29).

MAO inhibitori se ne preporučaju tijekom dojenja zbog ograničenih podataka o sigurnosti te potencijala za interakcije s lijekovima i hranom (11).

Farmakoterapija psihotičnih poremećaja u trudnoći i dojenju

Trudnice s psihotičnim poremećajima smatraju se visoko rizičnom skupinom trudnica, budući da je u njih opažen povišen rizik od komplikacija u trudnoći kao što su niska porođajna težina djeteta, intrauterina retardacija rasta, fetalni distres, mrtvorođenje i smrtnost novorođenčeta te je povišen rizik od neadekvatnog praćenja tijeka trudnoće (30). U većine žena s ozbiljnim psihotičnim poremećajem

ne može se prekinuti farmakoterapija tijekom trudnoće i dojenja, budući da bi to ometalo njihove svakodnevne aktivnosti u trudnoći, posebno brigu za trudnoću i novorođenče. Nagao prekid terapije antipsihoticima i stabilizatorima raspoloženja povećava rizik relapsa bolesti (31).

Primjena antipsihotika tijekom trudnoće povezana je s potencijalno povišenim rizikom gestacijskog dijabetesa (posebno primjena druge generacije antipsihotika), prijevremenog poroda, potrebe za carskim rezom, malom i velikom porođajnom težinom djeteta. No, povezanost između primjene antipsihotika u trudnoći i kongenitalnih malformacija nije potvrđena prema dostupnim, no relativno limitiranim podacima (32). Općenita je preporuka da se pokuša minimizirati fetalna ekspozicija antipsihoticima, posebno u prvom trimestru trudnoće, propisivanjem jednog lijeka (monoterapija) u najmanjoj učinkovitoj dozi (9, 33).

Novorođenčad majki koje su uzimale antipsihotike moraju se pratiti zbog mogućih nuspojava kao što su sedacija, sindrom sustezanja i ekstrapiramidni simptomi (34). Nedovoljno je podataka o dugoročnim bihevioralnim ishodima djece kod ekspozicije antipsihoticima tijekom trudnoće (35). Kod procjene ovog rizika u obzir treba uzeti i druge rizične čimbenike kao što su sama bolest majke, pušenje, alkohol, i druga rizična ponašanja.

Dojenje uz antipsihotike se ohrabruje, osim u žena koje ne žele dojiti ili imaju teške simptome psihoze, budući da je povezano s boljim socijalnim i kognitivnim ishodima djece (36).

Trudnoća

Prva generacija (konvencionalni, tipični) antipsihotika

Primjena prve generacije antipsihotika nije povezana sa povišenjem rizika od kongenitalnih malformacija (32). To uključuje prometazin, klorpromazin, proklorperazin, haloperidon, perfenazin, tioridazin, flupentiksol i flufenazin.

Najviše podataka o sigurnosti u trudnoći dostupno je za haloperidol.

Druga generacija (atipični) antipsihotici

Atipični antipsihotici se obično smatraju prvom linijom liječenja psihotičnih poremećaja u trudnoći zbog svoje učinkovitosti i manjeg rizika od nuspojava (porast težine, ekstrapiramidni simptomi). Nisu povezani s povišenim rizikom kongenitalnih malformacija (37). To uključuje klozapin, risperidon, olanzapin, kvetiapin i aripiprazol.

Najviše podataka o sigurnosti u trudnoći dostupno je za kvetiapin, olanzapin i risperidon.

Druga generacija antipsihotika povezuje se s povišenim rizikom gestacijskog dijabetesa (32).

Ne preporučaju se

Zbog nedostatnih podataka o sigurnosti u trudnoći, paliperidon i ziprazidon se preporuča izbjegavati u trudnoći.

Kontraindicirani

Primjena valproične kiseline (valproata) kao stabilizatora raspoloženja se smatra kontraindiciranom tijekom trudnoće zbog povišenog rizika od kongenitalnih malformacija i neželjenih neurorazvojnih ishoda (38, 39). Primjena je opravdana samo u slučaju da bolesnica ima očekivani učinak terapije samo na valproat.

Stabilizatori raspoloženja

Litij se smatra stabilizatorom prvog izbora u trudnoći. Povezan je s povišenim rizikom kardiovaskularnih kongenitalnih malformacija, iako je apsolutni rizik niza (1 - 7 na 1000). Ako je moguće, treba ga izbjegavati tijekom prvog trimestra trudnoće (40). Drugi stabilizatori raspoloženja uključuju antiepileptike: karbamazepin, gabapentin, lamotrigin, i topiramat.

Ako je moguće, svi se stabilizatori raspoloženja trebaju izbjegavati tijekom prvog trimestra trudnoće, posebno litij i karbamazepin (41). Valproična kiselina (valproat) je kontraindicirana u trudnoći.

Anksiolitici i hipnotici

Zbog još uvijek proturječnih podataka o povezanosti primjene benzodiazepina (alprazolam, diazepam, oksazepam, klonazepam, lorazepam) u trudnoći s povišenim rizikom kongenitalnih malformacija i drugih neželjenih učinaka u trudnoći, njihova se primjena preporuča samo kratkoročno primjenom najmanje učinkovite doze. Također, prednost treba dati benzodiazepinima kratkog poluvremena života (lorazepam, oksazepam).

Ne-benzodiazepinske hipnotike treba izbjegavati zbog ograničenih podataka o sigurnosti.

Dojenje

Prva generacija (konvencionalni, tipični) antipsihotika

Prva generacija antipsihotika smatra se vjerljivo kompatibilnom s dojenjem. No, dojenče treba motriti zbog mogućnosti nuspojava (sedacija) (42), posebno ako se radi novorođenčeta.

Druga generacija (atipični) antipsihotici

Na temelju ograničenih podataka o sigurnosti, i druga generacija antipsihotika smatra se vjerljivo kompatibilnom s dojenjem. Preporuča se motrenje dojenčeta, posebno novorođenčeta, zbog mogućnosti nuspojava (sedacija) (42).

Ne preporučaju se

Zbog ograničenih podataka o sigurnosti ne preporuča se primjena paliperidona i ziprazidona tijekom dojenja.

Klozapin se također ne preporuča zbog rizika agranulocitoze u majke i djeteta (43).

Stabilizatori raspoloženja

Iako litij prelazi u značajnim koncentracijama u mlijeko (10-100%), većina studija nije zabilježila nuspojave u dojenčeta. Ipak, dojenče je potrebno motriti zbog mogućnosti nuspojava (pospanost, problemi s hranjenjem, neadekvatan porast tjelesne težine) (44). Ne preporuča se dojiti nedonoščad i novorođenčad tijekom terapije litijem.

Drugi stabilizatori raspoloženja (karbamazepin, gabapentin, lamotrigin, topiramat) također se smatraju kompatibilnima s dojenjem uz preporuku praćenja dojenčeta zbog mogućnosti nuspojava (sedacija) (45).

Anksiolitici i hypnotici

Ako se benzodiazepini (alprazolam, diazepam, oksazepam, klonazepam, lorazepam) koriste tijekom dojenja, preporuča se pratiti dojenče zbog moguće pospanosti, poteškoća s hranjenjem ili iritabilnosti.

Ne-benzodiazepinske hipnotike treba izbjegavati zbog ograničenih podataka o sigurnosti.

Zaključak

Mnogo je nedoumica i straha oko propisivanja lijekova u trudnoći i dojenju. Neadekvatne preporuke mogu rezultirati nepotrebnim ukidanjem terapije ili neadekvatnim liječenjem psihijatrijskih bolesti tijekom trudnoće i dojenja. Malo je psihofarmaka, a i lijekova uopće, čija se primjena apsolutno ne preporuča tijekom trudnoće ili dojenja (46).

Općenito se preporuča izbjegavati propisivanje psihofarmaka, ako je to moguće, tijekom prvog trimestra trudnoće (posebno se to odnosi stabilizatore raspoloženja), propisati što manje lijekova (ako je moguće monoterapija) u minimalnoj učinkovitoj dozi te pažljivo pratiti bolesnicu tijekom trudnoće i u postpartalnom razdoblju. Ako je farmakoterapija potrebna, trudnoća ne smije biti razlog za nepropisivanje.

Većina smjernica ohrabruje dojenje neovisno o vrsti psihofarmaka koju dojilja uzima uz pažljivo praćenje dojenčeta zbog mogućnosti nuspojava. U dojilja koje započinju liječenje treba izabrati psihofarmake s najmanjim izlučivanjem u mlijeko. Ako je dojilja stabilno na kroničnoj terapiji, većina stručnih smjernica ne preporuča zamjenu lijeka.

LITERATURA

1. Kersten I, Lange AE, Haas JP, i sur. Chronic diseases in pregnant women: prevalence and birth outcomes based on the SNIP-study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14: 75. doi:10.1186/1471-2393-14-75
2. Briggs GG, i sur. Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk. 11th ed. Philadelphia, Pa.: Wolters Kluwer Health Lippincott Williams & Wilkins; 2017.
3. Stephenson CP, Karanges E, McGregor IS. Trends in the utilisation of psychotropic medications in Australia from 2000 to 2011. *Aust N Z J Psychiatry* 2013; 47(1):74-87.
4. Wilson JG. Experimental studies on congenital malformations. *J Chronic Dis* 1959;10(2):111-30.
5. Bennett HA, Einarsen A, Taddio A, i sur. Prevalence of depression during pregnancy: systematic review. *Obstet Gynecol* 2004; 103(4):698-709.
6. Grote NK, Bridge JA, Gavin AR, i sur. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67(10): 1012–24. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.111
7. Tuccori M, Testi A, Antonioli L, Fornai M, i sur. Safety concerns associated with the use of serotonin reuptake inhibitors and other serotonergic/noradrenergic antidepressants during pregnancy: a review. *Clin Ther* 2009;31 Pt 1:1426-53. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.07.009.
8. Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, i sur. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA* 2006; 295(5): 499–507. doi:10.1001/jama.295.5.499
9. NICE. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance. Last updated: April 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192/chapter/1-Recommendations#principles-of-care-in-pregnancy-and-the-postnatal-period-2> Pristupljeno 20.09.2019.
10. Wichman CL, Stern TA. Diagnosing and treating depression during pregnancy. *Prim care companion CNS Disord* 2015;17(2): 10.4088/PCC.15f01776. doi:10.4088/PCC.15f01776
11. Byatt N, Deligiannidis KM, Freeman MP. Antidepressant use in pregnancy: a critical review focused on risks and controversies. *Acta Psychiatr Scand* 2013; 127(2): 94–114. doi:10.1111/acps.12042
12. Mezzacappa A, Lasica PA, Gianfagna F, i sur. Risk for autism spectrum disorders according to period of prenatal antidepressant exposure. *JAMA Pediatrics* 2017; 171: 555.
13. Boukhris T, Sheehy O, Mottron L, Bérard A. Antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in children. *JAMA Pediatrics* 2016; 170: 117.
14. Rai D, Lee BK, Dalman C, i sur. Antidepressants during pregnancy and autism in offspring: population based cohort study. *BMJ* 2017; 358: j2811. doi:10.1136/bmj.j2811
15. Berle JO, Spigset O. Antidepressant use during breastfeeding. *Curr Womens Health Rev* 2011; 7(1): 28–34. doi:10.2174/157340411794474784
16. El Marroun H, Jaddoe VW, Hudziak, i sur. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors, fetal growth, and risk of adverse birth outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69(7):706-14. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.2333.
17. Grigoriadis S, Vonderporten EH, Mamisashvili L, i sur. Prenatal exposure to antidepressants and persistent pulmonary hypertension of the newborn: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014; 348: f6932. doi:10.1136/bmj.f6932
18. Salvatore G. Tricyclic antidepressants in pregnancy and puerperium. *Expert Opinion on Drug Safety* 2014;13(2): 207-25. doi: 10.1517/14740338.2014.869582
19. Palmsten K, Huybrechts KF, Michels KB, i sur. Antidepressant use and risk for preeclampsia. *Epidemiology* 2013; 24(5):682–91. doi:10.1097/EDE.0b013e31829e0aa

20. Enato E, Moretti M, Koren G. The fetal safety of benzodiazepines: an updated meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33(1): 46-8. doi: 10.1016/S1701-2163(16)34772-7.
21. Sheehy O, Zhao J, Bérard A. Association between incident exposure to benzodiazepines in early pregnancy and risk of spontaneous abortion. *JAMA Psychiatry* 2019; 76(9): 948–57. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.0963
22. Shyken JM, Babbar S, Babbar S, Forinash A. Benzodiazepines in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2019; 62(1): 156-67. doi: 10.1097/GRF.00000000000000417.
23. Reichner CA. Insomnia and sleep deficiency in pregnancy. *Obstet Med* 2015; 8(4): 168–71. doi:10.1177/1753495X15600572
24. Bérard A, lessa N, Chaabane S, i sur. The risk of major cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 81(4): 589–604. doi:10.1111/bcp.12849
25. Gracious BL, Wisner KL. Phenelzine use throughout pregnancy and the puerperium: case report, review of the literature, and management recommendations. *Depress Anxiety* 1997; 6(3): 124-8.
26. Lanza di Scalea T, Wisner KL. Antidepressant medication use during breastfeeding. *Clin Obstet Gynecol* 2009; 52(3): 483–97. doi:10.1097/GRF.0b013e3181b52bd6
27. Wiliams AS. Antidepressants in pregnancy and breastfeeding. *Aust Prescr* 2007; 30: 125-7. doi:10.18773/austprescr.2007.075
28. Kelly LE, Poon S, Madadi P, Koren G. Neonatal benzodiazepines exposure during breastfeeding. *J Pediatr* 2012; 161(3): 448-51. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.03.003. Epub 2012 Apr 14.
29. Armstrong C. ACOG guidelines on psychiatric medication use during pregnancy and lactation. *Am Fam Physician* 2008; 78(6): 772-8.
30. Jablensky AV, Morgan V, Zubrick SR, i sur. Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am J Psychiatry* 2005; 162(1): 79-91.
31. Baldessarini RJ, Viguera AC. Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52(3):189-92.
32. Galbally M, Snellen M, Power J. Antipsychotic drugs in pregnancy: a review of their maternal and fetal effects. *Ther Adv Drug Saf* 2014; 5:100–109.
33. Menon SJ. Psychotropic medication during pregnancy and lactation. *Arch Gynecol Obstet* 2008;277(1):1-13.
34. Klinger G, Stahl B, Fusar-Poli P, Merlob P. Antipsychotic drugs and breastfeeding. *Pediatr Endocrinol Rev* 2013; 10(3): 308-17.
35. Einarsen A, Boskovic R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. *J Psychiatr Pract* 2009; 15(3): 183-92.
36. Kronenfeld N, Ziv Baran T, Berlin M, i sur. Chronic use of psychotropic medications in breastfeeding women: Is it safe? *PLoS One* 2018; 13(5): e0197196. doi:10.1371/journal.pone.0197196
37. Cohen LS, Viguera AC, McInerney KA, i sur. Reproductive safety of second-generation antipsychotics: Current data from the Massachusetts General Hospital National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2016; 173(3): 263-70.
38. Bromley RL, Calderbank R, Cheyne CP, i sur. Cognition in school-age children exposed to levetiracetam, topiramate, or sodium valproate. *Neurology* Nov 2016; 87(18): 1943-53. doi:10.1212/WNL.0000000000003157
39. Gentile S. Risks of neurobehavioral teratogenicity associated with prenatal exposure to valproate monotherapy: A systematic review with regulatory repercussions. *CNS Spectr* 2014; 19(4): 305–15.
40. Haskey, C., Galbally, M. Mood stabilizers in pregnancy and child developmental outcomes: A systematic review. *Aust NZ J Psychiatry* 2017; 51(11): 1087–97.
41. Grover S, Avasthi A. Mood stabilizers in pregnancy and lactation. *Indian J Psychiatry*

- 2015; 57(Suppl 2): S308–23. doi:10.4103/0019-5545.161498
42. Kronenfeld N, Berlin M, Shaniv D, Berkovitch M. Use of psychotropic medications in breastfeeding women. *Birth Defects Res* 2017; 109(12): 957-97. doi:10.1002/bdr2.1077.
43. Mehta TM, Van Lieshout RJ. A review of the safety of clozapine during pregnancy and lactation. *Arch Womens Ment Health* 2017; 20(1): 1-9. doi: 10.1007/s00737-016-0670-0.
44. Viguera AC, Newport DJ, Ritchie J, I SUR. Lithium in breast milk and nursing infants: Clinical implications. *Am J Psychiatry* 2007; 164(2): 342-5.
45. Grover S, Avasthi A. Mood stabilizers in pregnancy and lactation. *Indian J Psychiatry* 2015; 57(Suppl 2): S308–23. doi:10.4103/0019-5545.161498
46. Payne JL. Pshychopharmacology in pregnancy and breastfeeding. *Psychiatr Clin North Am* 2017;40(2):217-238. doi:10.1016/j.psc.2017.01.001.

MOGUĆNOSTI PREVENCije I ZBRINJAVANJA PRETILOSTI U OSOBA S PSIHIJATRIJSKIM POREMEĆAJIMA - PREGLED LITERATURE / OBESITY PREVENTION AND TREATMENT OPTIONS IN PEOPLE WITH PSYCHIATRIC DISORDERS - A LITERATURE REVIEW

Oliver Kozumplik^{1,2}, Suzana Uzun^{1,2}, Ivan Požgain²,
Dubravka Kalinić^{1,3}, Ninoslav Mimica^{1,3}

¹*Klinika za psihiatriju Vrapče, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za Alzheimerovu bolest i psihiatriju starije životne dobi, Zagreb*

²*Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, Medicinski fakultet Osijek, Osijek*

³*Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb*

Ključne riječi: antipsihotici, nuspojave, pretilost, shizofrenija

Key words: antipsychotics, obesity, schizophrenia, side effects

SAŽETAK

Cilj: Opisati problematiku javljanja pretilosti u osoba s psihiatrijskim poremećajima, prvenstveno shizofreniji i bipolarnom afektivnom poremećaju, ulogu lijekova u nastanku pretilosti te mogućnosti prevencije i tretmana pretilosti u ovih pacijenata.

Metode: Literatura je pretraživana korištenjem PubMed-a.

Pregled literature: Neki od najučinkovitijih lijekova za liječenje psihiatrijskih poremećaja povezani su s najvećim porastom tjelesne težine. Lijekovi prvog izbora za pacijente s psihiatrijskim poremećajem i pretilošću trebali bi biti učinkoviti u liječenju psihiatrijskog poremećaja, sigurni, dobre podnošljivosti i, ako je moguće, neutralni u pogledu učinaka na tjelesnu težinu ili povezani s gubitkom na tjelesnoj težini. Tijekom tretmana pacijenata s mentalnom bolešću potrebno je procjenjivati pacijentov metabolički i kardiovaskularni rizik, pratiti indeks tjelesne težine, opseg struka, vrijednosti glukoze natašte i vrijednosti lipida redovito, procjenjivati metabolički rizik povezan s uporabom psihofarmaka te izabirati manje „metabolički ugrožavajući“ lijek. Promoviranje izbora zdravih stilova života među osobama s teškom mentalnom bolešću bitno je ne samo kao dio njihovog oporavka, već kao integralni dio u prevenciji metaboličkih promjena i povećanja tjelesne težine povezanih s njihovom bolešću i nuspojavama lijekova.

Zaključak: Podaci iz literature ukazuju na pojavu povećanja tjelesne težine kod pacijenata s teškim psihijatrijskim poremećajima, djelomično vezano i uz terapiju psihofarmacima, te ukazuju na moguće pristupe u rješavanju ovog problema. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se pronašla dodatna učinkovita rješenja u pogledu prevencije i zbrinjavanja povećanja tjelesne težine kod bolesnika s psihijatrijskim poremećajima.

ABSTRACT

Aim: To describe the problem of obesity occurrence in persons with psychiatric disorders, primarily with schizophrenia and bipolar disorder, the role of medications in occurrence of obesity and potential for prevention and treatment of obesity in these patients.

Methods: The literature search was conducted using PubMed.

Literature search: Some of the most effective medications in treatment of psychiatric disorders are connected with biggest increase of body weight.

The first line medications for patients with psychiatric disorder and obesity should be effective in treatment of psychiatric disorder, safe, well tolerated, and, if possible, neutral regarding effects on weight or connected with weight loss. During treatment of patients with mental illness it is necessary to assess patient's metabolic and cardiovascular risk, monitor body mass index, waist circumference, values of fasting glucose and lipids regularly, evaluate metabolic risk connected with application of psychopharmacs, and choose „less threatening“ medication. Promotion of healthy life styles among persons with mental illness is important not only as a part of their recovery, but as integral part in prevention of metabolic changes and weight gain connected with their illness and side effects of medications.

Conclusion: The data from literature point to occurrence of weight gain in patient with serious psychiatric disorders, partially due to side effects of medications, and suggest potential approaches in dealing with this problem. In order to find additional effective solutions regarding prevention and management of weight gain in patients with psychiatric disorders further investigations are required.

Uvod

Osobe s psihijatrijskim poremećajima često imaju određeni komorbiditet, a tipično imaju visoku učestalost respiratornih bolesti, infektivnih bolesti, zloporabe psihootaktivnih tvari (uključujući pušenje), pretilost, dijabetes melitus i kardiovaskularnu bolest (1).

U usporedbi s osobama bez mentalne bolesti, osobe s mentalnom bolešću imaju više nego dva puta veću vjerojatnost da puše cigarete i više od 50% veću vjerojatnost

prekomjerne tjelesne težine/pretilosti, što je vjerojatno rezultat nezdrave prehrane i tjelesne neaktivnosti.

Različiti biologički, jatrogeni i socijalni čimbenici dovode psihijatrijske bolesnike u rizik za ova i druga neželjena ponašanja povezana sa zdravljem (2).

Osobe sa shizofrenijom i afektivnim poremećajima imaju visoku prevalenciju rizičnih čimbenika za kardiovaskularne bolesti, kao što su dijabetes i pretilost, koji su 1,5 do 2 puta viši nego u općoj populaciji; uporaba određenih psihofarmaka rezultira metaboličkim učincima kao što su pretilost, dislipidemija, disregulacija glukoze i metabolički sindrom, što pogoršava već ionako povišeni rizik za kardiovaskularnu bolest i dijabetes u ovoj skupini osoba (1).

Cilj rada je opisati problematiku javljanja pretilosti u osoba s psihijatrijskim poremećajima, prvenstveno shizofreniji i bipolarnom afektivnom poremećaju, ulogu lijekova u nastanku pretilosti te mogućnosti prevencije i tretmana pretilosti u ovih pacijenata.

Metode

Literatura je pretraživana korištenjem PubMed-a.

Pregled literature

Bolesti kao što su shizofrenija i bipolarni afektivni poremećaj često se komplikiraju somatskim komorbiditetima kao što su dijabetes i kardiovaskularne bolesti. Promjenjivi rizični čimbenici kao što su dislipidemija, hiperglikemija, hipertenzija, pušenje i pretilost su česti u ovoj populaciji i doprinose riziku za dijabetes i koronarnu srčanu bolest. Dok mnogi psihofarmaci korišteni u liječenju shizofrenije imaju sličnu učinkovitost, neki lijekovi su povezani s više metaboličkih nuspojava od ostalih, što je potrebno imati u vidu pri izboru ovih lijekova (3).

Nažalost, neki od najučinkovitijih lijekova za liječenje psihijatrijskih poremećaja povezani su s najvećim porastom tjelesne težine. Lijekovi prvog izbora za pacijente s psihijatrijskim poremećajem i pretilošću trebali bi biti učinkoviti u liječenju psihijatrijskog poremećaja, sigurni, dobre podnošljivosti i, ako je moguće, neutralni u pogledu učinaka na tjelesnu težinu ili povezani s gubitkom na tjelesnoj težini. Ukoliko se lijekovi koji induciraju povećanje tjelesne težine moraju koristiti, sve više podataka ukazuje na potrebu implementacije bihevioralnih intervencija za zbrinjavanje tjelesne težine te da dodatne farmakoterapijske strategije treba uzeti u obzir. Teži psihijatrijski poremećaj i pretilost treba gledati kao dvije kronične bolesti od kojih svaka zahtijeva dugotrajno zbrinjavanje (4).

Također, nuspojave antipsihotika mogu uzrokovati dijagnostičke probleme u odlučivanju o uzroku nastanka simptoma (somatska bolest ili nuspojave) tijekom tretmana psihotičnih poremećaja (5).

Prema literaturi, kod starijih osoba nije dovoljno dobro prepoznato da je gubitak na tjelesnoj težini češći nego povećanje tjelesne težine. U istraživanju čiji je cilj bio utvrditi učinke starenja na apetit i energetski unos zaključeno je da su apetit i energetski unos manji u zdravih starijih osoba nego u mlađih odraslih osoba, ukazujući da starenje samo po sebi utječe na unos hrane (6).

S druge strane, za liječnike, pacijente i njihove skrbnike važno je znati što očekivati tijekom tretmana različitim lijekovima u pogledu promjene tjelesne težine.

Opsežan pregled literature u kojoj su istraživane metaboličke nuspojave povezane s uporabom antipsihotika prve generacije i antipsihotika druge generacije u starijih pacijenata s demencijom pokazao je da je tretman bihevioralnih i psihotičnih simptoma demencije (BPSD) antipsihoticima u osoba s blagom do umjerenom demencijom povezan s povećanjem tjelesne težine. Navedeno je kako kliničari trebaju biti svjesni ove mogućnosti premda kraća razdoblja tretmana primijenjenog u starijoj dobi ne mora biti tako štetno kao što je to kod mlađih pojedinaca (7).

Postoji naglašena potreba za poboljšanjem praćenja i zbrinjavanja tjelesnog zdravlja u pacijenata sa shizofrenijom kao dio njihove sveukupne skrbi (8).

U usporedbi s općom populacijom, osobe sa shizofrenijom pokazuju povećanu prevalenciju pretilosti. Prekomjerna tjelesna težina i pretilost dovode do izraženog distresa za ove pacijente te može doći do smanjene terapijske suradljivosti. Izbor antipsihotika na osnovu njegove učinkovitosti i relativnog profila nuspojava prepoznat je kao važno početno razmatranje u tretmanu shizofrenije (9).

Premda je povezanost između mentalnih poremećaja i somatskih zdravstvenih komplikacija dulje vrijeme prepoznata, zdravstvena stanja ostaju nedostatno liječena. Štetne nuspojave lijekova korištenih u tretmanu psihijatrijskih poremećaja, nezdrave navike i životni stilovi, te moguće genetska podložnost za bolesti povećavaju vjerojatnost komorbidnog tjelesnog poremećaja u pacijenata s teškim mentalnim poremećajima. Implementiranje bihevioralnih intervencija u kliničku praksu mogu pomoći pacijentima u poboljšanju sveukupnog zdravlja te u prevenciji kroničnih bolesti (10).

Tijekom tretmana pacijenata s mentalnom bolešću potrebno je procjenjivati pacijentov metabolički i kardiovaskularni rizik, pratiti indeks tjelesne težine, opseg struka, vrijednosti glukoze natašte i vrijednosti lipida redovito, procjenjivati metabolički rizik povezan s uporabom psihofarmaka te izabirati manje „metabolički ugrožavajući“ lijek (11).

Uporaba odgovarajućih farmakoterapijskih režima s promjenama ponašanja i edukacijom pacijenta mogu biti od pomoći u skrbi oko tjelesne težine u pacijenata s teškim mentalnim bolestima (12).

Rezultati pregleda literature provedenog s ciljem procjene potencijala bihevioralne terapije u pogledu pretilosti u osoba sa shizofrenijom (23 članka su zadovoljila kriterije) pokazali su da su se bihevioralne intervencije sastojale od tehnika promjena u ponašanju, kalorijskih ograničenja i psihoedukacije, pri čemu je gubitak tjelesne težine javljen u 19 istraživanja dok su ostala pokazala ili održavanje početne izmjerene tjelesne težine ili minimalno povećanje tjelesne težine. Zaključeno je kako podaci ukazuju da bihevioralne intervencije u pacijenata sa shizofrenijom mogu prevenirati povećanje tjelesne težine te, u nekim slučajevima, potaknuti gubitak na tjelesnoj težini (13).

Istraživanja ukazuju da će mnogi od preventivnih pristupa razvijenih za opću populaciju vjerojatno biti učinkoviti u osoba s teškim mentalnim poremećajima, premda su i specijalizirani pristupi također potrebni, a područja prevencije uključuju primarnu prevenciju (strategije bazirane na populaciji za smanjenje incidencije ovih štetnih zdravstvenih ponašanja), sekundarnu prevenciju (rano otkrivanje i lijeчењe) i tercijarnu prevenciju (farmakološki i psihosocijalni tretman da bi se smanjila opterećenost bolešću među onima sa ponašanjima koja su u pitanju) (2).

Psihijatri i drugi liječnici specijalisti trebaju biti svjesni istodobnog javljanja mentalnih i tjelesnih zdravstvenih poremećaja i izazova postavljenih pred službe opće medicine i psihijatrijsku te je u oba slučaja potreban odgovarajući probir kako bi se osigurala pravovremena dijagnoza i liječeњe (14).

Liazonska psihijatrija pruža psihološku procjenu i tretman za osobe s tjelesnom bolešću, no postoji jaz u pogledu pružanja somatske zdravstvene skrbi za osobe s teškim mentalnim poremećajima (14).

U starijoj životnoj dobi, teže tjelesne i psihijatrijske bolesti često su združene. Potreba za hospitalizacijom u cilju psihogerijatrijske skrbi proizlazi iz koegzistirajućih zdravstvenih problema. Kognitivne i bihevioralne intervencije su važne, no složenost tjelesnog komorbiditeta obično postane fokus hospitalizacije i zahtijeva intenzivan medicinski tretman (15).

Rezultati pregleda literature o ulozi vježbanja u prevenciji povećanja tjelesne težine u starijih osoba pokazali su da tjelovježba i tjelesna aktivnost mogu učinkovito prevenirati povećanje tjelesne težine u starijih osoba i žena u postmenopauzi bilo u smislu gubitka na tjelesnoj težini ili održavanja tjelesne težine (16).

U literaturi se ukazuje na potrebu integriranja psihijatrijske i druge (somatske) zdravstvene skrbi u stvaranju sveobuhvatnije strategije u liječenju starijih osoba s psihijatrijskim bolestima (17).

I pretilost i teški mentalni poremećaj smanjuju kvalitetu života i povezani su s povećanjem dizabiliteta, morbiditeta i mortaliteta, a kada se javljaju zajedno, ovi

štetni zdravstveni ishodi su pojačani; usprkos edukativnim kampanjama, povećanoj svjesnosti i poboljšanim terapijskim mogućnostima, visoka prevalencija mentalnih bolesti i komorbidne pretilosti ostaje ozbiljan problem (18).

U pacijenata s mentalnom bolešću i komorbidnim dijabetesom, metaboličkim sindromom i pretilošću, psihijatri i specijalisti iz primarne zdravstvene zaštite trebaju surađivati kako bi izradili plan za zdrave životne navike (dijeta i režim aktivnosti), potaknuli gubitak na tjelesnoj težini, te redovito pratiti koristeći timove s osobama različitih specijalnosti u cilju poboljšanja skrbi (11).

U istraživanju koje je imalo za cilj ispitati prekomjernu tjelesnu težinu i pretilost kod bipolarnog afektivnog poremećaja (BAP-a), rizik i težinu povećanja tjelesne težine povezano s lijekovima korištenim u liječenju BAP-a te prevenciju i liječenje prekomjerne tjelesne težine i pretilosti u pacijenata s BAP-om (u analizu je uključeno 45 istraživanja), rezultati su pokazali su da su osobe s BAP-om pod većim rizikom za prekomjernu tjelesnu težinu i pretilost od opće populacije, a navodi se kako se čini se da su komorbidni poremećaj prejedanja, broj depresivnih epizoda, tretman s lijekovima povezanim s povećanjem tjelesne težine, kao monoterapija ili kao kombinacija lijekova, prekomjerno konzumiranje ugljikohidrata, kao i niska učestalost tjelovježbe rizični čimbenici za povećanje tjelesne težine i pretilost u pacijenata s BAP-om; terapijske opcije uključuju savjetovanje vezano uz ishranu, korištenje stabilizatora raspoloženja s nižim potencijalom za povećanje tjelesne težine i kombinirana farmakoterapija s lijekovima koji imaju potencijal gubitka na tjelesnoj težini (19).

Rezultati istraživanja s ciljem usporedbe rane bihevioralne intervencije s nestrukturiranim standardnom zdravstvenom skrbi u prevenciji povećanja tjelesne težine inducirane antipsihotikom u pacijenata s prvom psihotičnom epizodom koji do tada nisu uzimali lijekove pokazali su da su pacijenti iz skupine s ranim bihevioralnih intervencijama dobili značajno manje na težini u odnosu na osobe iz skupine sa standardnom zdravstvenom skrbi tijekom razdoblja praćenja od 3 mjeseca, a slični rezultati dobiveni su i kada su skupine uspoređivane prema promjeni indeksa tjelesne mase inducirane tretmanom, koja je bila značajno manja u skupini s ranim bihevioralnih intervencijama u odnosu na osobe iz skupine sa standardnom zdravstvenom skrbi. Pri tome je rana bihevioralna intervencija bila dizajnirana da poučava strategije jačanja kontrole nad čimbenicima povezanim s povećanjem tjelesne težine inducirane antipsihoticima i sastojala se od 8 fleksibilnih intervencijskih modula koji su uključivali bihevioralne intervencije, prehranu i tjelovježbu, dok su u skupini bolesnika s nestrukturiranim standardnom zdravstvenom skrbi pacijenti bili informirani o potencijalnom povećanju tjelesne težine i savjetovano ima je da pojačaju tjelovježbu i ograniče unos hrane (20).

Liječenje antipsihoticima može uzrokovati povećanje tjelesne težine, a pacijenti s mentalnim poremećajima općenito imaju nedostatno poimanje ishrane, kao i mogućnost da si priušte zdraviju hranu. Strategije koje su se pokazale učinkovitima u kliničkim ispitivanjima uključuju redovite kontrolne preglede, savjetovanje u pogledu stila života i lijekova, medicinsku evaluaciju, programe bihevioralne kontrole i farmakološke intervencije (21).

U članku o kliničkoj važnosti povećane tjelesne težine kod shizofrenije navodi da se kako bi prva strategija trebala biti prepoznavanje pacijenata sklonih nastanku pretilosti na početku liječenja i pružanje informacija (pacijentima i skrbnicima) o rizicima povećanja tjelesne težine i njegovim posljedicama, zatim redovito praćenje tjelesne težine i s težinom povezanih laboratorijskih parametara, a pacijentima bi, također, trebalo ponuditi savjete vezano uz ishranu, kao i redovitu tjelovježbu i programe promjena u ponašanju (22).

Promoviranje izbora zdravih stilova života među osobama s teškom mentalnom bolešću bitno je ne samo kao dio njihovog oporavka, već kao integralni dio u prevenciji metaboličkih promjena i povećanja tjelesne težine povezanih s njihovom bolešću i nuspojavama lijekova (11).

Zaključak

Podaci iz literature ukazuju na pojavu povećanja tjelesne težine kod pacijenata s teškim psihijatrijskim poremećajima, djelomično vezano i uz terapiju psihofarmacima, te ukazuju na moguće pristupe u rješavanju ovog problema. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se pronašla dodatna učinkovita rješenja u pogledu prevencije i zbrinjavanja povećanja tjelesne težine kod bolesnika s psihijatrijskim poremećajima.

LITERATURA

1. Casey DE. Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. Am J Med 2005;118 (Suppl 2): 155-225.
2. Compton MT, Daumit GL, Druss BG. Cigarette smoking and overweight/obesity among individuals with serious mental illnesses: a preventive perspective. Harv Rev Psychiatry 2006; 14(4): 212-22.
3. Newcomer JW. Comparing the safety and efficacy of atypical antipsychotics in psychiatric patients with comorbid medical illnesses. J Clin Psychiatry 2009; 70 (Suppl 39): 30-6. doi: 10.4088/JCP.7075su1c.05.
4. McElroy SL. Obesity in patients with severe mental illness: overview and management. J Clin Psychiatry 2009; 70 (Suppl 3): 12-21. doi: 10.4088/JCP.7075su1c.03.
5. Kozumplik O, Uzun S, Jakovljević M. Psychotic disorders and comorbidity: somatic illness vs. side effect. Psychiatr Danub 2009; 21(3): 361-7.
6. Giezenaar C, Chapman I, Luscombe-Marsh N, Feinle-Bisset C, Horowitz M, Soenen S. Ageing Is Associated with Decreases in Appetite and Energy Intake - A meta-analysis in healthy adults. Nutrients 2016; 8(1). pii: E28. doi: 10.3390/nu8010028.

7. Atti AR, Ferrari Gozzi B, Zuliani G, Bernabei V, Scudellari P, Berardi D i sur. A systematic review of metabolic side effects related to the use of antipsychotic drugs in dementia. *Int Psychogeriatr* 2014; 26(1): 19-37. doi: 10.1017/S1041610213001658.
8. Heald A. Physical health in schizophrenia: a challenge for antipsychotic therapy. *Eur Psychiatry* 2010; 25 (Suppl 2): S6-11. doi: 10.1016/S0924-9338(10)71700-4.
9. Ganguli R. Behavioral therapy for weight loss in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (Suppl 4): 19-25.
10. Fagioli A, Goracci A. The effects of undertreated chronic medical illnesses in patients with severe mental disorders. *J Clin Psychiatry* 2009; 70 (Suppl 3): 22-9. doi: 10.4088/JCP.7075su1c.04.
11. Gibson M, Carek PJ, Sullivan B. Treatment of co-morbid mental illness in primary care: how to minimize weight gain, diabetes, and metabolic syndrome. *Int J Psychiatry Med* 2011; 41(2): 127-42.
12. McIntyre RS. Managing weight gain in patients with severe mental illness. *J Clin Psychiatry* 2009; 70(7): e23.
13. Loh C, Meyer JM, Leckband SG. A comprehensive review of behavioral interventions for weight management in schizophrenia. *Ann Clin Psychiatry* 2006; 18(1): 23-31.
14. Doherty AM, Gaughran F. The interface of physical and mental health. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2014; 49(5): 673-82. doi: 10.1007/s00127-014-0847-7.
15. Inventor BR, Henricks J, Rodman L, Imel J, Holemon L, Hernandez F. The impact of medical issues in inpatient geriatric psychiatry. *Issues Ment Health Nurs* 2005; 26(1): 23-46.
16. Stehr MD, von Lengerke T. Preventing weight gain through exercise and physical activity in the elderly: a systematic review. *Maturitas* 2012; 72(1): 13-22. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.01.022.
17. Goh AM, Westphal A, Daws T, Gascoigne-Cohen S, Hamilton B, Lautenschlager NT. A retrospective study of medical comorbidities in psychogeriatric patients. *Psychogeriatrics* 2016; 16(1): 12-9. doi: 10.1111/psyg.12111.
18. Avila C, Holloway AC, Hahn MK, Morrison KM, Restivo M, Anglin R i sur. An overview of links between obesity and mental health. *Curr Obes Rep* 2015; 4(3): 303-10. doi: 10.1007/s13679-015-0164-9.
19. Keck PE, McElroy SL. Bipolar disorder, obesity, and pharmacotherapy-associated weight gain. *J Clin Psychiatry*. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(12): 1426-35.
20. Alvarez-Jiménez M, González-Blanch C, Vázquez-Barquero JL, Pérez-Iglesias R, Martínez-García O, Pérez-Pardal T, i sur. Attenuation of antipsychotic-induced weight gain with early behavioral intervention in drug-naïve first-episode psychosis patients: A randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 200; 67(8): 1253-60.
21. Aquila R. Management of weight gain in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(Suppl 4): 33-6.
22. Kurzthaler I, Fleischhacker WW. The clinical implications of weight gain in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(Suppl 7): 32-7.

UDK 616.085

PREGLEDNI RAD
REVIEW

UTJECAJ PSIHOFARMAKA NA POVEĆANJE TJELESNE TEŽINE

THE INFLUENCE OF PSYCHOPHARMACS ON WEIGHT GAIN

Miroslav Herceg^{1,2}, Dora Herceg¹, Andrea Jambrošić Sakoman²,
Krešimir Puljić², Jelena Sušac², Ivana Todorč Laidlaw²

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

²Klinika za psihijatriju Vrapče, Zagreb

Ključne riječi: debljina; psihički poremećaji; psihofarmaci; tjelesna težina

Key words: body weight; obesity; psychiatric disorders; psychoactive drugs

SAŽETAK

Većina aktualno dostupnih psihofarmaka uzrokuje povećanje tjelesne težine u prosjeku od 2,17 kg. Antipsihotici se najčešće povezuju s povećanjem tjelesne težine, među njima posebno clozapin, olanzapin i klorpromazin. Među antidepresivima amitriptilin, mirtazapin, kao i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina. Među stabilizatorima raspoloženja posebno valproat i litij. U usporedbi, samo je nekoliko psihofarmaka koji se povezuju sa smanjenjem tjelesne težine, a to su bupropion, topiramat te psihostimulans. Danas nije tako rijetka pojava da jedan bolesnik dobiva više psihofarmaka istovremeno, što više polipragmazija je više pravilo nego izuzetak. Često se uz antipsihotike primjenjuju i stabilizatori raspoloženja i antidepresivi. Obje spomenute skupine lijekova imaju utjecaj na povećanje tjelesne težine.

ABSTRACT

Most currently available psychoactive drugs cause body mass increase with an average of 2.17 kg. Antipsychotics are more frequently correlated to a body mass increase, particularly clozapine, olanzapine and chlorpromazine. Among antidepressants, those that most frequently result in body mass increase are mirtazapine and selective serotonin reuptake inhibitors. Whereas lithium and valproate have the strongest effect among mood stabilizers. In comparison, a only a small number of psychoactive drugs result in body mass reduction, more precisely bupropion, topiramate and psychostimulants. Nowadays it is not uncommon for a patient to take more than one psychoactive drugs at the same time, moreover polypragmasy is more of a rule than an exception. Both mentioned groups of drugs effect body mass changes.

Uvod

Većina aktualno dostupnih psihofarmaka uzrokuje povećanje tjelesne težine u prosjeku od 2,17 kg (1). Bolesnici s komorbiditetom debljine i psihijatrijskim poremećajima imaju problema u prihvaćanju i pridržavanju uputa o smanjenju tjelesne težine zbog same prirode bolesti. Bolesnici koji se teško nose s debljinom i povećanom tjelesnom težinom skloniji su ne uzimanju propisane terapije ili prekidu terapije osobito one koja pridonosi povećanju tjelesne težine, što vodi u relaps i pogoršanje osnovne bolesti. Promjena ili dodavanje psihofarmaka s manjim rizikom je jedna od mogućih opcija u redukciji kardiovaskularnih i drugih rizika koje sa sobom nosi povećana tjelesna težina. Kada u terapiji zamjena postojećeg psihofarmaka za psihofarmak s manjim potencijalom za povećanje tjelesne težine nije opcija, mogu se postojećoj psihofarmakološkoj terapiji dodati lijekovi koji će djelovati kontra povećanja težine, odnosno kojima će se prevenirati psihofarmacima izazvane kardiometaboličke nuspojave.

Utjecaj antipsihotika na tjelesnu težinu

Povećanje tjelesne težine vezano uz antipsihotike registrirano je još kod primjene prvog antipsihotika klorpromazina 1954. godine (1), te se u kasnije kliničkoj praksi uvidjelo da su niskopotentni bazalni neuroleptici poput klorpromazina i tioridazina povezani s većim povećanjem tjelesne težine nego visokopotentni haloperidol i flufenazin. Spekuliralo se da je potencijal blokade histaminski receptora odgovoran za povećanje tjelesne težine kod ovih lijekova. Histaminergička neurotransmisija je također uključena u održavanje energetske homeostaze u organizmu te je tako kod antipsihotika inducirano povećanje tjelesne težine preko antagonizma histaminskih H1 receptora. Afinitet i antagonizam H1 receptora je jedan od najvažnijih prediktora stupnja povećanja tjelesne težine kod antipsihotika (2 - 4). U povećanje tjelesne težine inducirane antipsihoticima kod shizofrenije uključen je i antagonizam serotoninski 5-HT2c receptora, a većina novih atipičnih antipsihotika su antagonistи upravo tih receptora, najpotentniji su klozapin i olanzapin. Antagonizam D2 i D3 dopaminskih receptora također je povezan s povećanjem tjelesne težine. Sinergistička blokada D2 receptora i 5-HT2a i 5-HT2c receptora čini se ima ključnu ulogu u pogodovanju i kaskadnom aktiviranju procesa koji dovode do povećanog unosa energije i povećanja tjelesne težine (5, 6). Iako se generacija novih atipičnih antipsihotika povezuje sa smanjenom neurotoksičnošću (manje ekstrapiramidnih nuspojava), većina antipsihotika iz ove generacije povezana je s većom incidencijom povećanja tjelesne težine i metaboličkim nuspojavama koje se najčešće zajednički nazivaju metabolički sindrom. Može se reći da je ono što je ekstrapiramidni sindrom za klasične antipsihotike to je metabolički sindrom za atipične antipsihotike.

U velikoj metaanalizi u kojoj je uspoređivano ukupno 14 antipsihotika svih generacija u domeni povećanja tjelesne težine redoslijed od najvećeg prema najmanjem

povećanju je sljedeći: olanzapin, zotepin, klozapin, iloperidon, klorpromazin, sertindol, kvetiapin, risperidon, paliperidon, asenapin, amisulprid, aripiprazol, lurasidon, ziprasidon, haloperidol (7). Povećanje tjelesne težine povezano je s terapijom olanzapinom (prosječno 2,3 kg mjesечно), klozapinom (prosječno 1,7 kg mjesечно), kvetiapinom (prosječno 1,8 kg mjesечно). Terapija risperidonom pokazuje srednje do umjereno povećanje tjelesne težine (prosječno 1 kg mjesечно). Terapija ziprasidonom uzrokuje lakše povećanje tjelesne težine (prosječno 0,8 kg mjesечно). Terapija aripiprazolom prosječno samo 0,5 - 0,9 kg mjesечно (8 - 13). Zaključno se može reći da među antipsihoticima najveće povećanje tjelesne težine uzrokuju klozapin i olanzapin, a najmanje ziprasidon i aripiprazol.

Utjecaj antidepresiva na tjelesnu težinu

Povećanje tjelesne težine je također signifikantan problem kod kratkoročne i dugoročne primjene antidepresiva u terapiji. Pokazuje se da triciklički antidepresivi (TCA) i inhibitori monoaminooksidaze (IMAO) uzrokuju najveće povećanje tjelesne težine i češće nego selektivni inhibitori ponovne pohrane serotoninu (SIPPS-i) i novije generacije antidepresiva. Mirtazapin se po tom pitanju relativnog rizika za povećanje tjelesne težine svrstava između TCA i SIPPS-a, dok je bupropion jedini noviji antidepresiv koji se povezuje sa smanjenjem tjelesne težine (14). Svi antidepresivi zajedno kao skupina lijekova imaju veći utjecaj na povećanje tjelesne težine u općoj populaciji, budući da je to najpropisivanija skupina psihofarmaka, jer su depresivni i anksiozni poremećaji u kojima se primjenjuju ovi lijekovi puno učestaliji u općoj populaciji (10 - 40%) nego shizofrenija i bipolarni poremećaj (1%) u kojima se primjenjuju antipsihotici i stabilizatori raspoloženja. Tako da prosječno povećanje tjelesne težine kod primjene antidepresiva u iznosu od 1 - 3 kg kod 10 - 40% populacije ima veći efekt nego prosječno povećanje tjelesne težine kod primjene antipsihotika 5 - 10 kg kod 1% populacije oboljelih od shizofrenije i bipolarnog poremećaja (15). U početku primjene antidepresiva kod liječenja depresivnih poremećaja kliničari su bili oduševljeni njihovim učinkom, a nuspojava poput povećanja tjelesne težine je bila previđena, tim više što je kod većine bolesnika s melankoličnom tipičnom kliničkom slikom depresije koja ide sa smanjenjem apetita i smanjenjem tjelesne težine povećanje tjelesne težine čak bilo i poželjno. Studije s trazodonom pokazuju prosječno povećanje tjelesne težine od 0,5 - 1,1 kg (12, 16). Bupropion je možda jedini od antidepresiva koji pokazuje smanjenje tjelesne težine, zabilježen je gubitak od 3,0 - 4,4 kg (17 - 20). Od novijih generacija antidepresiva najveći potencijal za povećanje tjelesne težine pokazuje mirtazapin (16). Iako je kod fluoksetina zamijećen rani anoreksični efekt, zaključeno je da je on tranzitoran te da kod duže primjene također dovodi do povećanja tjelesne težine (21).

Utjecaj stabilizatora raspoloženja na tjelesnu težinu

Povećanje tjelesne težine često je i kod primjene antiepileptika kao stabilizatora raspoloženja i litija. Ovi lijekovi se najčešće primjenjuju u liječenju bipolarnog poremećaja i shizoafektivnog poremećaja. Povećanje tjelesne težine kod ove skupine lijekova podjednako je kao i kod antipsihotika, a veće nego kod antidepresiva. Na-valproat uzrokuje najveći porast, a slijedi ga litij. Kod novijeg antiepileptika topiramata koji ima i neka svojstva stabilizatora raspoloženja zabilježen je gubitak tjelesne težine od 16 - 20,5% od početne težine prije tretmana tim lijekom. Topiramat se pokazao kao jako učinkovit lijek u redukciji tjelesne težine ali nije dobio odobrenje (indikaciju) za liječenje psihičkih poremećaja. Lamotrigin može uzrokovati smanjenje tjelesne težine do 2 kg i povećanje do 0,6 kg, te se smatra neutralnim po pitanju promjene tjelesne težine (22, 23). Karbamazepin u različitim studijama pokazuje od neutralnosti u promjeni tjelesne težine do povećanja do 15 kg (24, 25). Kod litija je u naturalističkim praćenjima zabilježeno povećanje tjelesne težine kod 20% bolesnika u prosjeku 10 i više kg (26 - 30). Litij je najstariji stabilizator raspoloženja koji se primjenjuje u kliničkoj praksi od 1950-tih godina i o njemu ima najviše podataka iz literature. Litij ipak uzrokuje manji porast tjelesne težine nego valproat i olanzapin.

Zaključak

Danas nije tako rijetka pojava da jedan bolesnik dobiva više psihofarmaka istovremeno, što više polipragmazija je više pravilo nego izuzetak. Često se uz antipsihotike primjenjuju i stabilizatori raspoloženja i antidepresivi. Obje spomenute skupine lijekova imaju utjecaj na povećanje tjelesne težine. Antipsihotici se najčešće povezuju s povećanjem tjelesne težine, među njima posebno klozapin, olanzapin i klorpromazin. Među antidepresivima amitriptilin, mirtazapin, kao i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina. Među stabilizatorima raspoloženja posebno valproat i litij. Za usporedbu, samo je nekoliko psihofarmaka koji se povezuju sa smanjenjem tjelesne težine, a to su bupropion, topiramat te psihostimulansi. Promjena ili dodavanje psihofarmaka s manjim rizikom je jedna od mogućih opcija u redukciji kardiovaskularnih i drugih rizika koje sa sobom nosi povećana tjelesna težina. Kada u terapiji zamjena postojećeg psihofarmaka za psihofarmak s manjim potencijalom za povećanje tjelesne težine nije opcija, mogu se postojecoj psihofarmakološkoj terapiji dodati lijekovi koji će djelovati kontra povećanja težine odnosno kojima će se prevenirati psihofarmacima izazvane kardiometaboličke nuspojave.

LITERATURA

1. Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:3–16.
2. Kroese WK, Hufeisen SJ, Popadak BA. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:519–26.
3. Kim SF, Huang AS, Snowman AM, Teuscher C, Snyder SH. From the Cover: antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H1 receptor-linked activation of hypothalamic AMP-kinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:3456–9.
4. Deng C, Weston-Green K, Huang XF. The role of histaminergic H1 and H3 receptors in food intake: a mechanism for atypical antipsychotic-induced weight gain? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:1–4.
5. Uzun S, Kozumplik O, Mimica N, Folnegović-Šmalc V. Nuspojave psihofarmaka. Zagreb: Medicinska naklada, 2005.
6. Correll CU, Lencz T, Malhotra AK. Antipsychotic drugs and obesity. *Trends Mol Med* 2011;17:97–107.
7. Leucht S, Cipriani A, Spinelli L. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382:951–62.
8. Cohen S, Glazewski R, Khan S, Khan A. Weight gain with risperidone among patients with mental retardation: effect of calorie restriction. *J Clin Psychiatr* 2001;62:114–6.
9. Russell JM, Mackell JA. Bodyweight gain associated with atypical antipsychotics: epidemiology and therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001;15:537–5.
10. Ganguli R, Brar JS, Ayrton Z. Weight gain over 4 months in schizophrenia patients: a comparison of olanzapine and risperidone. *Schizophr Res* 2001;49:261–7.
11. Barak Y. No weight gain among elderly schizophrenia patients after 1 year of risperidone treatment. *J Clin Psychiatr* 2002;63:117–9.
12. Taylor DM, McAskill R. Atypical antipsychotics and weight gain – a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:416–32.
13. Vanina Y, Podolskaya A, Sedky K. Body weight changes associated with psychopharmacology. *Psychiatr Serv* 2002;53:842–7.
14. Fava M. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatr* 2000;61:37–41.
15. Kaplan HI, Sadock BJ. *Synopsis of Psychiatry*, 8. izd. Williams & Wilkins: Baltimore, MD, 1998.
16. Ribeiro L, Busnello JV, Kauer-Sant'Anna M. Mirtazapine versus fluoxetine in the treatment of panic disorder. *Braz J Med Biol Res* 2001;34:1303–7.
17. Chouinard G. Bupropion and amitriptyline in the treatment of depressed patients. *J Clin Psychiatr* 1983;44:121–9.
18. Jain AK, Kaplan RA, Gadde KM. Bupropion SR versus placebo for weight loss in obese patients with depressive patients. *Obes Res* 2002;10:1049–56.
19. Anderson JW, Greenway FL, Fujioka K. Bupropion SR enhances weight loss: a 48 week double blind placebo controlled trial. *Obes Res* 2002;10:633–41.
20. Gardner E. Effect of Bupropion on weight in patients intolerant to previous antidepressants. *Curr Ther Res* 1984;35:188–99.
21. Harvey BH, Bouwer CD. Neuropharmacology of paradoxical weight gain with selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Neuropharmacol* 2000;23:90–7.
22. Luef G, Abraham I, Trinka E. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology* 2001;56:565–6.
23. Ginsberg DL. Practical approaches to antidepressant induced weight gain. Poster presented at the 156th annual meeting of the

- American Psychiatric Association in May 2003,
San Francisco, CA, USA.
24. Lampl Y, Eshel Y, Rapaport A, Sarova-Pinhas I. Weight gain, increased appetite, and excessive food intake induced by carbamazepine. *Clin Neuropharm* 1991;14:251–5.
25. Luef G, Abraham I, Haslinger M. Polycystic ovaries, obesity and insulin resistance in women with epilepsy. A comparative study of Carbamazepine and valproic acid in 105 women. *J Neurol* 2002;249:835–41.
26. Herceg M, Puljić K, Herceg D. Psihijatrijski bolesnik i debljina. *Medicus* 2018;27(1):81-6.
27. Baptista T, Tenaud L, Contreras Q. Lithium and body weight gain. *Pharmacopsychiatry* 1995;28:35–44.
28. Stunkard AJ, Faith MS, Allison KC. Depression and obesity. *Biol Psychiatry* 2003;54:330–7.
29. Mizuno Y, Suzuki T, Nakagawa A. Pharmacological strategies to counteract antipsychotic-induced weight gain and metabolic adverse effects in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2014;40:1385–403.
30. Mimica N, Uzun S, Kozumplik O. *Nuspojave psihofarmaka - odabrana poglavlja*. Zagreb: Medicinska naklada i Klinika za psihiatriju Vrapče, 2018.

TREMOR - NUSPOJAVA ANTIDEPRESIVA ILI DIO KLINIČKE SLIKE PSIHIČKIH POREMEĆAJA / TREMOR- SIDE- EFFECT OF ANTIDEPRESSANT OR PHYSICAL MANIFESTATION OF MENTAL DISORDERS

Dijana Lucijanić, Stipe Drmić, Lana Mužinić Marinić

Klinika za psihijatriju, KB Dubrava, Zagreb, Hrvatska

Ključne riječi: antidepresivi, nuspojave, poremećaji pokreta, psihogeni tremor, psihoterapija, nuspojave

Key words: *antidepressants, movement disorders, psychogenic tremor, psychotherapy, side effects*

SAŽETAK

Članak donosi pregled literature o mogućim načinima dijagnosticiranja i liječenja jatrogenog i psihogenog tremora. U svakodnevnom radu često susrećemo bolesnike na antidepresivima koji se žale na tremor, te se javlja dilema je li taj tremor dio njihovog psihičkog poremećaja ili je nuspojava lijeka.

SUMMARY

The article reviews the literature on possible ways to diagnose and treat iatrogenic and psychogenic tremor. In everyday work, we often meet patients who are on antidepressant therapy and complain of tremor and it becomes a dilemma whether this tremor is part of their psychiatric disorder or is a side effect of the drug.

Uvod

Psihogeni poremećaji pokreta svakodnevni su izazov za neurologe i psihijatre. Nepravovremena ili pogrešna dijagnoza može imati neugodne posljedice za bolesnike. Zbog toga, dijagnoza se mora pažljivo razmotriti u kliničkoj praksi. Psihogeno je nespecifični pojam iza čijeg naziva obično postoji pravi mentalni poremećaj, primjerice: somatoformni ili hipohondrijski poremećaj, anksioznost, depresija, umišljeni poremećaj, histrionski poremećaj ličnosti, simuliranje. Izostanak psihijatrijske dijagnoze ne isključuje psihogeni uzrok. Često je teško postaviti

dijagnozu i treba ju postaviti u konzultaciji s neurologom. Potrebno je isključiti organske poremećaje kretanja nakon detaljne neurološke anamneze, pregleda i odgovarajućih dijagnostičkih pretraga (akcelerometrija, elektromiografija / EMG, elektroencefalografija / EEG i odgovor na placebo ili sugestiju). Psihogeni tremor nije samo dijagnoza koja se postavlja kada je sve ostalo isključeno već se može dijagnosticirati pomoći njegovih neuroloških znakova: varijabilnost u učestalosti i amplitudi pokreta, iznenadni i bilateralni početak, neprogresivnost s čestim remisijama, odsutnost drhtanja prstiju, jezika ili lica i koaktivacija antagonističkih mišića (1).

Funkcionalni (psihogeni) poremećaji pokreta čest su izvor invalidnosti i distresa. Unatoč tome, malo je sustavnih dokaza dostupnih koji mogu pomoći u odlučivanju o izboru liječenja. Na ovu je situaciju vjerojatno utjeće to da ovi bolesnici pripadaju "ničijoj zemlji" između neurologa i psihijatara, u kojoj se nijedna strana ne osjeća jasno odgovornom ili sposobnom za neposredan tretman. U radu s bolesnicima koji imaju poremećaje raspoloženja te anksiozne i poremećaje uzrokovane stresom široko se u liječenju koriste antidepresivi. Cilj ovog rada je pružiti pregled osnovnih značajki jatrogenog tremora (uzrokovanih antidepresivima) i psihogenog tremora (2).

Tipovi tremora

Tremor je uobičajeno klasificiran prema kretnji u kojoj se javlja. Akcijski tremor (uključuje posturalni i kinetički tremor) varira u amplitudi i frekvenciji (4-12 Hz) i javlja se kod održavanja položaja ili pokreta. Intencijski tremor je terminalni kinetički tremor (tipično manje od 5 Hz) s većom amplitudom tijekom terminalnog dijela pokreta usmjerenog cilju. Tremor u mirovanju je uobičajeno 4 - 6 Hz i javlja se kada su udovi potpomognuti antigravitacijski (3).

Tremor uzrokovani antidepresivima

1. Triciklički antidepresivi. U istraživanjima se pokazalo da amitriptilin povećava centralnu komponentu fiziološkog tremora. Svaki treći bolesnik od 15 koji je uzimao amitriptilin imao je pojačan posturalni tremor u odnosu na stanje prije liječenja temeljeno na kliničkom pregledu, dok je svih 15 bolesnika imalo povećan tremor na akcelerometriji. Posturalni tremor može biti razlog za prekidanje terapije amitriptilinom kod nekih pacijenata, a ovaj tremor može se i popraviti s vremenom kod pacijenta koji ostanu na terapiji. Tremor mogu uzrokovati i drugi triciklički antidepresivi, a ima dokaza da tremor inducirani imipraminom odgovara na beta-adrenergičku blokadu.
2. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotoninina (SIPPS) široko su korišteni za liječenje anksioznosti i depresije. Procjenjuje se da 20% bolesnika na početku uzimanja SIPPS-a razvija tremor. Tremor koji je opisan kod uzimanja fluoksetina, na prosječnoj dozi od 26 mg dnevno bio je posturalni ili akcijski po svojim

karakteristikama, (6 - 12 Hz) i pojavio se 1 - 2 mjeseca nakon uvođenja terapije. Tremor je isčezao unutar jednog mjeseca od ukidanja fluoksetina u 10 pacijenta, a kod 11 bolesnika je perzistirao još bar 15 mjeseci (4).

Serotoninski sindrom može se pojaviti kod SIOPPS-a i drugih lijekova. Tremor je uobičajeno rana manifestacija blagog ili umjereno-tipe ovog sindroma, a izraženiji je u nogama. Sindrom koji se javlja kod prestanka uzimanja antidepresiva takođe je karakteriziran drhtanjem, razdražljivošću, anksioznosću i parestezijama. Ovaj sindrom moguće je kod ukidanja bilo kojeg antidepresiva, ali je vjerovatnije češći kod onih s kraćim poluživotom, kao što su fluvoksamin i paroksetin (5).

Patofiziologija tremora

Brojni neurološki i psihogeni poremećaji prezentiraju se tremorom. Kod nekih postoji poznata strukturalna abnormalnost, dok kod drugih patofiziologija nije poznata. Primjerice, manjak neurotransmitora kod presinaptičke neuralne degeneracije uzrokuje tremor u degenerativnim cerebelarnim bolestima ili bolestima bazalnih ganglija. Nestabilnost u neuralnim krugovima moždanog debla može uzrokovati tremor očiju (pendularni nistagmus) kod bolesnika s demijelinizacijskim bolestima. Anatomički i patofiziološki korelati nekih tremoroznih stanja, kao što je esencijalni tremor nisu poznati.

Bez obzira na primarnu etiologiju (strukturalni ili idiopatski deficit) dosadašnja literatura sugerira da oscilacije mogu nastati na razini neuronskih membrana neurona. U novije vrijeme predloženo je da membranska hiperekscitabilnost može uzrokovati esencijalni tremor. U prilog ovoj hipotezi govori to da često korišteni antitremorozni lijekovi (primidon, propranolol, gabapentin, topiramat) takođe imaju učinak stabilizacije membrane. Terbutalin, izoproterenol, epinefrin, amfetamini, selektivni inhibitori ponovnog unosa serotoninina, triciklički antidepresivi, nikotin i teofilin povisuju adrenergičku aktivnost. Adrenergički agonisti povisuju membransku ekskcitabilnost i tako mogu doprinijeti tremoru (6).

Dijagnostika i terapija jatrogenog tremora

Kliničari imaju poteškoća u određivanju je li tremor uzrokovani lijekom ili je jednostavno pojačao pacijentov podležeći tremor, uzimajući u obzir da je tremor vrlo rasprostranjen i javlja se kod svih ljudskih bića u određenom stupnju (fiziološki tremor). Osim toga, mnogi pacijenti primaju više lijekova koji mogu izazvati ili pogoršati tremor, a prepoznavanje pojedinog lijeka kao uzročnika je teško, ako ne i nemoguće (4).

U Tablici 1. prikazani su dijagnostički principi, a u Tablici 2. terapijski principi kod jatrogenog tremora.

Tablica 1. Dijagnostički principi kod jatrogenog tremora

Je li tremor ranije postojao?	Pojačani fiziološki tremor je najčešći tremor uzrokovan lijekovima. Veliki broj bolesnika je imao od ranije neprepoznati ili nedijagnosticirani tremor
Jesu li isključeni drugi medicinski uzroci tremora?	Primjerice hipertireoidizam, hipoglikemija, esencijalni tremor, Parkinsonova bolest
Postoji li vremenska povezanost sa započinjanjem terapije ili pogrešna upotreba lijeka?	Tremor izazvan lijekovima vremenski je povezan s početkom uzimanja ili povećanjem doze lijeka
Pogoršava li se tremor s povećanjem doze lijeka?	Za jatrogeni tremor tipično je pogoršanje s povećanjem doze
Pogoršava li se tremor tijekom vremena?	Parkinsonov tremor i esencijalni tremor obično su progresivne prirode, a tremor izazvan lijekom obično nije progresivan
Je li tremor nestao u periodu redukcije/ukidanja lijeka ili kod nesuradljivosti?	Pomaže u određivanju povezanosti sa unosom lijeka

Tablica 2. Terapijski principi kod tremora uzrokovanih lijekovima

Smeta li tremor bolesniku u socijalnom ili profesionalnom funkciranju?	Većina tremora uzrokovanih lijekovima je blaga i obično je dovoljano praćenje bolesnika
Je li tremor dio jatrogenog parkinsonizma (umirovanju)?	Prekinuti lijek ako je moguće, prebaciti se na atipične neuroleptike, dodati antikolinergik
Je li lijek neophodan za bolesnika ili postoje alternative?	Na primjer, prekinuti metoklopramid kod gastropareze
Može li se doza lijeka smanjiti ili se lijek može prekinuti?	Na primjer, smanjiti dozu litija u terapiji održavanja bipolarnog poremećaja ili prebaciti pacijenta na manje tremorogeni lijek (npr. lamotrigin)
Može li se dodati lijek koji bi prikrio tremor prvog lijeka?	Na primjer, propranolol za tremor uzrokovani valproatom u epileptičnog bolesnika
Mogu li radna terapija i prilagodba životnog stila poboljšati život bolesnika?	Različita adaptivna oprema može poboljšati funkcioniranje

Prilagođeno prema Morgan JC i Sethi KD, 2005.

Psihogeni tremor

Psihogeni poremećaji pokreta uključuju neželjene kretnje u podlozi kojih je psihički uzrok. Psihogeno uzrokovani pokreti mogu uključivati bilo koji dio tijela i nalikovati istim pokretima mišića koji se događaju kod somatskih bolesti i strukturalnih abnormalnosti. Većina psihogena pokreta je nevoljna – događa se bez da ih pojedinac svjesno inicira. Psihogeni pokret se može razviti kao dio: konverzivnog poremećaja (u kojem psihološki događaj izaziva tjelesne simptome bez poznatog medicinskog uzroka), somatoformnog poremećaja (kojeg karakteriziraju pretežno polimorfni simptomi koji su povezani s distresom i / ili disfunkcijom), disocijativnih stanja (gubitak integracije između sjećanja na prošle događaje, svijesti o identitetu i neposrednih osjeta i kontrole tjelesnih pokreta), hipohondrijaze (bolesnik nesvesno simulira simptome iz psiholoških razloga) ili simulacija (nije karakterizirana kao psihički poremećaj, ali bolest se glumi radi postizanja sekundarnog cilja, poput nabavke lijekova ili invalidskih naknada). Psihogeni poremećaji pokreta mogu se javiti i kod akutnih stresnih reakcija, anksioznog i depresivnog poremećaja, a antidepresivi često otklanjaju kliničke manifestacije kod ovih pacijenata (7).

Za razliku od poremećaja kretanja uzrokovanih biološkim ili strukturalnim stanjima, psihogeni poremećaji kretanja obično se razvijaju iznenada, mogu se povećati u intenzitetu, a pojavljuju se i nestaju bez pravila, s potpunom ili djelomičnom remisijom. Abnormalni pokret se može smanjivati uz distrakciju, a težina simptoma varira. Tijek može biti kratkotrajan ili dovesti do kronične invalidnosti (8).

Tablica 3. Ključni znakovi koji ukazuju na psihogeni poremećaj pokreta

Akutni početak, često povezan sa stresom
Brza progresija
Stacionaran tijek
Spontane remisije i paroksizmalna pogoršanja
Promjenjivost u amplitudi, smjeru, učestalosti i raspodjeli
Selektivna onesposobljenost za zadatke
Manjak odgovora na standardnu terapiju
Poboljšanje na psihoterapiju i placebo
Ovisnost o pažnji
Pojava nepovezanih neuroloških znakova
Postojanje psihopatologije

Prilagođeno prema Redondo, Morgado i Durán, 2010.

Tablica 4. Elektrofiziološke karakteristike psihogenog tremora

Karakteristike tremora	PT ¹	ET ²	PB ³
Amplituda	Varijabilna	Stabilna	Stabilna
Frekvencija	Varijabilna (4–10 Hz)	4–12 Hz	4–6 Hz
Distraktibilnost	Da	Ne	Ne
Opterećenje	Amplituda raste ili ostaje ista	Amplituda ostaje ista ili se smanjuje	Amplituda ostaje ista ili se smanjuje
Povlačenje	Da	Ne	Ne
Zahvaćeni dijelovi tijela	Manje dijelova je zahvaćeno	Multipli, asimetrični	Multipli, simetrični
Oscilacije	Jedna	Multiple	Multiple

¹psihogeni poremećaj pokreta, ²esencijalni tremor, ³Parkinsonova bolest
Prilagođeno prema Peckham i Hallett, 2009.

Važno je postaviti točnu dijagnozu kada se radi o psihogenom poremećaju pokreta, jer se tek tada može započeti odgovarajuće liječenje (9). U Tablici 3. prikazani su ključni znakovi koji ukazuju na psihogeni tremor. Tijekom neurološkog pregleda mogu postojati fluktuacije - posebno povećanje pokreta nakon usmjeravanja pažnje na pokret ili sugestije (vanjski utjecaj na volju bolesnika) i redukcija kad se osobi omete pažnja. EMG se može koristiti za mjerjenje izbijanja električne aktivnosti od mozga i / ili leđne moždine do perifernog korijena živaca (u rukama i nogama) koja kontrolira mišiće tijekom kontrakcije i u mirovanju. EEG može detektirati bilo kakve promjene u obrascima električne aktivnosti koje proizvodi močak i povezati ih s pokretima. Kliničari također trebaju uočiti ima li poboljšanja simptoma nakon psihoterapije, upotrebe placeba ili sugestije (7). U Tablici 4. pokazane su usporedno karakteristike psihogenog, esencijalnog i Parkinsonovog tremora.

Postoje određena opća načela koja, uz neke iznimke, pomažu u razlikovanju organskog od psihogenog tremora. Organski tremor obično počinje postupno, ali se ponekad pojavljuje iznenada, kao što je slučaj kod onih koji su sekundarni u vaskularnoj bolesti ili traumi. Obično je jednostran, kasnije se širi i zahvaća obje strane tijela kako bolest progredira; međutim, to nije slučaj kod tremora izazvanog lijekovima ili toksičnim agensima i u fiziološkom tremoru.

Obično se javlja u mirovanju, posturalno ili u akciji; rijetko se pojavljuje u sve tri situacije, iako se to može dogoditi u slučaju Holmesovog tremora. Iako se može javiti kod obavljanja nekog određenog zadatku (često pisanje), ako se tremor pojavi izolirano, treba posumnjati u psihogeno porijeklo. Organski tremor se pojačava s

uznemirenosti i distrakcijom, tako da se manevri koji uključuju značajnu potrebu za mentalnom koncentracijom, poput hodanja unatrag ili brojanja obrnutim redoslijedom koriste kako bi ga naglasili. Frekvencija je obično stabilna i ne mijenja se. Gotovo nikad se ne povlači spontano, iako placebo može dovesti do skromnog poboljšanja. Dijagnoza tremora kao psihogenog obično se temelji na negativnim kriterijima, to jest, u nedostatku simptoma koji bi ukazivali na osnovni organski uzrok (1).

Liječenje psihogenog tremora

Fizikalna terapija

Ovakav vid terapije učinkovit je kod bolesnika s motoričkim simptomima ima valjanost kao tretman za bolesnike s motoričkim simptomima, a vjerojatno je i način liječenja koji je vrlo prihvatljiv za bolesnike. Često se preporučuje od strane neurologa. U jednom sustavnom pregledu fizikalne terapije kod bolesnika s funkcionalnim motoričkim simptomima (10) identificirano je 28 ispitivanja s ukupno samo 373 pacijenta. Velika većina tih studija bila su pojedinačna izvješća o slučajevima ili mala serija slučajeva. Većina studija izvjestila je o pozitivnom ishodu od fizioterapije (11).

Psihoterapija

Kognitivna bihevioralna terapija (KBT) psihološka je terapija koja se bavi kognitivnim distorzijama i potiče promjene u ponašanju. Brojna su se istraživanja bavila primjenom KBT-a u liječenju bolesnika s funkcionalnim neurološkim simptomima općenito (12). LaFrance i sur. (13) proveli su otvorenu studiju na 17 pacijenata s neepileptičkim napadima koristeći KBT, proučavajući veze raspoloženje-kognicija-okoliš, automatske misli, katastrofalna razmišljanja i pogrešna tumačenja somatskih senzacija. Izvjestili su o 50% smanjenju učestalosti napada u 11/17 bolesnika; štoviše, na kraju studije poboljšani su i rezultati na psihijatrijskoj i psihosocijalnoj ljestvici. U liječenju ovih bolesnika sa psihogenim poremećajima kretanja vjerojatno je potrebno uključiti multidisciplinarni tim u provođenju kratkoročnog i dugoročnog terapijskog programa (neurolog, psiholog, psihijatar i fizijatar, logoped i radni terapeut).

Psihodinamska psihoterapija ima cilj istražiti temeljnju psihopatologiju koja može biti povod za neurološke simptome, a naglasak je na rješavanju temeljnog psihološkog sukoba. Suport zajedno s neurološkim liječenjem je koristan, no često nije dovoljan jer mnogi pacijenti imaju podliježeću psihopatologiju koja vodi do trajnih simptoma koji se neće promijeniti dok se ti uzroci ne otkriju kroz psihodinamsku psihoterapiju (14).

U radu autora Sharma i sur. (15), pokazana je retrospektivna analiza bolesnika koji su se obratili radi psihogenih poremećaja pokreta od 2008. do 2014. godine u Emory klinički bolnički centar. Uključeno je 30 pacijenta, srednje životne dobi 50 godina,

većina su bile žene (27/30). Najčešći poremećaj pokreta bili su trzanje i tremor (50%), a drugi su uključivali poteškoće s hodom, distonično držanje, drhtanje glasa. Više od polovice bolesnika imalo je prethodno psihijatrijske dijagnoze (anksioznost, depresija, bipolarni poremećaj, PTSP). Psihodinamska terapija dovela je do poboljšanja u 60% pacijenta što je ohrabrujuće jer je sam tretman izazovan. Ova studija podupire mišljenje o postojanju heterogenih uzroka funkcionalnih poremećaja pokreta i različitim ulogama prošlih/nedavnih događaja te pokazuje važnost psihološkog pristupa kao što je psihodinamska psihoterapija.

Farmakološki pristup

Voon i Lang (16) proveli su studiju u kojoj uspoređuju učinkovitost dva antidepresiva (citalopram i paroksetin) kod 15 bolesnika s funkcionalnim poremećajem pokreta. Osam od deset bolesnika imalo je značajnije poboljšanje u motoričkom i globalnom funkcioniranju, a sedam od njih je imalo remisiju u motoričkim simptomima. Autori su zaključili da bi antidepresivi mogli biti učinkoviti za ove poremećaje, ali ostaje nejasno je li benefit za motoričke simptome opći efekt posredovan smanjenje depresije i anksioznosti ili specifično djelovanje na somatski simptom. Jedna randomizirana kontrolirana studija evaluirala je učinkovitost neuroleptika (haloperidol / sulpirid) u 18 pacijenata s konverzivnim motoričkim poremećajem (17). U skupini liječenoj haloperidolom samo jedan bolesnik je imao značajno poboljšanje, a u grupi koja je tretirana sulpiridom osmero je imalo značajno poboljšanje, dva djelomično, a kod dva bolesnika nije bilo poboljšanja. U kliničkoj praksi upotreba neuroleptika limitirana je potencijalnim i katkad teškim nuspojavama, uključujući i tardivnu diskineziju.

Ostale tehnike

Placebo, hipnoza, transkranijalna magnetna stimulacija, biofeedback i radna terapija mogu biti korisne u poboljšanju svakodnevnog života, ali i u mijenjanju krivo naučenih obrazaca pokreta – „motorno reprogramiranje“. Rijetko transkutana električna stimulacija aplicirana na područje spazma ili nevoljnog pokreta može biti od pomoći (18).

Zaključak

U svakodnevnom radu često susrećemo bolesnike s tremorom. U ovom preglednom članku donosimo saznanja koja bi mogla pomoći kod diferenciranja jatrogenog tremora (prvenstveno kod liječenja antidepresivima) i psihogenog tremora. Jasno diferenciranje tremora određuje vrstu liječenja i odabir psihoterapije.

LITERATURA

1. Redondo L, Morgado Y, Durán E. Neurología. Psychogenic tremor: a positive diagnosis 2010;25(1):51-7.
2. Ricciardi L, Edwards MJ. Treatment of functional (psychogenic) movement disorders. Neurotherapeutics 2013; 11(1), 201–207. doi: 10.1007/s13311-013-0246-x
3. Sethi KD. Tremor. Curr Opin Neurol 2003; 16: 481–85.
4. Morgan JC, Sethi KD. Drug induced tremors. Lancet Neurol 2005;4(12):866-76.
5. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. N Engl J Med 2005;352:1112-20.
6. Shaikh AG, Optican LM, Zee DS. Membrane mechanisms of tremor. U: Grimaldi G, Manto M (ur.), Mechanisms and emerging therapies in tremor 11 disorders, Contemporary Clinical Neuroscience. New York: Springer Science + Business Media, 2013. DOI 10.1007/978-1-4614-4027-7_2.
7. Marjama J, Tröster Al, Koller WC. Psychogenic movement disorders. Neurol Clin. 1995;13:283-97.
8. www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Psychogenic-Movement-Information-Page
9. Edwards MJ, Stone J, Nielsen G. Physiotherapists and patients with functional (psychogenic) motor symptoms: a survey of attitudes and interest. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012;83:655-8.
10. Ricciardi L, Edwards MJ. Treatment of functional (psychogenic) movement disorders. Neurotherapeutics 2013;11(1):201–7. doi:10.1007/s13311-013-0246-x
11. Nielsen G, Stone J, Edwards MJ. Physiotherapy for functional (psychogenic) motor symptoms: A systematic review. J Psychosom Res 2013;75:93-102.
12. Speckens AE, van Hemert AM, Spinhoven P i sur. Cognitive behavioural therapy for medically unexplained physical symptoms: a randomised controlled trial. BMJ 1995;311:1328-32.
13. LaFrance WC, Miller IW, Ryan CE i sur. Cognitive behavioral therapy for psychogenic nonepileptic seizures. Epilepsy Behav 2009;14:591-6.
14. Mayor R, Howlett S, Grünwald R i sur. Long-term outcome of brief augmented psychodynamic interpersonal therapy for psychogenic nonepileptic seizures: seizure control and health care utilization. Epilepsia 2010;51:1169–76.
15. Sharma DV, Randi J, Stewart A. Factor psychodynamic psychotherapy for functional (psychogenic) movement disorders. J Mov Disord 2017;10(1):40-4.
16. Voon V, Lang AE. Antidepressant treatment outcomes of psychogenic movement disorder. J Clin Psychiatry 2005;66:1529-34.
17. Rampello L, Raffaele R, Nicoletti G i sur. Hysterical neurosis of the conversion type: therapeutic activity of neuroleptics with different hyperprolactinemic potency. Neuropsychobiology. 1996;33:186–8.
18. Peckham EL, Hallett M. Psychogenic movement disorders. Neurol Clin 2009;27(3):801–vii. doi:10.1016/j.ncl.2009.04.008

UDK 615.851

PRIKAZ SLUČAJA
CASE REPORT

PRIKAZ SLUČAJA DE NOVO PATOLOŠKOG KOCKANJA TIJEKOM TERAPIJE ARIPIPRAZOLOM / CASE REPORT OF DE NOVO PATHOLOGICAL GAMBLING DURING THERAPY WITH ARIPIPRAZOLE

Suzana Uzun^{1,2}, Oliver Kozumplik^{1,2}, Ivan Požgain²,
Dubravka Kalinić^{1,3}, Ninoslav Mimica^{1,3}

¹Klinika za psihijatriju Vrapče, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske a Alzheimerovu bolest i psihijatriju starije životne dobi, Zagreb

²Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, Medicinski fakultet Osijek, Osijek

³Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Ključne riječi: antipsihotik, aripiprazol, liječenje, patološko kockanje

Key words: antipsychotic, aripiprazol, pathological gambling, treatment

SAŽETAK

Aripiprazol je potentni antipsihotik nove generacije, s antimaničnim i antidepresivnim učinkom ovisno o dozi. Riječ je o parcijalnom agonistu D_2 -dopaminskih receptora, tako da u manjim dozama pojačava, a u većim smanjuje aktivnost dopaminskog sustava, te o parcijalnom agonistu $5-HT_{1A}$ -receptora i antagonistu $5-HT_{2A}$ -receptora. U ovom članku opisuje se javljanje patološkog kockanja kod bolesnika na terapiji aripiprazolom.

ABSTRACT

Aripiprazol is a potent antipsychotic of the new generation, with antimanic and antidepressant effect depending on the dosage. It differs significantly from other antipsychotics and for that reason opens new opportunities in treatment of schizophrenia and bipolar disorder. It is a partial agonist of D_2 -dopamine receptors, in lower dosage it enhances and in higher dosage it reduces activity of dopamine system, as well as partial $5-HT_{1A}$ -receptor agonist and $5-HT_{2A}$ -receptor antagonist. In this article, we described a case of pathological gambling in a patient during therapy with aripiprazole.

Uvod

Aripiprazol je potentni antipsihotik nove generacije, sanitmanični i anti-depresivnim učinkom ovisno o dozi. Bitno se razlikuje od drugih antipsihotika zbog čega otvara nove mogućnosti u liječenju shizofrenije i bipolarnog poremećaja. Riječ je o parcijalnom agonistu D_2 -dopaminskih receptora, tako da u manjim dozama pojačava, a u većim smanjuje aktivnost dopaminskog sustava, te o parcijalnom agonistu $5-HT_{1A}$ -receptora i antagonistu $5-HT_{2A}$ -receptora (1).

Aripiprazol ima jedinstven receptorski profil, za kojeg je karakteristično da pokazuje visoki afinitet vezanja za dopaminske D_2 receptore te serotoninske $5HT_{1A}$ i $5HT_{2A}$ receptore, umjereni afinitet vezanja za dopaminske D_4 te serotoninske $5HT_{2C}$ i $5HT_7$ receptore, kao i za histaminske H_1 i alfa₁-adrenergičke receptore, te za serotoninski transporter, dok je zanemariv afinitet za muskarinske receptore. U odnosu na serotoninske $5HT_{1A}$ i $5HT_{2C}$ receptore parcijalni je agonist, a za $5HT_{2A}$ i $5HT_7$ serotoninske receptore je antagonist. Aripiprazol je derivat kvinolona s visokim afinitetom za D_2 , ali ne za druge izoforme dopaminskih receptora. Zanimljivo, u mozgu aripiprazol ima djelomičan agonistički efekt na dopaminske autoreceptore i antagonistički efekt na neke postsinaptičke D_2 -receptore. Njegov pretklinički profil pri testiranju pokazuje da ne izaziva ekstrapiramidnu simptomatiku (EPS) i tardivnu diskineziju (TD) te da snižava razine prolaktina. Dokazan je i povoljan učinak na kompulzivne simptome u bolesnika s opsesivno-kompulzivnim poremećajem koji se često javlja u komorbiditetu sa shizofrenijom (1, 2).

Poluživot u ljudi mu je od 44 do 70 sati. U preliminarnim kliničkim studijama pokazalo se da je koristan u ublažavanju i pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije. Novi antipsihotici donijeli su nove mogućnosti u liječenju psihotičnih poremećaja imajući za cilj što veći stupanj socijalne reintegracije psihijatrijskih pacijenata, a ne samo ublažavanje prominentnih simptoma bolesti. Dodavanje ovih lijekova postojećim mogućnostima liječenja izmjenilo je psihijatrijsku praksu u mnogim zemljama i otvorilo nove perspektive za liječenje, usporedno postavljajući brojna praktična i etička pitanja (1, 3, 4).

Zahvaljujući specifičnostima u receptorskome djelovanju, aripiprazol u odnosu na druge antipsihotike ima povoljniji profil nuspojava: ne dovodi do značajnijeg povećanja tjelesne težine niti do manifestiranja metaboličkog sindroma, kao ni do značajnijeg javljanja ekstrapiramidnih simptoma, hiperprolaktinemije i produljenja QT_c intervala (1).

Može se zaključiti da u liječenju shizofrenije i bipolarnog poremećaja aripiprazol predstavlja novi napredak, te da odsutnost nuspojava tipičnih za druge antipsihotike dodatno podiže razinu liječenja te vodi prema kvalitetnijoj rehabilitaciji pacijenata (4, 5).

Connor i sur. zaključuju na osnovu rezultata studije kako je aripiprazol pokazao učinkovitost u liječenju osoba s opsivno komplizivnim poremećajem. Autori zaključuju kako je provesti dodatna, opsežnija istraživanja prije donošenja konačnih zaključaka o učinkovitosti aripiprazola u toj dijagnostičkoj kategoriji (5).

Thamby i sur. istraživali su učinkovitost i podnošljivost aripiprazola kao dodane terapije kod bolesnika s opsivno komplizivnim poremećajem (OKP) koji nisu imali adekvatan terapijski odgovor na terapiju SSRI-ima.

Rezultati pokazuju kako se 1 od 3 bolesnika poboljšanja kada se u terapiju uključi antipsihotik uz SSRI. Među antipsihoticima autoru su naši najbolje dokaze za to kod risperidona i aripiprazola. Prema preporukama iz smjernica antipsihotik treba biti primjenjen u nižoj do srednjoj dozi kroz period ne duži od 3 mjeseca uz obavezan prekid terapije antipsihotikom kod neučinkovitosti lijeka (6).

Bolesnici s komorbiditetom tikova imaju više prednosti kod augmentacijske terapije antipsihotikom (7).

Istraživanje Pessina i sur. potvrđuje pozitivan učinak na bolesnika kada se uz terapiju SSRI-om doda aripiprazol u liječenju OKP. Autori upozoravaju na nužnost provođenja randomiziranih, dvostruko slijepih studija s ciljem potvrđivanja ovih rezultata (7).

Aki sur. zaključuju na temelju rezultata istraživanja da aripiprazol kao augmentacijska terapija kod refrakternog OKP je terapija izbora (8).

Prema rezultatima istraživanja Lua i sur. dodavanje aripiprazola imalo je pozitivan učinak u bolesnika s velikim depresivnim poremećajem na terapiji duloksetinom kod kojih se javila hiperprolaktinemija (4).

Chen i suradnici opisali s dva slučaja patološkog kockanja koje se javilo u mlađih bolesnika na terapiji aripiprazolom te autoru upozoravaju na važnost prepoznavanja navedene nuspojave (9).

Objava FDA (Food and Drug Administration) dolazi nakon što je istraživanje FDA-a Adverse Event Reporting System (FAERS) baze podataka i medicinske literature u 13 godina od prvog odobrenja aripiprazola u studenom 2002. godine otkrilo ukupno 184 prikaza slučaja (167 slučaja iz SAD-a, koji su uključivali odrasle i djecu) u kojima je postojala povezanost između uporabe aripiprazola i problema s kontrolom impulzivnosti.

Specifični javljeni problemi kontrole impulzivnosti uključuju patološko kockanje ($n = 164$), komplizivno seksualno ponašanje ($n = 9$), komplizivno kupovanje ($n = 4$), komplizivno hranjenje ($n = 3$) i višestruke probleme kontrole impulzivnosti ($n = 4$).

Kod svih 167 FAERS slučajeva opisano je da su pacijenti doživjeli nove porive koji su vodili komplizivnom ponašanju nakon početka tretmana aripiprazolom, a u

danima ili tjednima nakon što je smanjena doza ili prekinuta terapija aripiprazolom, svi pacijenti javili su razrješenje intenzivnih nagona.

Niti jedan od pacijenata nije imao povijest patološkog kockanja, kompulzivnog ponašanja, prejedanja ili kompulzivnog kupovanja prije početka tretmana aripiprazolom te kod niti jednog nije javljeno istovremeno postojanje zlorabe psihoaktivnih tvari ili simptome manije u vrijeme kada su razvili probleme s kontrolom impulzivnosti.

FDA savjetuje zdravstvenim djelatnicima da upozore pacijente i skrbnike na rizik povezan s propisivanjem aripiprazola, pitaju pacijente koji uzimaju lijek specifično o bilo kakvim novim ili rastućim nagonima, te praćenje pacijenata sa višim rizikom za probleme kontrole impulzivnosti, uključujući pacijente s opsesivno-kompulzivnim poremećajem, bipolarnim poremećajem, zlorabom psihoaktivnih tvari, zlorabom alkohola ili drugim ovisničkim ponašanjima (10).

Prikaz slučaja

D.C. je bolesnik u dobi od 56 godina, oženjen, po zanimanju ekonomista, otac dvoje djece. Prvi put se javio psihijatru 2002. godine, zbog psihotične dekompenzacije u sklopu bipolarnog afektivnog poremećaja. Od tada je redovitom u ambulantnom psihijatrijskom tretmanu. Na insistiranje supruge dolazi na bolničko liječenje koje započinje primjenom olanzapina u dnevnoj dozi od 10 mg.

Na terapiju olanzapinom došlo je do javljanja nuspojave u vidu pojačanog apetita te je terapija postupno prekinuta. U terapiju je uveden aripiprazol u dnevnoj dozi od 20 mg i uz terapiju je došlo do remisije psihotičnih simptoma bolesti te je uslijedio otpust sa Klinike. Tijekom ambulantnog liječenja supruga bolesnika je potvrđivala kako bolesnik u zadnje vrijeme stalno uplaće listiće lota i odlazi na automate te gubi znatne količine novaca. To tijekom života nije činio i u obitelji su bili zabrinuti zbog te činjenice. Kada smo pitali bolesnika vezano uz navedenu problematiku bolesnik je opisivao kako osjeća neodoljivu želju za igranjem igara na sreću i tome ne može odoljeti. Počelo je po izlasku sa Klinike povremenim igram na automatsima, ali postupno je svaki dan morao igrati i gubio je značajne iznose novaca, ali želja za igrom bila je intenzivna i jaka i nije joj se mogao oduprijeti. Budući da je FDA izdao upozorenje vezano uz aripiprazol navedeno ponašanje povezali smo s tom činjenicom te je aripiprazol postupno isključen iz terapije, a u terapiju je uveden risperidon u dnevnoj dozi od 2 mg. Tri mjeseca nakon prekida terapije aripiprazolom prvi put je posjetio jedno od mjesta gdje je ranije gubio svoju plaću i suzdržao se od nagona za kockanjem. Dobrog je raspoloženja i planira budućnost i potvrđuje kako više nema želje za kockanjem.

Važno je naglasiti da o patološkom kockanju govorimo kada osoba: većinu vremena provodi zaokupljena kockanjem bilo da kocka ili prepričava događaje vezano za

kockanje, planira kako doći do novca, mašta o uspjehu; zanemaruje sve ostale oblike zadovoljstva; treba sve veće i veće uloge da bi postigla isti stupanj uzbuđenja i zadovoljstva; opetovano ulaže napore da prestane kockati, ali bez uspjeha; pri pokušaju prestanka osjeća nemir, razdražljivost, loše raspoloženje, nesanicu; počinje posuđivati novac, a zatim činiti nezakonita djela poput pronevjere, krivotvorenja i slično; nastavlja takovo ponašanje usprkos štetnim posljedicama (11). Navedene kriterije zadovoljavao je bolesnik kojeg smo prikazali.

Chen i sur. opisali su također slučaj patološkog kockanja na terapiji aripiprazolom kod kojeg je po prestanku terapije navedenim lijekom došlo do povlačenja simptoma patološkog kockanja (9).

Cilj liječenja je ne samo prestanak kockanja već potpuna rehabilitacija osobe, što je dugotrajan i kompleksan proces koji uključuje cijeli tim stručnih osoba. Zbog toga je, kao i kod svih ostalih bolesti ovisnosti, naglasak na prevenciji poremećaja.

Važno je znati podatke o mogućnosti javljanja opisanih problema na terapiji aripiprazolom kako bi se iste na vrijeme spriječile i liječile.

U svakodnevnoj kliničkoj praksi važna je primjena aripiprazola u adekvatnoj terapijskoj dozi kroz dovoljno dugi period terapije uz praćenje javljanja nuspojava, procjenu terapijskog učinka te titraciju doze lijeka kako bi se postigla zadovoljavajuća remisija simptoma bolesti te tako i zadovoljstvo bolesnika i njegove obitelji liječenjem (12, 13).

LITERATURA

1. Jakovljević M. Aripiprazol: nove mogućnosti u liječenju shizofrenije i bipolarnog poremećaja. Medix 2019 (106): 45-9.
2. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, Coric V, Bracken MB, Leckman JF. A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. Mol Psychiatry 2006; 11: 622-32.
3. Selvi Y, Atli A, Aydin A, Besiroglu L, Ozdemir P, Ozdemir O. The comparison of aripiprazole and risperidone augmentation in selective serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder: a single-blind, randomised study. Hum Psychopharmacol 2011; 26: 51-7.
4. Luo T, Liu QS, Yang YJ, Wei B.. Aripiprazole for the treatment of duloxetine-induced hyperprolactinemia: A case report. J Clin Psychiatry 2005; 66: 49-51.
5. Connor KM, Payne VM, Gadde KM, Zhang W, Davidson JR. The use of aripiprazole in obsessive-compulsive disorder: preliminary observations in 8 patients. Indian J Psychiatry 2019; 61: S51-7.
6. Thamby A, Jaisoorya TS. Antipsychotic augmentation in the treatment of obsessive-compulsive disorder. Fortschr Neurol Psychiatr 2011; 79: 453-66.
7. Pessina E, Albert U, Bogetto F, Maina G. Aripiprazole augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a 12-week open-label preliminary study. Int Clin Psychopharmacol 2009; 24: 265-9.
8. Ak M, Bulut SD, Bozkurt A, Ozsahin A. Aripiprazole augmentation of serotonin

- reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a 10-week open-label study. *Adv Ther* 2011; 28: 341-8.
9. Chen HY, Ma CH, Liu CC. Two cases of *de novo* pathological gambling associated with aripiprazole. *Clin Neuropharmacol* 2019; 42: 101-2.
10. <http://alert.psychnews.org/2016/05/fda-warns-about-compulsive-behaviors.html>
11. Dodig D. Izazovi procjene i odrednice izraženosti psihosocijalnih posljedica kockanja adolescenata. *Kriminologija i socijalna integracija*, 2013.
12. Swainston Harrison T, Perry CM. Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Drugs* 2004; 64(15): 1715-36.
13. Mimica N, Uzun S, Kozumplik O, Kušan Jukić M, Drmić S. Seksualne nuspojave antipsihotika. *Acta Med Croatica* 2019; 73: 19-25.

TARDIVNA DISKINEZIJA U STARIJOJ ŽIVOTNOJ DOBI TARDIVE DYSKINESIA IN THE ELDERLY

Aida Križaj Grden, Ninoslav Mimica

Klinika za psihijatriju Vrapče

Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za Alzheimerovu bolest i psihijatriju starije životne dobi

Ključne riječi: antipsihotici, faktori rizika, starija dob, tardivna diskinezija, VMAT2

Key words: antipsychotics, risk factors, tardive dyskinesia, old age, VMAT2

SAŽETAK

Tardivna diskinezija (TD) je neurološki poremećaj pokreta, koje se najčešće manifestira kroz nevoljne, stereotipne oro-buko-lingvalne pokrete i nastaje nakon dugotrajne primjene (konvencionalnih) neuroleptika. Patofiziologija još uvijek je nerazjašnjena, vjeruje se da nastaje uslijed kronične blokade dopaminergičnih receptora. Prevalencija je 20% dok u starijoj životnoj dobi doseže i 30%. Glavni faktori rizika su dob, duljina trajanje bolesti te kumulativna doza lijeka.

Navodi se prikaz pacijentice u dobi od 65 godina, koja je hospitalizirana nakon višemjesečnog ambulantnog tretmana sulpiridom zbog simptoma u okviru psihoorganskog sindroma koja nakon kratkog liječenja haloperidolom zatim kvetiapinom razvija TD. Nakon promjene terapije u klozapin TD se u potpunosti povlači kroz dva mjeseca.

Lijekovi izbora u liječenju TD su inhibitori VMAT2 (valbenazin, deutetetrabenazin) koji nisu za sada odobreni u Hrvatskoj. Pozitivan učinak ima promjena antipsihotika u klozapin. Amantadin, levetiracetam, klonazepam, vitamin B6 and Ginkgo biloba su pokazali pozitivne učinke, istražuje se korištenje botulinum toksina a u težim slučajevima duboka moždana stimulacija.

SUMMARY

Tardive dyskinesia (TD) is a neurological movement disorder that presents most often with involuntary, stereotypical oro-bucco-lingual movement and occurs with chronic use of (conventional) neuroleptics. The pathophysiology is unclear, it is believed to occur

due to chronic blockage of dopamine receptors. The prevalence is 20%, in the elderly up to 30%. The main risk factors are old age, long duration of illness and the cumulative dose of medication.

VMAT2 inhibitors (valbenazine, deutetrabenazine) are the treatment of choice for TD, they are not yet approved in Croatia. Positive results are seen after switching to clozapine. Amantadine, levetiracetam, vitamin B6, clonazepam and Ginkgo biloba also show positive results. The use of botulinum toxin is being researched, and for extreme cases deep brain stimulation.

A case report of a female patient age 65 who was treated for symptoms related to psycho-organic syndrome, was hospitalized after several months treatment with sulpiride, followed by short term treatment with haloperidol and quetiapine develops TD is presented. After switching to clozapine symptoms withdraw completely within two months.

Uvod

Tardivna diskinezija (TD) je neurološki poremećaj pokreta, karakteristični su nevoljni, repetativni i stereotipni oro-buko-lingvalni pokreti, nešto rjeđe pokret trupa i ekstremiteta (1). Javlja se uslijed kroničnog liječenja dopaminergičnim antagonistima. Prvenstveno se vezuje uz liječenje antipsihoticima osobito onih prve generacije ali se javlja i kod primjene drugih lijekova poput tricikličkih antidepresiva i antiemetika (2). Prema dijagnostičkom i statističkom priručniku za duševne poremećaje (DMS-IV) TD se javlja kod primjene antagonista dopaminergičnih receptora u trajanju od barem 3 mjeseca (1 mjesec kod pacijenata iznad 60 godina) ili unutar 4 tjedana od prekida oralne primjene lijeka (8 tjedana nakon prekida depo preparata) (3).

Patofiziologija TD je još uvijek nerazjašnjena, vjeruje se da nastaje uslijed kronične blokade dopaminergičnih receptora, osobito D2 receptora, uslijed čega dolazi do njihove up-regulacije uz hipersenzitivnost post sinaptičkih dopaminergičnih receptora. Prema neurodegenerativnoj hipotezi i hipotezi oksidativnog stresa neuroleptici povećavaju lipidnu peroksidaciju, dovode do povećanog stvaranje slobodnih radikala što zajedno sa poremećajem antioksidantnih sustava (često genetski uvjetovano) dovodi do oksidativnog stresa i degeneracije pojedinih neurotransmiterskih sustava1.

Teorija maladaptivne sinaptičke plastičnosti navodi da D2 receptorska hipersenzitivnost i neurodegenerativne promjene dovode do poremećaja glutaminergičke sinaptičke plastičnosti na striatalnim interneuronima, što se odražava na senzomotorni korteks (4). Neurodegenerativnu teoriju podržavaju neuroradiološke studije, u kojima CT i MR snimke mozga pokazuju redukciju

volumena nukleusa kaudatusa kod shizofrenih bolesnika sa razvijenom TD u komparaciji sa onima koji nisu razvili TD (5). Studije ukazuju na etiopatofiziološku povezanost TD inducirane antipsihoticma sa polimorfizmom pojedinih gena, hipoteza je da antipsihotici potiču razvoj simptoma ali nisu etiološki uzročnik (6).

Prevalencija TD kod pacijenata liječenima neurolepticima je oko 20%, najvažniji faktor rizika je starija životna dob, u kojoj je incidencija nakon godine dana liječenja antipsihoticima 25-30% (3). Drugi faktori rizika su duljina trajanja bolesti i kumulativna doza antipsihotika (3), postmenopauza, (zbog gubitka zaštitnog učinka estrogena (7)), intelektualne poteškoće, oštećenje mozga, shizofrenija sa negativnim simptomima, poremećaji raspoloženja (naročito sa popratnim kognitivnim simptomima). Komorbidni diabetes melitus, pušenje, zlouporaba alkohola te liječenje antikolinergicima i pojavom ekstrapiramidnih simptoma ranije u tijeku liječenja se također povezuje sa povećanim rizikom od nastanka TD (1, 3, 8).

Kod pacijenata koji započinju liječenje antipsihoticima prve generacije u dobi iznad 50 godina učestalost TD je 3-5 puta veća nego kod mlađih dobnih skupina, unatoč tome što su te osobe ukupno kraće liječene antipsihoticima te primaju manje doze. Woerner i sur. istražili su pojava TD kod 353 pacijenta iznad 55 godina koji tek započinju liječenje antipsihoticima. Veći rizik od pojave TD imali su oni bolesnici koji su ranije u tijeku liječenja razvili ekstrapiramidne simptome. Pacijenti sa demencijom i drugim organskim psihičkim poremećajima su bili manje osjetljivi za pojavu TD od onih sa dijagnosticiranim poremećajem raspoloženja i drugim psihičkim poremećajima iz «Osi I». Među pacijentima sa organskim psihičkim poremećajima najosjetljiviji su bili oni sa multi-infarktnom demencijom (9).

Prikaz bolesnika

Pacijentica u dobi od 65 godina dolazi na prvo bolničko psihijatrijsko liječenje u Kliniku za psihijatriju Vrapče, nakon više mjesecnog ambulantnog tretmana u drugoj ustanovi. Bolesnica je liječena zbog simptoma u okviru psihorganskog sindroma koji se manifestiraju kroz napetost, psihomotorni nemir, zaboravnost, nesanicu te promjene raspoloženja i opću disfunktionalnost.

U periodu ambulantnog liječenja od terapije je redovito uzimala sulpirid u dnevnoj dozi od 200 mg, duloksetin 30 mg - 60 mg - 90mg, pa u konačnici 120 mg i lorazepam 6 mg dnevno. Suspektan razvoj ekstrapiramidnog sindroma, povezan sa sulpiridom, bilježi se pred kraj ambulantnog liječenja te je sulpirid ukinut i uveden biperiden u dozi od 4 mg dnevno.

Kod hospitalizacije se u psihičkom statusu bilježi da je bolesnica očuvane svijesti, u kontaktu, uredne orientacija osim neprecizno vremenski, ističe se psihomotorni nemir, agitacija, disforično raspoloženje, na trenutke inkoherantan tijek misli uz verbalizaciju persekutornih ideja i paranoidan stav prema okolini, bez obmana

osjetila. Bolesnica nije auto ni heteroagresivna. Kognitivne funkcije su organski deteriorirane.

Po dolasku na odjel uvodi se haloperidol 5 mg dnevno (u dvije podijeljene doze i. m.) koji se nakon pet dana zbog razvoja retencije urina smanjuje na 2,5 mg te ukida, u terapiju se zatim uvodi kvetiapin u početnoj dozi od 12,5mg te diazepam 5 mg navečer. Kroz dva tjedna se doza kvetiapina titrira do 100 mg dnevno uslijed čega razvija orobukalne diskinezije uz tek neznatno poboljšanje psihičkog stanja. Kvetiapin je ukinut te je uveden klozapin u dnevnoj dozi od 25 mg. Kroz dva mjeseca dolazi do potpunog povlačenja TD uz poboljšanje psihičkog stanja.

Iz somatske anamneze ističe se da bolesnice boluje od arterijske hipertenzije, unazad godinu dana je ustanovljena tešku aortnu stenozu za koju je indicirano operativno liječenje po stabilizaciji psihičkog stanja. Učinjen MSCT mozga bio je uredan.

Liječenje tardivne diskinezije

U liječenju TD bitno je rano prepoznavanje te postepeno ukidanje uzročnog lijeka. Studije podržavaju uvođenje klozapina u svrhu smanjivanja rizika od nastanka i liječenja postojeće TD (10, 11).

Lijekovi izbora u liječenju TD su deutetrabenazin i valbenazin koji svojim inhibitornim učinkom na vezikularni monoaminski transporter 2 (VMAT 2) snižavaju koncentraciju presinaptičkog dopamina i posljedično tome dolazi do smanjenja nevoljnih motoričkih pokreta (12). Ovi su lijekovi 2017. godine dobili odobrenje Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) za liječenje TD, s time da je valbenazin još 2008. godine odobren za liječenje Huntingtonove koreje. Ovi lijekovi za sada nisu registrirani u Hrvatskoj. Studije su povezale amantadin (13, 14), levetiracetam (15), klonazepam (16) i Ginkgo bilobu (17) sa poboljšanjem TD.

Istraženi su učinci antioksidansa (vitamina E) koji nije pokazao bitne učinke na već razvijene simptome TD (18) dok vitamin B6 u studijama pokazuje mogući pozitivan učinak (19). Sve više ima podataka o mogućim učincima Botulinum toksina (20). U izrazito teškim slučajevima tardivne diskinezije pokazala se učinkovita duboka moždana stimulacija u kojoj se cilja globus palidus (21).

Zaključak

Prikazana pacijentica se s obzirom na relativno kratko vrijeme terapije i niže doze antipsihotika nije uklapala u faktore rizika, ali su njena starija životna dob i postmenopauza evidentno doprinijeli razvoju simptoma TD. Brzo prepoznavanje simptoma TD i terapijska intervencija rezultirali su potpunim povlačenjem znakova TD. Smatramo da je zbog sve šire primjene antipsihotika te ozbiljnosti i učestalosti ove njihove nuspojave, koja je uz nama dostupnu terapiju često ireverzibilna, potrebno registrirati inhibitore VMAT2 receptora za liječenje TD u Hrvatskoj.

LITERATURA

1. Aquino CC, Lang AE. Tardive dyskinesia syndromes: current concepts. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20(Suppl 1):S113-7.
2. Llau ME, Senard JM, Rascol O, Montastruc JL. Movement disorders induced by drugs: experience at a pharmaco-vigilance center over five years. *Therapie* 1995;50(5):425-7.
3. Američka psihijatrijska udruženja. Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, Četvrti izdanje, međunarodna verzija. Jastrebarsko: Naklada Slap, 1996.
4. Teo JT, Edward MJ, Bhatia K. Tardive dyskinesia is caused by maladaptive synaptic plasticity: a hypothesis. *Mov Disord* 2012;27(10):1205-15.
5. Sarró S, Pomarol-Clotet E, Canales-Rodríguez EJ i sur. Structural brain changes associated with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2013;203(1):51-7.
6. Lanning RK; Zai CC, Müller DJ. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: an updated review of the literature. *Pharmacogenomics* 2016;17(12):1339-51.
7. Turrone P, Seeman MV, Silvestri S. Estrogen receptor activation and tardive dyskinesia. *Can J Psychiatry* 2000;45(3):288-90.
8. Solmi M, Pigato G, Kane JM, Correll CU. Clinical risk factors for the development of tardive dyskinesia. *J Neurol Sci* 2018;389:21-7.
9. Woerner MG, Alvir JM, Saltz BL i sur. Prospective study of tardive dyskinesia in the elderly: rates and risk factors. *Am J Psychiatry* 1998;155(11):1521.
10. Kozumplik O, Uzun S, Mimica N, Folnegović Šmalc V. Tardivna diskinezija: promjena na terapiju antipsihotikima druge i treće generacije. *Zbornik sažetaka - Drugi hrvatski kongres o psihofarmakoterapiji s međunarodnim sudjelovanjem, Zagreb, 2005,* str. 78-9.
11. Pardis P, Remington G, Panda Lemez M i sur. Clozapine and tardive dyskinesia in patients with schizophrenia: A systematic review. *J Psychopharmacol* 2019;26:9881119862535.
12. Patel RS, Mansuri Z, Motiwala F i sur. A systematic review on treatment of tardive dyskinesia with valbenazine and deutetrabenazine. *Ther Adv Psychopharmacol* 2019;9:2045125319847882.
13. Angus S, Sugars J, Boltezar R i sur. A controlled trial of amantadine hydrochloride and neuroleptics in the treatment of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:88-91.
14. Pappa S, Tsouli S, Apostolou G i sur. Effects of amantadine on tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol* 2010;33:271-5.
15. Woods SW, Saksa JR, Baker CB i sur. Effects of levetiracetam on tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2008;69(4):546-54.
16. Thaker GK, Nguyen JA, Strauss ME i sur. Clonazepam treatment of tardive dyskinesia: a practical GABA-mimetic strategy. *Am J Psychiatry* 1990;147(4):445-51.
17. Zhang WF, Tan YL, Zhang XY i sur. Extract of Ginkgo biloba treatment for tardive dyskinesia in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011;72(5):615-21.
18. Soares-Weiser K, Maayan N, Bergman H. Vitamin E for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;1:CD000209.
19. Adelufosi AO, Abayomi O, Ojo TM. Pyridoxal 5 phosphate for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(4):CD010501.
20. Janković J. An update on new and unique uses of botulinum toxin in movement disorders. *Toxicon* 2018;147:84-8.
21. Morigaki R, Mure H, Kaji R i sur. Therapeutic Perspective on Tardive Syndrome with Special Referenc

UDK 616.053.9

PRIKAZ SLUČAJA
CASE REPORT

RETENCIJA URINA POVEZANA S MALIM DOZAMA KVETIAPINA I NATRIJEVOG-VALPROATA KOD OSOBE STARIJE ŽIVOTNE DOBI *URINARY RETENTION ASSOCIATED WITH LOW QUETIAPINE AND SODIUM VALPROATE DOSES IN ELDERLY PATIENTS*

Dubravka Kalinić^{1,2}, Ivan Požgain^{3,4}, Tajana Filipc Kanižaj^{2,5},
Antonela Bazina Martinović⁶, Suzana Uzun^{1,4}, Oliver Kozumplik^{1,4},
Miloš Lalovac⁵, Jure Aljinović^{7,8}, Ninoslav Mimica^{1,2}

¹*Klinika za psihijatriju Vrapče, Referentni centar Ministarstva zdravstva za Alzheimerovu bolest i psihijatriju starije životne dobi, Zavod za biologisku psihijatriju i psihoerijatriju, Zagreb, Hrvatska*

²*Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska*

³*KBC Osijek, Klinika za psihijatriju, Osijek, Hrvatska*

⁴*Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, Osijek, Hrvatska*

⁵*KB Merkur, Klinika za unutarnje bolesti, Zagreb, Hrvatska*

⁶*KBC Zagreb, Klinika za neurologiju, Zagreb, Hrvatska*

⁷*KBC Split, Zavod za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju, Split, Hrvatska*

⁸*Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Split, Hrvatska*

Ključne riječi: kvetiapin, Na-valproat, retencija urina, starije osobe

Key words: quetiapine, sodium-valproate, urinary retention, elderly

SAŽETAK

Kvetiapin spada u skupinu antipsihotika treće generacije, a njegov mehanizam djelovanja obuhvaća široki neurotransmitorski spektar.

U usporedbi s drugim antipsihoticima rjeđe uzrokuje ekstrapiroamidne nuspojave (EPS) što je od posebne važnosti prilikom primjene kod starije populacije. Usprkos povoljnem sigurnosnom profilu vezanim uz EPS, kvetiapin povećava rizik od ortostatske hipotenzije te rizik od pada. Nadalje njegov antikolinergički učinak može izazvati zadržavanje mokraće i konstipaciju. Retencija urina povezuje se s perifernim antikolinergičnim učinkom (posebno je čest pri primjeni klorpromazina, cuklopentiksola, mezoridazona i tioridazona). Prema našem saznanju do sada nije opisana retencija urina pri primjeni malih doza kvetiapina tijekom prvih dana liječenja. Muškarac u dobi od

83 godine zaprimljen je na Zavod za biologiju psihijatriju i psihogerijatriju putem Hitnog psihijatrijskog prijema, prezentirajući se kliničkom slikom agitiranosti u sklopu dementnog procesa. Bolesnik nije do sada psihijatrijski liječen. Heteroanamnestički se dobiju podaci kako bolesnik unatrag nekoliko godina postao zaboravljen, smanjenog je interesa za zbivanja i ljudi oko sebe, bezvoljan, sumnjičav, a unatrag nekoliko mjeseci pojačano razdražljiv, impulzivan s elementima heteroagresivnosti prema ukućanima. Psihotičnost nije bilo moguće u potpunosti isključiti. Bilježi se hod sitnim koracima uz blagi tremor ruku. Pri prijemu naprave se rutinske laboratorijske pretrage te se nađu povišene vrijednosti ureje i anemija. Nakon dolaska na Odjel ordinira se kvetiapin u dozi od 12,5 mg/dnevno, oksazepam u dozi u 20 mg dnevno, podijeljeno u dvije doze. Treći dan od primjene kvetiapina javlja se hipotenzija i nestabilnost prilikom hoda (što se poveže s primjenom kvetiapina) te se ukine kvetiapin, a u terapiju se uvede natrijevalproat u večernjoj dozi od 150 mg. Dva dana nakon ukidanja kvetiapina, te drugi dan nakon primjene Na-valoproata primijeti se retencija urina koja je zahtijevala kateterizaciju. Usprkos primjeni malih doza i sporoj titraciji psihofarmaka, a poglavito pri primjeni antipsihotika kod starijih osoba potreban je dodatni oprez. Preporuča se pažljivo praćenje općeg stanja te imati na umu i nuspojave koje se inače rijetko javljaju kod ostale populacije. Lako psihotični simptomi te agresivnost imaju višestruko nepovoljni učinak za opće psihofizičko stanje bolesnika, potrebno je uravnotežiti odnos koristi i rizika prilikom korištenja antipsihotika kod starijih osoba koje su posebno osjetljive za razvoj nuspojava.

SUMMARY

Quetiapine is less likely to cause extrapyramidal side effects (EPS), compared to other antipsychotics. Despite the favourable safety profile associated with EPS, quetiapine increases the risk of orthostatic hypotension and the risk of falls. Furthermore, its anticholinergic effect can cause urinary retention and constipation. To the best of our knowledge, there has been no description of urinary retention at low doses of quetiapine during the first days of treatment. A man aged 83 was admitted to the Department of Biological Psychiatry and Psychogeriatrics via Emergency Psychiatric Admission, presenting with a clinical picture of agitation as part of a dementia process. The patient has not been treated psychiatric so far. Heteroanamnetic data were obtained that the patient became forgetful a few years backwards, with decreased interest for the events and people around him, unappealing, suspicious, and a few months before the hospitalization intensely irritable, impulsive with elements of heteroaggressiveness towards the household. Psychotic features could not be completely ruled out. Tiny steps with a slight hands tremor were observed. On admission, routine laboratory tests are performed to detect elevated urea and anaemia. Upon arrival at the Department, quetiapine was administered at a dose of 12.5 mg / day, oxazepam at a dose of 20 mg

daily, divided into two doses. On the third day of quetiapine administration, hypotension and instability occur during walking, so quetiapine was discontinued and sodium valproate was administered at 150 mg in the evening. Two days after quetiapine was discontinued, and on the second day after beginning of Na-valproate administration, urinary retention was observed and catheterization was required. Despite the low doses and slow titration of medications, especially with the use of antipsychotics in the elderly, extra caution is required.

Careful monitoring of the general condition is recommended, and the side effects that may rarely occur in other populations should be kept in mind with elderly. Although psychotic symptoms and aggressiveness have multiple adverse effects on the general psychophysical condition, it is necessary to balance the benefit-risk when using antipsychotics in the elderly, who are particularly sensitive to the development of side effects.

Uvod

Pregledom literature nađu se više kliničkih izvještaja o retenciji urina (RU) povezane s primjenom tipičnih/»starih» antipsihotika (AP), dok su rijetki prikazi kliničkih slučajeva (RU) vezan s primjenom atipičnih AP. Smatra se da su antikolinergički i adrenergički učinci AP mehanizmi uslijed kojih dolazi do zadržavanja mokraće. Kvetiapin spada u skupinu AP treće generacije, a njegov mehanizam djelovanja obuhvaća široki neurotransmitorski spektar. U usporedbi s drugim AP rjeđe uzrokuje ekstrapiramidne nuspojave (EPS) što je od posebne važnosti prilikom primjene kod starije populacije. Usprkos povoljnem sigurnosnom profilu vezanim uz EPS, kvetiapin povećava rizik od ortostatske hipotenzije te rizik od pada. Nadalje, njegov antikolinergički učinak može izazvati RU i konstipaciju.

Retencija urina može se učestalije javiti pri primjeni klorpromazina, cuklopentiksola, mezoridazona i tioridazona (1). Smatra se da određeni AP poput haloperidola, klozapina i olanzapina antagonističkim učinkom na dopaminske D2 receptore te antimuskarinskim djelovanjem utječu na funkciju mokrenja (2 - 4). Svojim djelovanjem mogu utjecati na: kapacitet mokraćnog mjehura, inter-kontrakcijski interval, volumen mokrenja, zaostali volumen mjehura te sfinkter mokraćne cijevi (2 - 4).

Cilj

Pregledom literature nađe se opisan samo jedan slučaj RU nakon primjene kvetiapina, i to nakon većih doza (1800 - 2400 mg/dan) lijeka (5).

Prema našem saznanju ovo je prvi opis kliničkog slučaja RU pri primjeni malih doza kvetiapina te u prvim danima liječenja.

Rezultati i rasprava

Muškarac u dobi od 83 godine zaprimljen je na Zavod za biologiju psihijatriju i psihogerijatriju putem Hitnog psihijatrijskog prijema, prezentirajući se kliničkom slikom agitiranosti u sklopu dementnog procesa. Bolesnik do sada nije bio psihijatrijski liječen. Psihijatrijski i neurološki hereditet prema navodu negativan. Živi sa suprugom od koje se dobiju heteroanamnistički podaci kako je bolesnik unatrag nekoliko godina postao zaboravljen, smanjenog je interesa za zbivanja i ljudi oko sebe, bezvoljan, sumnjičav, a unatrag nekoliko mjeseci pojačano razdražljiv, impulzivan s elementima heteroagresivnosti prema supruzi.

Psihotičnost (u vidu paranoidnih interpretacija te noćnih delirantnih epizoda) nije bilo moguće u potpunosti isključiti. Bilježi se hod sitnim koracima uz blagi tremor ruku. Pri prijemu bolesnik je afebrilan, vrijednosti arterijskog tlaka 120/80 mmHg. Naprave se rutinske laboratorijske pretrage te se nađu povišene vrijednosti ureje (13,2 mmol/L) te sniženi parametri crvene krvne loze (Er $4,13 \times 10^12/L$, Hb 123 g/L, Hct 0,34 L/L). Bolesnik unatrag više godina boluje od arterijske hipertenzije, hiperlipidemije te šećerne bolesti tipa II. Unatrag šest mjeseci bio na stabilnoj somatskoj terapiji: torasemid 5/10mg 1 x dnevno, metformin 1000 mg 2 x dnevno, atrovastatin 10 mg 1 x dnevno. Nakon dolaska na Zavod ordinira se infuzija 1000 ml fiziološke otopine i. v. (poradi povišenih vrijednosti ureje), te se započne terapija s kvetiapinom u dozi od 12,5 mg/dnevno. Ujedno se prepiše oksazepam tbl. a 10 mg po potrebi u slučaju nemira. Bolesnik je tijekom prva dva dana hospitalizacije primio 20 mg oksazepama podijeljeno u dvije doze dnevno. Treći dan hospitalizacije bilježi se sniženje arterijskog krvnog tlaka (RR 97/62 mmHg) i nestabilnost prilikom hoda (što se poveže s primjenom kvetiapina) te se ukine kvetiapin, a uvede natrijevalaproat u večernjoj dozi od 150 mg. Dva dana nakon ukidanja kvetiapina, te drugi dan nakon primjene Na-valproata primijeti se RU (900 ml zaostalog urina) koja je zahtijevala kateterizaciju.

Bolesnik je bio pregledan od strane urologa koji je postavio kateter. Kateterizacija je trajala 11 dana, nakon čega je skinut urinarni kateter a bolesnik je spontano mokrio. Određivanje razine lijeka u serumu bolesnika možda bi pomoglo u rasvjjetljavanju ove nuspojave. Moguće je da se radi o sporom metabolizatoru za primijenjene lijekove. Nadalje iako je bolesnik bio pregledan od strane urologa, koji je napravio orientacijski ultrazvuk mokraćnog mjehura, nije isključeno da je bolesnik, s obzirom na dob, ujedno imao benignu hiperplaziju prostate (BHP) što je dodatno moglo otežati mokrenje. Budući je kod bolesnika uočen sitni hod te blagi tremor koji bi govorili u prilog Parkinsonove bolesti odlučili smo se za primjenu kvetiapina, poradi smanjenja mogućnosti pojave EPS. Parkinsonova bolest per se također može uzrokovati posturalnu hipotenziju i zadržavanje mokraće, koje sekundarnoga bolesnika uočilo nakon primjene niskih doza kvetiapina. Pretpostavljamo da je moguće kako

se u podlozi radilo o Parkinsonovoj bolesti te je bolesnik bio preosjetljiv za razvoj nuspojava u smislu ispoljavanja nemotoričkih simptoma Parkinsonove bolesti. Skupina autora opisala je RU kod bolesnika oboljelog od depresije koji je uzimao kvetiapin (150 mg/dan) i duloksetin (30 mg/dan), bolesnik je razvio RU nakon 24-og dana primjene kvetiapina i 28-og dana primjene duloksetina. Kako izvještavaju RU se razriješila nakon 16 dana kateterizacije i primjene uroselektivnog α 1-blokatora (6). Nakon primjene atipičnog AP olanzapina i antidepresiva duloksetina također je opisana RU kod bolesnika s depresijom (7). U opisanom kliničkom slučaju RU se razriješila tjedan dana unutar ukidanja duloksetina (7). Zadržavanja mokraće kod muškarca mlađe dobi opisano je nakon primjene aripiprazola (8). Autori smatraju kako je nakon započinjanja liječenja aripiprazolom neophodno praćenje poteškoća mokrenja te eventualne RU (8). U slučaju pojave navedenih nuspojava predlažu smanjivanje doze aripiprazola ili promjenu AP (8). Također je opisan klinički slučaj RU vezan uz primjenu AP ziprasidona (9). Kapulsky i Brody su izvjestili o kliničkom slučaju RU uzrokovane atipičnim AP kariprazinom, no mehanizmi nastanka navedene nuspojave nisu u potpunosti poznati te se o istom tek raspravlja (10). Nadalje opisan je klinički slučaj RU nakon četverogodišnje primjene amisulprida, što autori povezuju s promjenom osjetljivosti dopaminskih receptora te organsko uzrokovanim propadanjem funkcije urološkog sustava (11). U navedenom slučaju po pojavi RU bolesnik je bio kateteriziran, amisulprid je zamijenjen paliperidonom te je nakon dva tjedna bolesnik počeo spontano mokriti (11). Autor smatra kako se poboljšanje nakon primjene paliperidona javlja stoga što paliperidon iako djeluje antagonistički na D2 receptore, ipak u manjoj u odnosu na amisulprid prelazi kroz krvno-moždanu barijeru, budući pokazuje veći afinitet prema P-glikoproteinu (12). Poznato je pogoršanje simptoma benigne hiperplazije prostate uzrokovano primjenom AP. Antikolinergički učinci AP-a i njihova blokada dopamina D2- i α -receptora mogu dovesti do dodatnog pogoršanja funkcije mokrenja kod bolesnika s benignom hiperplazijom prostate (BHP), te mogu uzrokovati retenciju mokraće. Orsel i sur. istraživali su povezanost primjena AP kod bolesnika s benignom hiperplazijom prostate (BHP). Cilj njihove studije bio je istražiti da li je uporaba AP-a povezana s pogoršanjem BHP kod muškaraca s Alzheimerovom bolešću (AD) (13). Njihovo istraživanje uključilo je muškarce oboljele od AD koji su uzimali AP ($n = 4579$) te isti broj muškaraca kojima je postavljena dijagnoza AD i BHP a nisu uzimali antipsihotike. Među onima koji su uzimali AP-a, pogoršanje simptoma BPH-om koje je zahtjevalo uključivanje lijekova za BHP bilo je 7,5% (13). Zaključno upotreba antipsihotika nije povećala rizik od započinjanja lijekova za benignu hiperplaziju prostate kod muškaraca s AD-om (13). Nedavni pregledni članak istraživao je povezanost RU s primjenom antipsihotika i antidepresiva (14). U navedeno istraživanje uključena je jedna metaanaliza, pet randomiziranih kliničkih istraživanja,

pet kohortnih studija i 27 izvještaja o kliničkim slučajevima. RU se javila kod 1/21 bolesnika na ziprasidonu, u 17,6% bolesnika na imipraminu, te samo u 0,1% onih koji su primali tricikličke antidepresive. Nadalje, nije prijavljena RU ni u jednog od 1139 bolesnika koji su dobivali duloksetin (kombinirani inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina). U 0,025% bolesnika koji su uzimali selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina prijavljena je RU (14). Većina prikaza kliničkih slučajeva izvjestila je o poboljšanju RU po smanjenju doze ili prekidu primjene lijeka (14). Kliničari koji liječe akutnu RU moraju imati na umu ulogu AP i antidepresiva kao uzročnog uzroka (14).

Zaključak

Usprkos primjeni malih doza i sporoj titraciji psihofarmaka, a poglavito pri primjeni antipsihotika kod starijih osoba potreban je dodatni oprez. Preporuča se pažljivo praćenje općeg stanja te imati na umu i nuspojava koje se inače rijetko javljaju kod ostale populacije. Iako psihotični simptomi te agresivnost imaju višestruko nepovoljni učinak za opće psihofizičko stanje bolesnika, potrebno je uravnotežiti odnos koristi i rizika prilikom korištenja antipsihotika kod starijih osoba koje su posebno osjetljive za razvoj nuspojava.

LITERATURA

1. Uzun S, Kozumplik O, Mimica N, Folnegović Šmalc V. Nuspojave psihofarmaka. Zagreb: Medicinska naklada i Psihijatrijska bolnica Vrapče, 2005.
2. Vera PL, Nadelhaft I. Effects of the atypical neuroleptic clozapine on micturition parameters in anesthetized rats. *Neurourol Urodyn* 2001;20:623–39.
3. Vera PL, Nadelhaft I. Clozapine inhibits micturition parameters and the external urethral sphincter during cystometry in anesthetized rats. *Brain Res* 2001;901:219–29.
4. Vera PL, Miranda-Sousa A, Nadelhaft I. Effects of two atypical neuroleptics, olanzapine and risperidone, on the function of the urinary bladder and the external urethral sphincter in anesthetized rats. *BMC Pharmacol* 2001;1:4.
5. Sokolski KN, Brown BJ, Melden M. Urinary retention following repeated high-dose quetiapine. *Ann Pharmacother* 2004;38:899–900.
6. Wang SM, Lee KU, Jeon YW i sur. Severe urinary retention requiring urinary catheterization associated with combined treatment of depression with duloxetine and quetiapine. *Psychiatry Clin Neurosci* 2013;67:191. doi: 10.1111/pcn.1203
7. Englisch S, Fritzinger M, Zink M. Urinary retention during combined treatment of postpsychotic depression with duloxetine and olanzapine. *Clin Neuropharmacol* 2008;31:307–9.
8. Hsu Chang TG, Chiu NY. Aripiprazole associated urine retention in a male schizophrenia patient. *Gen Hosp Psychiatry* 2013;35:680.e11-2.
9. Xomalis D, Bozikas VP, Garyfallos G i sur. Urinary hesitancy and retention caused by ziprasidone. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:71–2.
10. Kapulsky L, Brody BD. Urinary retention associated with cariprazine: A case report. *Clin Neuropharmacol* 2018;41:230-1.
11. Lai CH. Improvements in micturition and urinary retention after switching from amisulpride to paliperidone in a schizophrenic patient. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012;24:E11-2.

- 12.de Leon J, Wynn G, Sandson NB. The pharmacokinetics of paliperidone versus risperidone. *Psychosomatics* 2010;51:80–8.
- 13.Orsel K, Taipale H, Raatikainen S i sur. Antipsychotic use and the risk of initiating medication for benign prostate hyperplasia in persons with Alzheimer disease: A matched cohort study. *J Clin Psychopharmacol* 2018;38:494-7.
- 14.Faure Walker N, Brinchmann K, Batura D. Batura Linking the evidence between urinary retention and antipsychotic or antidepressant drugs: A systematic review. *Neurourol Urodyn* 2016;35:866-74.

UDK 616.085

PRIKAZ SLUČAJA
CASE REPORT

LJUBOMORA I PERZISTENTNE SUMANUTOSTI U PACIJENTA S KARCINOMOM PROSTATE / JEALOUSY AND PERSISTENT DELUSIONS IN A PROSTATE CANCER PATIENT

Elizabeta Dadić-Hero^{1,2}, Daša Bosanac¹, Klementina Ružić^{2,3},
Tija Žarković Palijan⁴, Ruben Betlehem⁵, Gordana Mičetić Balog¹

¹Dom zdravlja Primorsko-goranske županije, Rijeka

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

³KBC Rijeka Klinika za psihijatriju

⁴Sveučilišni odjel za forenzične znanosti, Sveučilište u Splitu

⁵Centar za profesionalnu rehabilitaciju, Osijek

Ključne riječi: deluzije ljubomore, karcinom prostate, seksualna disfunkcija

Key words: prostate cancer, sexual dysfunction, jealousy delusions

SAŽETAK

Cilj našeg rada je prikazati tijek liječenja i razvoj perzistentnih sumanutosti i deluzija ljubomore kod pacijenta s dijagnosticiranim karcinomom prostate. U pacijenta, koji je umirovjenik, unazad 3 godine dijagnosticiran je karcinom prostate, radi čega se uvede od strane urologa ciproteronacetat. Po uvedenom lijeku bilježi nuspojave smanjenja libida, erekcijsku disfunkciju uz nemir. Kako jačaju seksualne nuspojave, dolazi do pojave projektivnosti spram supruge. Počinje suprugu optuživati za prevare, iskazuje ljubomoru spram muških članova uže obitelji.

Radi navedenog psihičkog stanja po prvi put traži psihijatrijsku pomoć. Nakon anamneze, heretopodataka te pregleda pacijenta uvede se risperidon i oksazepam, u psihodijagnostičkoj obradi objektivizira se psihičko stanje u smislu sumanutosti ljubomore, karakterološke specifičnosti te početne smetnje organske etiologije. Na terapiju djelomično se uspostavi remisija, ali se preporuči i pregled urologa. Po korekciji urološke terapije uz psihijatrijsko liječenje dolazi do smanjenja nuspojava, ali i poboljšanja psihičkog stanja.

Seksualna disfunkcija kod osobe pojačane seksualne aktivnosti rezultirala je pojavom paranoidnih deluzija ljubomore i potrebe za psihijatrijskim liječenjem. Početno prikrivanje seksualne problematike otežalo je sam pristup liječenju, diferencijalnu dijagnostiku i adekvatnu farmakoterapiju. Uspostava odnosa povjerenja te adekvatno prikupljanje heteropodataka ukazalo je na nuspojave pojedinih lijekova i omogućilo daljnje adekvatno liječenje.

SUMMARY

The aim of our work is to show the course of treatment and the development of persistent possession and jealousy delusions in a patient diagnosed with prostate cancer. A patient, who is retired, has been diagnosed with a prostate cancer 3 years ago, due to which he was introduced to Cyproteronacetate by a urologist. After the introduction of the drug, he undergoes the side effects of a libido reduction, an erectile dysfunction with restlessness. As sexual side effects increase, projectiveness towards his wife occurs. He begins accusing her of cheating, showing jealousy against immediate male family members.

Because of this mental state, he seeks psychiatric help for the first time. After the anamnesis, the patient-data and the examination of the patient, Risperidone and Okazepam are introduced. In psychodiagnostics processing, the psychological state is objectified in terms of delusional jealousy, character specificity, and the initial disturbance of the organic etiology. Remission is partially established as a response to the therapy, but an examination with a urologist is also recommended. After correction of the urological therapy, along with a psychiatric treatment, there is a decrease in side effects, but also an improvement in mental state.

Sexual dysfunction, in a person of increased sexual activity, has resulted with a paranoid delusions of jealousy and the need for psychiatric treatment. The initial concealment of sexual issues made the treatment, differential diagnosis, and adequate pharmacotherapy more difficult. The establishment of a trust relationship and the adequate collection of the patient-data indicated the side effects of individual drugs and allowed for further, more appropriate treatment.

Uvod

Poremećaji duševnog zdravlja uključuju smetnje u mišljenju, čuvstvima i ponašanju. Ti su poremećaji uzrokovani složenim međudjelovanjima između fizičkih, psiholoških, društvenih, kulturnih i nasljednih utjecaja (1). Kod duševnih poremećaja uočava se disfunkcionalnost što predstavlja jedan od dijagnostičkih kriterija, a koji se očituje kao poremećaj funkcioniranja u obiteljskom, društvenom ili profesionalnom životu. Kognitivne i emocionalne smetnje imaju za posljedicu nedostatak kritičnosti i samokontrole, ali i narušenu komunikaciju s okolinom. Prema današnjim saznanjima uzroci psihotičnih poremećaja predstavljaju kombinaciju složenih bioloških, psiholoških i socijalnih čimbenika, što određuje vrstu psihotičnog poremećaja. Postoji više podjela, a osnovna podjela je na endogene ili funkcionalne psihoze te organske psihoze. Organski sumanuti poremećaji uzrokovani su različitim tjelesnim stanjima koji utječu na funkciju mozga, a posljedično se mijenja psihičko stanje, razmišljanje, ponašanje, percepcija i javljaju se kod npr. demencija,

Parkinsonove bolesti, Huntingtonove bolesti, tumora mozga, endokrinoloških bolesti (1). Simptomatologija psihotičnih poremećaja ovisi naravno o njihovoj vrsti, no jedan od čestih simptoma kod različitih psihotičnih poremećaju su sumanute misli ili deluzije. To su duboko ukorijenjena pogrešna vjerovanja koja se ne mogu otkloniti nikakvim racionalnim argumentima niti se mogu objasniti edukacijskom i kulturnom razinom bolesnika, a mogu se javiti i kod funkcionalnih i kod organskih psihoz. Deluzijski poremećaj sam po sebi odnosi se na stanje u kojem se pojavljuje jedno ili više lažnih uvjerenja tijekom jednog mjeseca ili dulje (1). Osobe s deluzijskim poremećajem obično dobro funkcioniraju bez obzira na njihova lažna uvjerenja i ne pokazuju očito čudno ili bizarno ponašanje. Deluzije mogu biti različitog karaktera i često se vežu uz sam tip psihijatrijskog poremećaja. Najčešće su persekutorne (progoniteljske) deluzije, a u deluzijama ljubomore osoba vjeruje da je partner var te je često prisutna ljutnja i agresivno ponašanje (2).

U kliničkoj praksi dijagnosticiranja i liječenja psihotičnih poremećaja danas, naglašena je potreba za individualnim pristupom bolesniku. U tom je smislu moderna psihijatrija orientirana na osobu. Zbog toga je uobičajeno reći da se liječi osoba a ne dijagnoza bolesti. Da bi se mogla postaviti adekvatna dijagnoza potrebno je uzeti detaljnju anamnezu, odnosno prikupiti što više relevantnih podataka o bolesniku koji su važni za određivanje dijagnostičke kategorije, ali i za samo liječenje i ishod bolesti. Tako je kod uzimanja anamneze potrebno obratiti pažnju i na komorbiditet kako duševnih tako i tjelesnih bolesti. Kod osoba starije životne dobi učestaliji je komorbiditet duševnih i tjelesnih bolesti (3). Istraživanja u RH navode da oko 16% populacije čine osobe treće životne dobi, u kojoj su organske promjene starenjem prisutne. Važan aspekt zdravlja svakog pojedinca je seksualnost koja je također prisutna u trećoj životnoj dobi, iako se o istoj sramežljivo spominje ili razgovara (4).

U našem radu prikazali smo pacijenta koji se po prvi put javlja psihijatru, nakon što je upućen od strane liječnika obiteljske medicine zbog perzistentnih sumanutosti i deluzija ljubomore prema suprudi. Osim toga imao je smetnje u vidu nemira, gubitka libida te erektilnu disfunkciju, kao posljedicu medikacije koju je koristio po preporuci urologa za liječenje karcinoma prostate.

Prikaz bolesnika

Muškarac u dobi od 70 godina po prvi put se javio psihijatru. Umirovjenik, oženjen, živi sa suprugom, otac je dvoje odrasle djece. Unazad 3 godine dijagnosticiran mu je karcinom prostate, radi čega je po preporuci urologa uveden ciproteron acetat. Po uvođenju lijeka u terapiju bolesnik primjećuje smanjenje libida, erekcijsku disfunkciju i nemir. Intenziviranjem seksualnih disfunkcija dolazi do pojave projektivnosti spram supruge. Par mjeseci prije prvog psihijatrijskog pregleda počinje suprugu optuživati za prevare, ljubomoran je na muške članove uže obitelji.

Inzistira na seksualnim odnosima sa suprugom i po nekoliko puta dnevno, koje ne uspije realizirati radi nuspojava ciproteron acetata. Ljubomorni ispadni i nekritično seksualno ponašanje značajno utječe na kvalitetu njihovog do tada skladnog braka te na nagovor supruge i liječnice obiteljske medicine pristane doći na psihijatrijski pregled.

Tijekom razgovora doznaje se da je radio na rukovodećoj funkciji do umirovljenja, u poslu je uživao. Često je odlazio na službena putovanja, sebe doživljava imućnjim čovjekom, uspješnim u životu. Svoju seksualnu aktivnost prikazuje intenzivnjom tijekom života.

Zadnjih mjeseci je ljubomoran na suprugu do sumanutosti. Doznaje se o blagim poteškoćama sa pamćenjem te smetnjama usnivanja i prosnivanja. Povremeno zna biti verbalno agresivan prema supruzi. Suočen sa pretjeranom potrebom za intimnim odnosima, ne pokazuje dostatnu afektivnu popratnju, ne prihvaca erektilnu disfunkciju kao realitetni problem, kao niti stresnu situaciju u kojoj se supruga posljedično nalazi. Svaki njezin pokušaj izbjegavanja intimnih odnosa paranoidno interpretira, optužujući je za seksualne odnose sa svim muškarcima s kojima dolazi u kontakt pa i muškarcima iz obitelji (zetovima). Preporuči mu se terapija risperidon 1 mg navečer uz oksazepam 15 mg, koju bolesnik prihvati. Uputi se na psihološku obradu i zakaže termin kontrole.

Na kontrolnom pregledu za dva mjeseca izvijesti o poboljšanju sna, od supruge u pratnji doznaje se o diskretnoj verbalnoj agresivnosti, dok ljubomora i sumanutosti perzistiraju u istom opsegu. Prema psihološkoj obradi na simptomatskoj razini dominiraju tjeskoba i projektivnost do paranoidnih razmjera. U karakterološkom smislu izraženi su narcizam i egocentričnost. Procjena kognitivnog funkcioniranja ukazuje na početne smetnje organske etiologije koje se manifesno bilježe u psihomotornoj izvedbi, u specifičnim mnestičkim sposobnostima te u pojedinim funkcijama neverbalne inteligencije. Ukupan mnestički kapacitet je na donjoj razini prosjeka u odnosu na kronološku dob.

Supruga bolesnika je pogoršanje psihičkog stanja povezala sa povećanjem doze ciproteron acetata. Korigira se doza risperidona (2×1 mg) uz preporuku za urološkom kontrolom.

Na slijedeću kontrolu bolesnik dolazi za 3 mjeseca. Urolog je reducirao dozu ciproteron acetata, što je uzrokovalo redukciju nuspojava. Bolesnik iznosi zadovoljstvo kvalitetom seksualnih odnosa (uspostavljena ejakulacija), radi čega je projektivnost usmjerena na suprugu značajno manja. Agresivne ispade ne spominje, san i alimentacija su regulirani. Zaostaje izmijenjeni afekt, te gubitak potrebe za komunikacijom sa djecom. Zaokupljen je sobom, svojim seksualnim potrebama. Drugih interesa nema.

U ponovljenoj psihološkoj obradi ne registrira se tjeskoba. Projekтивnost je i dalje prisutna, ali nije na klinički značajnoj razini i ne doseže paranoidne razmjere. Karakterološke specifičnosti u smislu narcizma i dalje determiniraju većinu ponašanja. U kognitivnom funkciranju i dalje su prisutna specifična organska odstupanja, no bez deterioracije u odnosu na prethodni psihološki nalaz.

Na zadnjoj psihijatrijskoj kontroli (nakon 2 mjeseca) obzirom na redukciju mnestičkih sposobnosti i početne blage organske smetnje preporuči se uvođenje antidementiva na koji pacijent ne pristane, objašnjavajući „ovako sam zadovoljan“, negira postojanje navedenih smetnji. Perspektivno ostaje opcija uvođenja antidementiva sa čime je bolesnik suglasan.

Diskusija i zaključak

Starenje je nezaobilazan proces koji počinje od samog rođenja, i obuhvaća skup fizičkih, patoloških, ponašajnih i psihičkih promjena koje mogu utjecati na vitalnost osobe (5). Nekim ljudima starenje predstavlja proces „stjecanja“ mudrosti, stečenih iskustava i uživanja u plodovima rada, dok je drugima manje ili više nelagodno razdoblje u kojem se aktivnost i funkcionalnost smanjuju (6). Starenje sa sobom donosi i nepovratne promjene u ljudskom tijelu (7, 8). Osim vanjskih i vidljivih znakova starenja postoje i promjene u strukturi i funkciji cijelog tijela.

Postoje predrasude o kvaliteti života treće životne dobi. Takve osobe često se opisuju kao nemoćne, dosadne, aseksualne, sa slabijim pamćenjem i nemogućnosti učenja novih sadržaja (3).

U našem prikazu bolesnika seksualna disfunkcija kao posljedica maligne bolesti i njezinog liječenja, kod osobe pojačane seksualne aktivnosti, rezultirala je pojavom paranoidnih deluzija ljubomore i posljedično potrebe za psihijatrijskim liječenjem. Erektilna disfunkcija česti je simptom malignoma prostate (10) kao što je bio i kod našeg bolesnika. Početno prikrivanje seksualne problematike otežalo je sam pristup liječenju, diferencijalnu dijagnostiku i adekvatnu farmakoterapiju. Heteroanamneza je pomogla u prepoznavanju nuspojava diferentnih lijekova i utjecala na povoljne ishode liječenja.

LITERATURA

1. American Psychiatric Association: Diagnostics and Statistical Manual of Mental Disorders, V edition, Washington DC: American Psychiatric Association, 2016.
2. Kaplan HL, Sadock BJ: Synopsis of Psychiatry, eleventh edition, Wolters Kluwer, 2015.
3. Röh A, Falkai P, Hasan A. Fortschritte Neurologie Psychiatrie, 2016;84(8):499-510.
4. Lončar I., Lončar M.: Zdravlje i seksualnost osoba treće životne dobi, Soc psihijat 2017; 45 (4) 254-61.
5. Bennett MR: PLISSIT Interventions and Sexual Functioning: Useful Tools for Social Work in Palliative Care? J Soc Work End Life Palliat Care 2019; 16:1-18.
6. Karla G, Subramanyam A, Pinto C. Sexuality: Desire, activity and intimacy in the elderly. Indian J Psychiatry. 2011; 53 (4): 300-6.

7. Gilbert E, Perz J, Ussher JM. Talking about sex with health professionals: the experience of people with cancer and their partners. Eur J Cancer Care.2016; 25(2): 280-93.
8. Maggi M. Gender differences mirrored: andropause, a palindromic meno-pause or just a lean pause? J Sexual Med 2008; 5: 2243-7.
9. Lee DM, Nazroo J, O'Connor DB, Blake M, Pendleton N. Sexual health and well-being among older men and women in England: Findings from the english longitudinal study of ageing. Arch Sex Behav 2016; 45(1): 133-44.
- 10.Margariti C, Gannon K, Thompson R, Walsh J, Green J. Experiences of UK African-Caribbean prostate cancer survivors of discharge to primary care. Ethn Health 2019; 15: 1-15.

UDK 616.085

PRIKAZ SLUČAJA
CASE REPORT

DISFAGIJA I PNEUMONIJA POVEZANE S UPORABOM KVETIAPINA DYSPHAGIA AND PNEUMONIA ASSOCIATED WITH QUETIAPINE USE

Rajka Rigler Kunović¹, Dubravka Kalinić^{1,2}, Mirna Sisek Šprem¹,
Suzana Uzun^{1,3}, Oliver Kozumplik^{1,3}, Ivan Požgain^{3,4},
Tajana Filipek Kanižaj^{2,5}, Miloš Lalovac⁵, Ninoslav Mimica^{1,2}

¹Klinika za psihijatriju Vrapče, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za Alzheimerovu bolest i psihijatriju starije životne dobi, Zavod za biologisku psihijatriju i psihogerijatriju, Zagreb, Hrvatska

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

³KBC Osijek, Klinika za psihijatriju, Osijek, Hrvatska

⁴Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, Osijek, Hrvatska

⁵KB Merkur, Klinika za unutarnje bolesti, Zagreb, Hrvatska

⁶KBC Zagreb, Klinika za neurologiju, Zagreb, Hrvatska

Ključne riječi: deluzije ljubomore, karcinom prostate, seksualna disfunkcija

Key words: prostate cancer, sexual dysfunction, jealousy delusions

SAŽETAK

Uslijed znatnog porasta uporabe antipsihotika nove generacije tijekom proteklog desetljeća, od strane različitih međunarodnih zdravstvenih organizacija naglo je porastao broj upozorenja vezanih uz sigurnost uporabe istih. Primjena novih antipsihotika povezuje se s povećanim morbiditetom i mortalitetom (zbog srčanih događaja ili infekcija - uglavnom upale pluća).

Muškarac u dobi od 78 godina zaprima se u Kliniku za psihijatriju Vrapče uslijed agitiranosti te suspektnih halucinatornih doživljavanja u okviru srednjeg stupnja demencije. Unatrag dvije godine pojavio se tremor, tada je od strane neurologa postavljena dijagnoza Parkinsonove bolesti. Mjesec dana pred hospitalizaciju bio je stalno u nemiru, noću ne spava, ne prepoznaje da je u svojoj kući, dezorganizirano se ponaša. Prilikom zaprimanja u bolnicu klomplete na rutinska laboratorijska obrada je bila u granicama referentnih odstupanja, te bez kliničkih ili radioloških znakova upale. U svrhu kupiranja agitacije te noćnih psihotičnih doživljavanja ordinira se kvetiapin prvočno u dozi 25 mg dnevno podijeljeno u dvije doze. Četvrti dan od početka primjene kvetiapina bolesnik postaje

nemirniji, prilikom uzimanja tekućine ispljune je što se povezuje s nesuradljivošću te se povisi doza kvetiapina na 12,5 mg poslijepodne i 25 mg u večernoj dozi. Peti dan od početka primjene kvetiapina bolesnik postaje febrilan navečer s temperaturom od 39°C, sutra ujutro laboratorijski nalazi: CRP 102 mg/L, leukociti $6,3 \times 10^9/L$, urin biokemijski: bez osobitosti; urino kultura: broj mikroorganizama nije klinički značajan. Na plućima krepitacije, produktivni iskašljaj. Uveden parenteralno amoksicilin + klavulonska kiselina 1,2 g tri puta dnevno. Doza kvetiapina smanjena je na 25 mg dnevno podijeljeno u dvije doze, no nije potpuno ukinuta zbog psihomotornog nemira. Po smanjenju doze dolazi do poboljšanja akta gutanja, te se naredna dva dana potpuno ukine. Naredna tri dana bolesnik je bio svakodnevno subfebrilan do febrilan. Potom ukinut prethodni antibiotik te uveden ciprofloksacin, postupno dolazi do poboljšanja općeg tjelesnog stanja, reducira se kašalj, RTG pluća po završetku antibiotske terapije ne pokazuje znakova upale. Pojedina istraživanja sugeriraju kako povezanost upale pluća i korištenja antipsihotika temelji na njihovom afinitetu za neurotransmiterske receptore, posebno histaminergične-1 (H1) i muskarinske-1 (M1) receptore. Prilikom primjene antipsihotika nove generacije potrebno je pažljivo monitoriranje bolesnika zbog rastućeg broja dokaza o povezanosti primjene antipsihotika s disfagijom i pneumonijom.

SUMMARY

Over the past decade, there has been an increasing number of safety warnings by various International Healthcare organizations due to use of atypical antipsychotics. The use of atypical antipsychotics is associated with increased morbidity and mortality (due to cardiac events or infections - mainly pneumonia).

A man at the age of 78 is admitted to the University Psychiatric Hospital Vrapče due to agitation and suspected hallucinatory experiences in the mild-stage of dementia. Parkinson's disease was diagnosed two years ago. A month before hospitalization he was restless, did not sleep at night, and was disorganized. At admission to the hospital, the complete routine laboratory examination was within the range of reference tolerances, with no clinical or radiological signs of inflammation. For the purpose of suppressing agitation and nocturnal psychotic experiences, quetiapine was initially administered at a dose of 25 mg daily divided into two doses. On the fourth day from the start of quetiapine administration, the patient becomes more restless, spit-up, which was comprehend as non-compliance, so the evening dose of quetiapine was 25 mg. Five days after the start of quetiapine administration, the patient becomes febrile up to 39 °C in the evening, tomorrow morning laboratory findings: CRP 102 mg / L, leukocytes $6.3 \times 10^9 / L$, urine biochemical: uncharacteristic; Urine culture: microbial count is not clinically significant. On the lungs crepitacije, a productive cough. Introduced parenterally amoxicillin + clavulonic acid 1.2 g three times daily. The dose of quetiapine

was reduced to 25 mg daily divided into two doses but not completely discontinued due to psychomotor restlessness.

As the dose is reduced, the act of swallowing is improved and the next two days are completely discontinued. The previous antibiotic was discontinued and ciprofloxacin was introduced, a general improvement of the body condition progressed.

Some studies suggest that the association between pneumonia and antipsychotic is based on their affinity for neurotransmitter receptors, especially histaminergic-1 (H1) and muscarinic-1 (M1) receptors. Careful monitoring of patients is required when administering new-generation antipsychotics because of the growing body of evidence regarding the association of antipsychotics with dysphagia and pneumonia.

Uvod

Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) 2005. godine izdala je sigurnosno upozorenje vezano uz primjenu atipičnih antipsihotika (AP) u liječenju starijih osoba, budući je korištenje istih bilo povezano s povećanom smrtnošću (1), a 2008. godine upozorenje je prošireno i na tipične AP (2). Pneumonija je vodeći uzrok hospitalizacije i mortaliteta kod starijih osoba (3). Rastući je broj dokaza kako primjena AP ima važnu ulogu u razvoju pneumonije, posebno u starijoj populaciji (4 - 7). Iako još uvijek nije u potpunosti razjašnjen mehanizam kojim antipsihotici dovode do pneumonije, vjerojatno u podlozi leži disfagija uzrokovana primjenom AP, a koja posljedično dovodi do aspiracijske pneumonije (8). Poznato je da AP mogu uzrokovati ekstrapiramidne simptome (EPS). Mogući mehanizam kojim AP dovode do disfagije može biti ekstrapiramidalno štetno djelovanje, jer blokada dopamina može izazvati disfagiju ili laringospazam (9, 10). Moguće je da se disfagija, dismotilitet jednjaka ili aspiracija sadržaja ponekad ne prepoznaju kao jedan od oblika manifestiranja EPS-a (11). Tardivna diskinezija i distonične reakcije također mogu dovesti do disfagije te aspiracije (8). Istraživanja pokazuju kako su veće doze AP te kombinirana uporaba više vrsta AP povezane s povećanim rizikom od razvoja pneumonije (12).

Cilj

Prikazati klinički slučaj razvoja simptoma disfagije te pneumonije povezane s primjenom niskih doza kvetiapina kod starije osobe oboljele od demencije.

Rezultati i rasprava

Muškarac u dobi od 78 godina zaprima se u Kliniku za psihijatriju Vrapče uslijed agitiranosti te suspektnih halucinatornih doživljavanja u okviru srednjeg stupnja demencije. Unatrag dvije godine pojavio se tremor, tada je od strane neurologa postavljena dijagnoza Parkinsonove bolesti. Mjesec dana pred hospitalizaciju bio je stalno u nemiru, noću ne spava, ne prepoznaje da je u svojoj kući, dezorganizirano

se ponaša. Prilikom zaprimanja u bolnicu kompletna rutinska laboratorijska obrada je bila u granicama referentnih odstupanja, te bez kliničkih ili radioloških znakova upale. U svrhu kupiranja agitacije te noćnih psihotičnih doživljavanja ordinira se kvetiapin prvotno u dozi 25 mg dnevno podijeljeno u dvije doze. Četvrti dan od početka primjene kvetiapina bolesnik postaje nemirniji, prilikom uzimanja tekućine ispljune je što se povezuje s nesuradljivošću te se povisi doza kvetiapina na 12,5 mg poslijepodne i 25 mg u večernoj dozi. Peti dan od početka primjene kvetiapina bolesnik postaje febrilan navečer s temperaturom od 39 °C, sutra ujutro laboratorijski nalazi: CRP 102 mg/L, leukociti 6,3 $\times 10^9$ /L, urin biokemijski: bez osobitosti; urino kultura: broj mikroorganizama nije klinički značajan. Na plućima krepitacija, produktivni iskašljaj. Uveden parenteralno amoksicilin + klavulonska kiselina 1,2 g tri puta dnevno. Doza kvetiapina smanjena je na 25 mg dnevno podijeljeno u dvije doze, no nije potpuno ukinuta zbog psihomotornog nemira. Po smanjenju doze dolazi do poboljšanja akta gutanja, te se naredna dva dana potpuno ukine. Naredna tri dana bolesnik je bio svakodnevno subfebrilan do febrilan. Potom ukinut prethodni antibiotik te uveden ciprofloksacin, postupno dolazi do poboljšanja općeg tjelesnog stanja, reducira se kašalj, RTG pluća po završetku antibiotske terapije ne pokazuje znakova upale.

U ovom prikazu slučaju bolesnik već četvrti dan od početka primjene AP počinje odbijati uzimanje tekućine i hrane per os, što je bilo interpretirano kao nesuradljivost, no vjerojatno se radilo o razvoju EPS u vidu disfagije. Odbijanjem unosa tekućine dolazi do dehidracije, koja je poznati rizični čimbenik za razvoj pneumonije.

Nedavno istraživanje utvrdilo je kako je dehidracija važan čimbenik pri razvoju posebno aspiracijske pneumonije (13). Jedan od prvih simptoma dehidracije je suhoća usne šupljine, a koja dovodi do otežanog gutanja te rizika od aspiracijske pneumonije (8).

Disfagija je povezana s uporabom mnogih tipičnih AP uključujući haloperidol, flufenazin, klorpromazin, tioridazin, klorpromazin kako u mlađih tako i starijih bolesnika (9, 14), ali također i s uporabom niza atipičnih AP (11). Mogući mehanizam kojim AP dovode do disfagije može biti ekstrapiramidalno štetno djelovanje, jer blokada dopamina može izazvati disfagiju ili laringospazam (9, 10). Disfagija nadalje može biti uzrokovana udruženim antidopaminergičkim te antikolinergičkim djelovanjem (10).

Istraživanje Kuo i sur. utvrdilo je da je primjena svih atipičnih AP (izuzev amisulprida) već u početku liječenja udružena s povećanim rizikom od pneumonije (12). Isto istraživanje pokazuje kako je najveći rizik povezan s uporabom klozapina, potom olanzapina i kvetiapina, manji rizik pokazuje korištenje risperidona, a najmanji amisulprida (12).

Demencija per se ujedno je rizičan čimbenik za razvoj aspiracijske pneumonije (13, 15). Daljnji utvrđeni rizični čimbenici za razvoj pneumonije su pojačano lučenje sputuma te prethodno oslabljena funkcija gutanja (13).

Zaključak

Disfagija može biti neprepoznati simptom EPS, te može uzrokovati aspiracijsku pneumoniju. Ukoliko je kod starijih osoba neophodna primjena AP preporučuje se; primijeniti jednu vrstu i niske doze AP, te već u početku liječenja pratiti moguće komplikacije u vidu disfagije/pneumonije. U slučaju razvoja istih preporuča se raspodijeliti i/ili smanjiti doze, ukinuti AP ukoliko je moguće ili zamijeniti s manje rizičnim AP.

LITERATURA

1. [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Postmarket DrugSafetyInformationforPatientsandProviderS/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm053171.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Postmarket/DrugSafetyInformationforPatientsandProviderS/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm053171.htm)
2. www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116912.htm
3. Kaplan V, Angus DC, Griffin MF i sur. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:766–72.
4. Mehta S, Pulungan Z, Jones BT i sur. Comparative safety of atypical antipsychotics and the risk of pneumonia in the elderly. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;24:1271–80.
5. Tolppanen AM, Koponen M, Tanskanen A i sur. Antipsychotic use and risk of hospitalization or death due to pneumonia in persons with and those without Alzheimer disease. *Chest* 2016;150:1233–41.
6. Nose M, Recla E, Trifiro G i sur. Antipsychotic drug exposure and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;24:812–20.
7. Yang SY, Liao YT, Liu HC i sur. Antipsychotic drugs, mood stabilizers, and risk of pneumonia in bipolar disorder: a nationwide case-control study. *J Clin Psychiatry* 2013;74:e79–86.
8. Kulkarni DP, Kamath VD, Stewart JT. Swallowing disorders in schizophrenia. *Dysphagia* 2017;32:467–71.
9. Dziewas R, Warnecke T, Schnabel M i sur. Neuroleptic-induced dysphagia: case report and literature review. *Dysphagia* 2007;22:63–7.
10. Visser HK, Wigington JL, Keltner NL i sur. Biological perspectives: choking and antipsychotics: is this a significant concern? *Perspect Psychiatr Care* 2014;50:79–82.
11. Crouse EL, Alastanos JN, Bozymski KM i sur. Dysphagia with second-generation antipsychotics: A case report and review of the literature. *Ment Health Clin* 2018;7:56–64.
12. Kuo CJ, Yang SY, Liao YT i sur. Second-generation antipsychotic medications and risk of pneumonia in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:648–57.
13. Manabe T, Teramoto S, Tamiya N i sur. Risk factors for aspiration pneumonia in older adults. *PLoS One* 2015;10(10):e0140060.
14. Fioritti A, Giaccotto L, Melega V. Choking incidents among psychiatric patients: retrospective analysis of thirty-one cases from west Bologna psychiatric wards. *Can J Psychiatry* 1997;42:515–20.
15. Bosch X, Formiga F, Cuerpo S i sur. Aspiration pneumonia in old patients with dementia - Prognostic factors of mortality. *Eur J Intern Med* 2012;23:720–6.

UDK 615.06

PRIKAZ SLUČAJA
CASE REPORT

SINDROM PEKUĆIH USTA KAO POSLJEDICA UZIMANJA ANTIDEPRESIVA / BURNING MOUTH SYNDROME AS A CONSEQUENCE OF TAKING ANTIDEPRESSANTS

Elizabeta Dadić-Hero^{1,2}, Marija Pejakić³, Klementina Ružić^{2,4},
Lucija Hero⁵, Tija Žarković Palijan⁶

¹Dom zdravlja Primorsko-goranske županije, Rijeka

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

³Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, Sveučilište
J.J. Strossmayera u Osijeku, Osijek

⁴KBC Rijeka, Klinika za psihijatriju, Rijeka

⁵Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, Sveučilište
J.J. Strossmayera u Osijeku, Osijek

⁶Sveučilišni odjel za forenzične znanosti, Sveučilište u Splitu, Split

Ključne riječi: interdisciplinarni pristup, nuspojava antidepresiva, sindrom pekućih usta

Key words: antidepressants side effects, burning mouth syndrome, interdisciplinary approach

SAŽETAK

Sindrom pekućih usta stanje je popraćeno simptomima pečenja, suhoće ili promjene okusa u usnoj šupljini, pri kliničkom pregledu bez vidljivog uzroka. Najčešće pogađa žene u periodu menopauze, a jezik je dio usne šupljine u kojem se neugodne senzacije najčešće javljaju. U ovom radu opisan je prikaz slučaja sindroma pekućih usta kao posljedica uzimanja antidepresiva. Umirovljenica stara 68 godina, majka troje odrasle djece. Nakon smrti supruga ostaje živjeti sama. Osjeća tugu i žalovanje radi čega se javlja po prvi put psihijatru. U medikaciju se uvede escitalopram u dozi od 10 mg dnevno uz psihijatrijski suport. Razvija nuspojavu (pečenje u usnoj šupljini) o kojoj govori na kontrolnom pregledu, iako je psihičko stanje u zadovoljavajućoj remisiji. Na pregledu doktora dentalne medicine nije zamijećena promjena u usnoj šupljini, te detaljnog anamnezom dozna se da do sindroma pekućih usta dolazi nakon uzimanja antidepresivne medikacije. Savjetuje se zamijeniti antidepresiv, uz sredstva za ispiranje usne šupljine.

Zamjenom antidepresiva, te uvođenjem sertralina ne bilježi više ranije smetnje. Odabir adekvatnog antidepresiva u personaliziranom liječenju je izazov u svakodnevnom radu. Često pacijenti reagiraju kliničkom remisijom, no moguće su nuspojave koje zahtijevaju i interdisciplinarni pristup kao i u ovom slučaju.

SUMMARY

Burning mouth syndrome is a condition accompanied by symptoms of burning, dryness or change in taste in the oral cavity, with no apparent cause when clinically examined. It most commonly affects women during the menopause, and the tongue is the part of the oral cavity where unpleasant sensations most commonly occur. This paper describes a case of a burning mouth syndrome as a result of taking antidepressants. It is a case of a retired 68-years-old mother of three adult children. After her husband's death, she is left to live alone. She feels sadness and a need for mourning due to which she seeks for psychiatrist for the first time. As a therapy, she receives Escitalopram 10 mg daily, along with the psychiatric support. She develops a side effect (burning in the oral cavity) that she talks about during her check-up, although her mental state is in a satisfactory remission. There was no change in the oral cavity based on the dentist's examination, and through a detailed medical history, it is revealed that the burning mouth syndrome occurs just after taking antidepressants. She is advised to change the antidepressant and to rinse the oral cavity with the mouth wash. With the change in antidepressant and introduction of sertraline, she no longer shows previous difficulties. A selection of an adequate antidepressant in personalized treatment is an everyday challenge at work. It is common that patients respond with a clinical remission where side effects are possible that require an interdisciplinary approach, as seen from this case.

Uvod

Kroz ljudsku povijest opisivane su promjene raspoloženja. I Hipokrat (oko 400 p.n.e.) opisao je stanja koja je nazvao manija i melankolija. U poremećaje raspoloženja spadaju poremećaji kod kojih je temeljni poremećaj afekta ili raspoloženja do depresije (s pridruženom anksioznošću ili bez nje) ili veselog (povišenog) raspoloženja. Promjene raspoloženja obično su udružene s promjenama razine opće aktivnosti: većina je simptoma ili sekundarna ili lako razumljiva u vezi s promjenom raspoloženja ili aktivnosti. Većina je tih poremećaja sklona ponavljanju, a početak pojedine epizode često može biti povezan sa stresnim događajima ili okolnostima. (1, 2).

Depresija je jedna od najranije opisanih bolesti u povijesti medicine, ali i jedan od najčešćih poremećaja u svijetu danas. Epidemiološka istraživanja pokazuju kako svaka četvrta žena i svaki osmi muškarac tijekom života dožive barem jednu ozbiljnu depresivnu epizodu.

Uzrok depresije do danas je nepoznat, ali predstavlja interakciju socijalnih, bioloških te psiholoških čimbenika.(3) Depresivno se raspoloženje u bolesnika razlikuje od uobičajene tuge. Ono u sebi sadrži osjećaj duboke patnje i emocionalnoga bola. Neki depresivni bolesnici mogu biti više iritabilni, napeti i anksiozni (tjeskobni) nego žalosni. Depresivni poremećaji najozbiljniji su i najčešći zdravstveni problemi starih osoba u kojih izazivaju značajan psihički distres i pogoršavanje kvalitete života.

U Hrvatskoj je prema zadnjem popisu stanovništva iz 2011. godine 17,7% populacije životne dobi ≥ 65 godina, pa pripadamo u zemlje sa stariom stanovništvom. Prema kriterijima SZO osobe dobi 60-75 godina smatra se starijima ili u ranijoj starosti, 76-90 starima ili u srednjoj starosti, a >90 godina vrlo starima ili u dubokoj starosti. S obzirom da 10-15% osoba starije dobi boluje od depresije, depresija je prepoznata kao najčešći poremećaj mentalnog zdravlja starije životne dobi. Depresija je često nedijagnosticirana i neliječena u starijih osoba čemu pridonosi mit da je depresivnost uobičajena u osoba starije životne dobi i prirodna reakcija na kroničnu bolest i promjene koje starija životna dob donosi (4)

Depresija je praćena velikim subjektivnim patnjama, to je poremećaj koji se ponavlja, sa gubitkom radne sposobnosti i životne radosti uz visoku smrtnost. Često i neprepoznata samim time i neliječena ili neprimjereno liječena (5). Antidepresivi su lijekovi koji se koriste u liječenju depresije, često se odlučimo za monoterapiju kod blage ili srednje teške depresije, ali je moguće i kombinacija dva antidepresiva, uz psihoterapiju, kognitivnu ili bihevioralnu terapiju. Antidepresivi osim pokazivanja terapijskog učinka, mogu imati i nuspojave.

U ovom našem radu, prikazat ćemo pacijentu starije životne dobi koja boluje od depresije i koja je liječena monoterapijom. Na terapiju dobro reagira, pokazuje kliničko poboljšanje, ali terapija je dovela do razvoja nuspojave pekućih usta. Radi nuspojave zatražila i pomoć doktora dentalne medicine. Sindrom pekućih usta stanje je popraćeno simptomima pečenja, suhoće ili promjene okusa u usnoj šupljini, pri kliničkom pregledu bez vidljivog uzroka. Najčešće pogađa žene u periodu menopauze, a jezik je dio usne šupljine u kojem se neugodne senzacije najčešće javljaju.

U ovom radu opisan je prikaz slučaja sindroma pekućih usta kao posljedice uzimanja antidepresiva.

Prikaz slučaja

Bolesnica se po prvi put javlja psihijatru po savjetu liječnika obiteljske medicine, sama je mjesecima odgađala dolazak radi stigme. Žena je umirovljenica, stara 68 godina, majka troje odrasle djece. Sa djecom i njihovim obiteljima ima skladan/korekstan odnos sve do pojave prvih simptoma bolesti. Nakon smrti supruga ostala je živjeti sama. Navodi da se lošije osjeća od smrti supruga, iako spominje

lošije raspoloženje i zadnjih godina dok je radila, ali tome nije pridavala značenje, objašnjavala je to godinama života, umorom, klimakterijem.

Obrađivala se kod ginekologa, kod fizijatra radi smetnji sa kralježnicom, kao i kod neurologa, ali nakon svih tih pretraga nije nađen uzrok njezinih smetnji. Zadnjih mjeseci je tužnija, osjeća se osamljena, gubi volju i interes za svakodnevne aktivnosti. Prestala je najprije izlaziti sa priateljicama u šetnju ili na planinarenje, nakon čega se njima prestalajavljati na telefon. Većinu vremena provede u stanu ili ode do groblja. Često je tužna i plačna. Navodi da je san loš uz povremene košmare, oslabljenog je apetita. Smršavila je ali ne zna koliko. Pacijentici se predloži liječenje antidepresivom na koje pristaje. Uvede se escitalopram uz postupnu titraciju do 10 mg/dan.

Na kontrolnu dolazi za mjesec dana, izvještava o boljoj funkcionalnosti u svakodnevici, mirnija je, manje plačna. Doza escitaloprama se korigira (15 mg/dan), uz preporuku za kontrolni pregled za 1-2 mjeseca.

Na izvanrednu kontrolu dolazi već nakon tri tjedna radi osjećaja žarenja u usnoj šupljini, iako se psihički osjeća bolje, nije plačna, počela je izlaziti iz kuće, počela pokazivati inicijativu za kontaktom s djecom i priateljicama. Zabrinuta je radi smetnji u usnoj šupljini, radi čega se uputi konzilijarno doktoru dentalne medicine, koji nije našao promjene u usnoj šupljini, ali je detaljnom anamnezom saznao da su smetnje u usnoj šupljini nastale po uvođenju antidepresiva. Dijagnosticira se Sindrom pekućih usta uz preporuku zamjene antidepresiva i primjenu sredstva za ispiranje usne šupljine.

Na psihijatrijskoj kontroli provede se zamjena antidepresiva, uvede se sertralini u dozi od 50 /dan. Na slijedećoj kontroli za 2 mjeseca bolesnica navodi da se bolje osjeća, zadovoljnija je, ima planove, ponovno čuva unučad, planinari i upisala se u bridž klub. Ponovno odlazi frizeru, kupuje odjeću sukladno svojim mogućnostima. San i apetit su regulirani. Povremeno osjeća pečenje u usnoj šupljini, koje je značajno manjeg intenziteta i učestalosti.

Na narednoj kontroli kroz dva mjeseca psihičko stanje je u stabilnoj remisiji, a pečenje usne šupljine nema.

Diskusija

Produženjem životnog vijeka, interes za pravovremenom dijagnozom i liječenjem psihijatrijskih poremećaja u osoba starije životne dobi raste. Depresija je najčešći mentalni poremećaj osoba starije životne dobi. U starijoj životnoj dobi depresija najčešće traje dulje nego kod mlađih osoba. Uz uobičajene simptome depresivnog poremećaja javljaju se simptomi umora, inapetencije i poremećaji spavanja koji mogu pratiti i fiziološki proces starenja, ali i neke tjelesne bolesti. Posljedično tome, rana depresija u starijih može biti neprepoznata, a simptomi bolesti zanemareni ili zamijenjeni s drugim stanjima i bolestima. Bolni sindromi mogu izazvati depresiju,

a depresija dodatno agravirati doživljaj боли (6). Starija životna dob osjetljivija je za razvoj depresije radi gubitka socijalne uključenosti, gubitka partnera, razvoja tjelesnih bolesti, odlaska u mirovinu. Prognoza depresije u starijih osoba je nepovoljna. Prema metaanalizama, nakon dvije godine od dijagnoze bolesti 1/3 bolesnika starije životne dobi osjeća se dobro, 1/3 je i dalje depresivna, a 1/3 umire (4, 7).

Razvoj depresije se povezuje s promjenama aktivnosti neurotransmiterskih sustava, prvenstveno serotonininskog, noradrenalinskog, a u manjoj mjeri dopaminskog i njihovih receptora. Klasična teorija o neurobiološkoj podlozi depresije uključuje smanjenu koncentraciju monoaminskih neurotransmitera te disregulaciju sinaptičkog prijenosa biogenih amina, noradrenalina i serotoninina (8, 9).

Antidepresivni lijek prvog izbora za blagu do umjerenu depresiju u starijih osoba svakako je iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotoninina. Starije osobe ih dobro podnose, uz malo očekivanih nuspojava. Inhibitori ponovne pohrane serotoninina kod starijih se dobro podnose i imaju manje kardioloških nuspojava u odnosu na ostale antidepresive, no postoji opasnost od Parkinsonizma i konfuzije, a koje naša pacijentica nije imala (8). Escitalopram je jedan od inhibitora ponovne pohrane serotoninina dobre učinkovitosti kod osoba starije životne dobi (10) radi čega je i u našem slučaju bio lijek izbora. Ono što nismo očekivali kod primjene escitaloprama je nuspojava u smislu pekućih usta, iako se u literaturi navedena nuspojava spominje (11).

Zaključak

Odabir adekvatnog antidepresiva u personaliziranom liječenju je izazov u svakodnevnom radu. Bolesnici obično reagiraju dobrim terapijskim odgovorom, no moguće su nuspojave koje ne možemo uvijek predvidjeti, a one često zahtijevaju interdisciplinarni pristup. Kod razvijenih nuspojava svakako je opravdana promjena antidepresiva sve u cilju dobrog oporavka i izbjegavanja nuspojava.

LITERATURA

1. American Psychiatric Association: Diagnostics and Statistical Manual of Mental Disorders, V edition, Washington DC: American Psychiatric Association, 2016.
2. Kaplan HI, Sadock BJ: Synopsis of Psychiatry, eleventh edition, Wolters Kluwer, 2015.
3. Jakovljević, M. Depresija iz sedam perspektiva: transdisciplinarni integrativni model, Knjiga sažetaka, 4. hrvatski kongres o prevenciji i rehabilitaciji u psihijatriji s međunarodnim sudjelovanjem, 26 – 28/02/2015.
4. Mimica N., Kušan Jukić M., Depresija u osoba starije životne dobi: specifičnosti kliničke slike i smjernice za liječenje, Medix, 2013;106: 213-8.
5. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJ i sur. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. PLoS Med 2013; 10(11).
6. Steffens DC, Blazer DG. Mood disorders.

- U: Blazer DG, Steffens DC (ur). Essentials of Geriatric Psychiatry. 2nd ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2012: 125-48.
7. Cole MG, Dendukuri N. Risk factors for depression among elderly community subjects: a systematic review and meta-analysis. Am J Psychiatry 2003; 160(6): 1147-56.
8. Uzun S, Kozumplik O, Jakovljević M, Mück-Šeler D, Pivac N. (2013). Nuspojave antidepresiva. Medix 2013; 106: 167-70.
9. Uzun S, Kozumplik O, Mimica N, Folnegović-Šmalc V. Nuspojave psihofarmaka. Zagreb: Medicinska naklada i Psihijatrijska bolnica Vrapče; 2005.
10. NIH Consensus Development Conference: Diagnosis and treatment of depression in late life. JAMA 1992; 268(8): 1018-24.
11. Levenson JL. Burning mouth syndrome as a side effect of SSRIs. J Clin Psychiatry 2003; 64(3): 336-7.

UDK 616-063.9

PRIKAZ SLUČAJA
CASE REPORT

IRACIONALNA PRIMJENA PSIHOFARMAKOTERAPIJE U PSIHOORGANSKI IZMIJENJENIH PACIJENATA STARIJE ŽIVOTNE DOBI – INTERVENCIJE HITNE MEDICINSKE POMOĆI

IRRATIONAL USE OF PSYCHOPHARMACOTHERAPY IN ELDERLY PATIENTS WITH OTHER MENTAL DISORDERS DUE TO KNOWN PHYSIOLOGICAL STATUS - EMERGENCY MEDICAL AID INTERVENTIONS

Krešimir Šantić¹, Andrijana Šantić², Dunja Degmečić^{2,3}

¹Zavod za hitnu medicinu Vukovarsko-srijemske županije, Vinkovci, Hrvatska

²Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za psihijatriju, Osijek, Hrvatska

³Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

Ključne riječi: nuspojave, psihofarmakoterapija, pacijenti starije životne dobi, psihoorganski poremećaj, komorbiditeti

Key words: side effects, psychopharmacotherapy, elderly patients, psychoorganic disorder, comorbidities

SAŽETAK:

U novije vrijeme uz pojam „zlouporabe tvari“ prvenstveno pozornost usmjeravamo prema osobama mlađe životne dobi. Kada je riječ o zlouporabi psihofarmaka, naša pozornost se ovoga puta usmjerava ka sredovječnim i starijim osobama koje spomenute lijekove pribavljaju kod nadležnih liječnika primarne zdravstvene zaštite, obično pod izlikom nesanice ili opće uznemirenosti.

Poseban izazov u «terapiranju» pacijenata predstavlja populacija starije životne dobi, ne samo zbog učestale polifarmacije, nego i biološki uvjetovanih metaboličkih ograničenja koja poslijedично dovode do depresije noradrenergičke, serotoninergičke te dopaminergičke transmisije središnjeg živčanog sustava. Pojava nuspojava i interakcije lijekova u dobi iznad 70 godina oko 7 puta je češća nego u dobi iznad 20 godina. Nuspojave psihofarmakoterapije dodatno komplikiraju brojni komorbiditeti s drugim neurološkim i somatskim oboljenjima.

Kroz ovaj rad ćemo pokušati prikazati ne tako rijedak slučaj neracionalne primjene psihofarmakoterapije od strane nekompetentnog ili nedovoljno educiranog osoblja sa

svrhom sedacije pacijenata starije životne dobi smještenih u organiziranim ustanovama. Kao posljedica navedenog, hitnu medicinsku službu na terenskim intervencijama često zatekne klinička slika akutnog neurološkog zbivanja u čijoj pozadini leži isprepletenost komorbiditeta, polifarmacije i pretjerane sedacije.

Edukacijom i boljom suradnjom njegovatelja i pomoćnog medicinskog osoblja sa službom hitne medicinske pomoći omogućilo bi se dobivanje potpunih heteroanamnestičkih podataka vezanih uz stvarno stanje pacijenta i primijenjenu farmakoterapiju, što bi omogućilo najadekvatniji terapijski odgovor na terenu, pravovaljane odluke tijekom transporta te skrb u kasnijoj hospitalnoj fazi liječenja. Ne samo da bi to bio najsvršishodniji oblik liječenja, nego bi tako racionalnije raspolagali s danas sve ograničenijim materijalnim sredstvima.

SUMMARY

In recent times, the notion of a ‘substance abuse’ primarily focuses attention on people of younger age. When it comes to the misuse of psychopharmacotherapy, our attention is directed to the middle-aged and elderly persons who get the medications from the relevant primary care physicians, usually under the clinical image of insomnia or general anxiety. A special challenge in the “treatment” of elderly patients is the excessive use different medications.

Also, biologically conditioned metabolic constraints which lead to the depression of noradrenergic, serotonergic and dopaminergic transmission of the central nervous system. The occurrence of side effects and drug interactions in the patients over the age of 70 years is about 7 times commoner than in those over 20 years.

Through this paper, we will show you how irrational use of psychopharmacotherapy or uneducated medical staff can endanger the lives of older people and how difficult it is to make a medical evaluation of an emergency medical aid in those cases. Through training and better collaboration between medical staff and caregivers of elderly patients with other health services would improve treatment that is more cost-effective and socially acceptable.

Uvod

Psihoorganski poremećaji podrazumijevaju sve poremećaje koji su u izravnoj i neizravnoj vezi uzrokovani organskim čimbenicima, a dotiču se rada središnjeg živčanog sustava (1, 2). Klinička slika psihoorganskog poremećaja se često podudara s drugim mentalnim poremećajima i njihovim simptomima. Dijele se na organske; koje podrazumijevaju demencije različitog podrijetla, delirantna stanja potaknuta alkoholom ili narkoticima te drugu skupinu koju čine duševni poremećaji uzimanjem psihoaktivnih tvari (3, 4, 5). Prema Međunarodnoj klasifikaciji psihijatrijskih

poremećaja označavaju se šiframa F00 do F09. Detekcija takvih poremećaja etiološki se oslanja na anamnezi, heteroanamnezi, kliničkoj slici te dijagnostičkim pretragama koje bi mogle potvrditi ozljede, vaskularne degeneracije ili neke druge promjene koje vode do moždane disfunkcije (1, 6). Kao i kod nekih drugih kliničkih stanja i u ovome slučaju uzroci mogu biti egzogeni i endogeni, a manifestacija bolesti ovisi o izloženosti pojedinoj tvari, odnosno sposobnosti organizma da metabolizira istu; te u korelaciji s mogućim metaboličkim poremećajima uspije dati odgovor nakon njegove primjene (7, 8). Za razliku od akutnog psihoorganskog sindroma, za koji nužno ne specificiramo dob kod zahvaćenog pojedinca, kod kroničnog moždanog sindroma je karakteristična pojavnost u populaciji starije životne dobi.

Pojam „kroničnog“ podrazumijeva nešto što je nastalo kao posljedica dugotrajnog i difuznog oštećenja pojedinih struktura središnjeg živčanog sustava. U općoj populaciji pod pojmom psihoorganskog sindroma najčešće se pozornost usmjerava na demencije. Prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti ranije se smatralo kako je karakteristična dob za razvoj dementnih procesa poslije 65. godine života, no ono što se u sve većoj mjeri klinički zamjećuje kako je granica značajno snižena (6). Prve znakove psihoorganskih promjena primjećujemo već sa 60 godina i opisujemo ih kao lakše ili srednje teške dok u dobi između 65 i 70 godina dosežu razine i teških do vrlo teških oblika demencije (9). S obzirom na to kako je demencija najteži oblik intelektualnog propadanja važno je što ranije i na što ispravniji način pristupiti bolesnicima te u skladu s njihovim shvaćanjem zadobiti terapijsko povjerenje te uz pomoć obitelji ili centra za socijalnu skrb omogućiti im pravilno zbrinjavanje i adekvatnu skrb (10). U praksi je sve češće riječ o pacijentima koji su par mjeseci do kliničkog pregleda bili funkcionalni ili visoko funkcionalni, no nakon pojave pojedinih životno prijelomnih događaja (umirovljenje, gubitak bliske voljene osobe, somatska oboljenja, socijalna izoliranost) dolazi do promjene u njihovom ponašanju. Podatak o naglom razvoju promjena usmjerava nas u smjeru demencija vaskularnog tipa, dok postupna progresija demencije upućuje na degenerativni proces (11). Promjene se očituju manifestacijom dezorganiziranog ponašanja praćenih dezorientacijom, kognitivnim ograničenjima, usporenjem misaonog toka uz konfabulacije i česte perseveracije. U mišljenju se nerijetko javljaju sumanute ideje, gubi se kontrola nad nagonima, oscilirajućeg su raspoloženja labilnog afekta uz nekontrolirana ispoljavanja uznemirenosti te ponekad agresije ako su spriječene njihove nagonske potrebe (12, 13).

U starijoj životnoj dobi najčešće se susrećemo sa simptomima psihoorganskih poremećaja na koje zbog ograničenosti neuroplastičnosti mozga terapija ne djeluje u smjeru izlječenja već ih uglavnom možemo samo terapijski kupirati kako bi se bolesnici ponašali „društveno prihvatljivo“. Pitanje socijalne osviještenosti je kada će potrebe društva nadvladati potrebe kvalitete života pojedinca.

Primarno je potrebno otkloniti moguće organske uzroke poremećaja, uskladiti somatska stanja sa psihičkim poteškoćama. Poželjno je prilikom otkrivanja lakših psihoorganskih odstupanja u terapiju uvesti metabolički aktivni oblik folne kiseline zbog njezine visoke bioraspoloživosti i protektivnog djelovanja koje bi doprinijelo usporavanju razvoja težeg oblika psihoorganskog sindroma (14). S obzirom na to kako je opća populacija sve starija očekivanja idu u smjeru toga kako će doći do sve češćeg susretanja s degenerativnim bolestima mozga i individualizacije terapijskog pristupa zbog metaboličkih ograničenja i brzine terapijskog odgovora (15, 16).

U skladu s očekivanim fiziološkim starenjem organizma obrnuto proporcionalna je aktivnost metabolizma gerijatrijske populacije (17). U smislu farmakokinetike lijeka, usporavanje rada gastrointestinalnog trakta može određivati maksimalnu koncentraciju lijeka u serumu i prolongirati pojavu terapijskog učinka nakon primjene. Također i povećani postotak vode u tijelu može utjecati na povećanje koncentracije hidrofilnih lijekova, dok povećani postotak masnog tkiva može produžiti poluvrijeme eliminacije lijeka iz organizma i moguće zadržavanje lijeka u organizmu u većim koncentracijama. Osim toga poznato je kako se većina lijekova metabolizira putem jetre i eliminira putem bubrega, a fiziološkim starenjem dolazi do smanjenja jetrene mase i jetrene cirkulacije dok se klirens kreatinina smanjuje za 8 ml/min/1,73 m² svakih 10 godina. Farmakodinamički postulati gerijatrijske populacije podrazumijevaju smanjenu sposobnost prilagodavanja središnjeg živčanog sustava na promijenjenu funkciju nastalu djelovanjem lijeka, zbog povećane osjetljivost receptora središnjeg živčanog sustava. Uslijed toga najčešće i dolazi do razvoja nuspojava poput pretjerane sedacije, depresije, agitiranosti, dezorganiziranosti. Vrlo često dolazi i do pojave posturalne hipotenzije koja je također posljedica fiziološkog slabljenja vazomotornih sposobnosti krvnih žila te smanjene osjetljivosti baroreceptorskih mehanizama (18, 19).

Starenjem organizma dolazi do postupnog usporavanja određenih fizioloških funkcija, a zapitat ćemo se je li uistinu svaka novonastala bolest stvarna bolest ili nuspojava polifarmacije u gerijatrijskoj populaciji (20).

Pojavnost psihičkih oboljenja u gerijatrijskoj populaciji iznosi 25% i u stalnom je porastu (21). Najčešće se tu radi u sklopu psihoorganskih poremećaja o pojavi depresije i demencije. Kod ove populacije je osobito važan individualizirani pristup upravo zbog polifarmacije jer uvođenjem novih lijekova u terapiju otvaramo novu mogućnost za razvoj novih interakcija i nuspojava. Pojava nuspojava i interakcije lijekova u dobi iznad 70 godina oko 7 puta je češća nego u dobi iznad 20 godina (22). Važno je voditi brigu o tome kako postići suradljivost pacijenta preko dobrog terapijskog odnosa s liječnikom. Terapeut će nerijetko zbog razvoja nuspojava i niza neugodnih iskustava kao produkt liječenja dobiti nesuradljivog pacijenta uz izostanak adekvatnog terapijskog odgovora. Među najčešće korištene lijekove

gerijatrijske populacije ubrajamo antihipertenzive, analgetike, antiaritmike, antidepresive, antipsihotike te hipoglikemike (20). Ne smijemo zaboraviti kako se uz već ranije indiciranu terapiju ne smiju samoinicijativno primjenjivati i bezreceptni lijekovi bez prethodne konzultacije s nadležnim liječnikom. Česte nuspojave koje se javljaju u starijoj životnoj dobi su urinarna inkontinencija, depresija, delirij, česti padovi, konstipacija. Kroz većinu ovih nuspojava se proteže primjena psihotropnih lijekova, u najvećoj mjeri anksiolitika, antidepresiva te antipsihotika. Osvrnuti ćemo se na najčešće nuspojave uzrokovane primjenom psihotropnih lijekova. Ono što je najčešći problem primjene antipsihotika je to što često mogu pogoršati stanje konfuzije, imati jak sedativan učinak te dovesti do akatizije. Kod antiparkinsonika zbog smanjenog klirensa kreatinina povećava se mogućnost razvoja posturalne hipotenzije. Anksiolitici zahtijevaju poseban oprez upravo jer mogu dovesti do razvoja somnolencije, umora, kognitivnih smetnji, otežavaju koncentraciju te zbog razvoja tolerancije mogu dovesti do akumuliranja lijeka, a naglim prekidom do razvoja apstinencijskih smetnji i predelirantnog stanja (23). Metoda koje se treba pridržavati kako bi se izbjegao razvoj neželjenih reakcija na primjenu lijekova je pridržavanje svima poznatih pet načela primjene psihofarmaka u starijoj životnoj dobi. Na prvom mjestu krenuti sa terapijom u najnižoj terapijskoj dozi te postupno povećavati dozu izabranog lijeka. Pokušati izbjegići lijekove koje bi mogli dovesti do jačeg sedativnog učinka, voditi brigu o mogućim interakcijama lijekova s obzirom na komorbiditete te omogućiti češće kontrolne preglede kako bi pratili djelovanje lijeka i mogući razvoj nuspojava (24).

Prikaz slučaja

Pravovaljani prikaz slučaja koji odgovara temi ovoga rada pronalazimo kod pacijentice C.S., nezaposlene osobe u dobi od 60 godina, štićenice Doma za odrasle osobe. Osoba je lišena poslovne sposobnosti, nesposobna za samostalan život. Kao pacijentica se dulji niz godina liječi po psihijatru pod dijagnozom: „bipolarni afektivni poremećaj sa simptomima psihoze“ (MKB-10 dijagnoza: F31.5), „Mentalni poremećaj uzrokovani oštećenjem i disfunkcijom mozga i bolešću tijela, nespecifičan“ (MKB-10 dijagnoza: F06.9) te pod dijagnozom: „epilepsija, nespecificirana“ (MKB-10 dijagnoza: G40.9). Višekratno je hospitalizirana u psihijatrijskim i neurološkim ustanovama. U stalnoj terapiji redovito uzima sljedeće lijekove:

- risperidon a 2 mg (1,0,1),
- diazepam a 5 mg (0,1,2),
- lamotrigin a 100 mg (1,0,1),
- levomepromazin a 100 mg (1,0,1),
- biperiden a 2 mg (1,1,1),
- zolpidem a 10 mg (0,0,1).

Bez do sada potvrđenih alergijskih reakcija na lijekove.

Tijek poziva od strane medicinskog osoblja Doma za starije prema dispečeru Hitne medicinske pomoći je bio slijedeći: Osoba je jutros pri podjeli redovite terapije zatečena bez svijesti, hropti, ali diše samostalno. Ne može ju se dozvati i ne reagira na bolni podražaj. Imala puls. Do juče je bila komunikativna i samostalno pokretna. Stolica i mokrenje do sada uredni, zadnji obrok je imala sinoć. Na teren je upućen Tim 1 HMP po crvenom kriteriju i po indeksu sumnje na akutno neurološko zbivanje. Nakon dolaska tima, izmjereni su slijedeći vitalni parametri:

- Respiracija: 8 /min,
- RR: 90/60 mmHg,
- CP: 80 /min,
- Kapilarno punjenje: 2 /sek,
- Saturacija kisika: 95%,
- Aksilarna temperatura: 36,00 °C,
- Glukoza u krvi: 9,80 mmol/L.

GKS indeks je iznosio 3, a rTS vrijednost 6.

Prema zatečenim parametrima i kliničkom iskustvu, stanje pacijentice je upućivalo na prekomjernu sedaciju, odnosno akutnu nemamjernu intoksikaciju psihofarmako-terapijom. Vrijednosti krvnog tlaka kod akutnog neurološkog zbivanja mjerile bi ili značajno više vrijednosti (u slučaju ishemijskog moždanog udara ili subduralnog hematomu) ili značajno niže vrijednosti koje više gravitiraju stanju aresta. Heteroanamnestički od strane odgovornog osoblja ne doznajemo točne vrijednosti primijenjene terapije, ali navode da pacijentica ni u kojem slučaju nije imala samostalan pristup ormaru sa lijekovima. Nepoznate kvantitativne vrijednosti lijekova opravdavane su jutarnjom promjenom smjene u navedenoj ustanovi. Poznavajući dijagnostičke kriterije intoksikacije (MKB-10: F13.0), svi su bili zadovoljeni (25).

Pacijentica je kao stabilna i suportivno zbrinuta hitno prevezena na Hitan prijem Opće županijske bolnice Vinkovci, gdje je predana pod dijagnozom: „ostalih cerebrovaskularnih stanja“. Nedugo nakon dolaska u opservaciju, pacijentica gubi puls te je reanimirana i stavljena na respirator. Upućuje se na Jedinicu intenzivnog liječenja.

Raspis

Povećanjem broja starije populacije smještene u ustanovama koje su uglavnom pod kapacitirane i pod nadzorom needuciranih osoba sve češće se javlja problem koji možemo nazvati „problemom živog i artikulirajućeg starca“, a osnovni način

rješavanja problema je utišati ga i omogućiti miran smjenski rad u preopterećenim ustanovama. Medicinski tehničari i sestre nerijetko brinu o stotinjak i više osoba tijekom jedne smjene uz pomoć pojedinih njegovatelja. Tu se sve češće susrećemo sa pozivima hitnoj medicinskoj pomoći vezanima uz kliničke slike akutnih neuroloških zbivanja, u čijoj pozadini je uznemirenost i nedistanciranost, a ponekad i hostilnost osoblja koje pokušava vlastitu pogrešku i krivu procjenu preusmjeriti na medicinske timove na terenu (26).

Očekivano je kako su terapijske mogućnosti i najboljih specijalista na terenu ograničene, ali ono što preostaje je iskustvo i sposobnost dobre kliničke procjene. Većina terapijskog pristupa svodi se na suportivni pristup gdje se pacijenta nastoji „isprati“ intravenskim otopinama prateći vitalne parametre ili pokušati održati što manju moguću apsorpciju lijeka. U slučaju dobre suradnje sa pomoćnim osobljem i heteroanamnestičkog dobivanja podataka o eventualnoj pretjeranoj primjeni benzodiazepina uvodi se kao antidot Flumazenil koji se kod sličnih komatoznih stanja može uporabiti u diferencijalno dijagnostičke svrhe (27). Iako je naš zdravstveni sustav još uvijek socijalno osviješten, to nikome ne daje za pravo da ga zloupорabljuje, posebno kada je riječ o ispravljanju pogrešaka nedovoljno educiranih pojedinaca. Rješenje ovoga problema bio bi u boljem integrativnom pristupu pacijentu počevši od nadležnog liječnika obiteljske medicine koji bi takve ustanove redovito trebao posjećivati, nadležnog Centra za socijalnu skrb koji bi trebao provjeravati uvjete i kvalitetu rada, patronažnih sestara i tehničara koji bi trebali u sklopu ustanove organizirati bolju edukciju njegovatelja tek potom nadležnih Zavoda za hitnu medicinsku pomoć koji bi trebali rješavati stanja ako su ona uistinu životno ugrožavajuća i urgentna u smislu ograničenih sposobnosti i kliničkih znanja od strane ranije navedenih struktura.

Zaključak

Ovim radom smo željeli usmjeriti pozornost na važnost integrativnog pristupa pacijentu tijekom medicinskog rada na terenu. Boljom edukacijom njegovatelja i medicinskog osoblja uz nadzor nadležnog liječnika te redovne ambulantne preglede pacijenta starije životne dobi umanjila bi se mogućnost razvoja nuspojava lijekova i pretjerane sedacije pacijenata koji su smješteni kroz ustanove i organizirana stanovanja. Etički i moralno prihvatljivim pristupom umanjio bi se neopravdan pritisak na timove hitne medicinske pomoći te tako riješio vrlo značajan medicinski i farmakoekonomski problem.

LITERATURA

1. First MB, Reed GM, Hyman SE i sur. The development of the ICD-11 Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines for Mental and Behavioural Disorders. *World Psychiatry* 2015;14:82-90.
2. Thomas C, Driessen M, Arolt V. Diagnostik und Behandlung akuter psychoorganischer Syndrome; *Nervenarzt* 2010;81:613-30.
3. Trzepacz PT. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000;5:132-48.
4. Wetterling T, Kanitz RD, Besters B i sur. A new rating scale for the assessment of the alcohol-withdrawal syndrome (AWS scale). *Alcohol* 1997;32:753-60.
5. McKeon A, Frye MA, Delanty N. The alcohol withdrawal syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:854-62.
6. Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja (MKB-10) - Klinički opisi i dijagnostičke smjernice, Deseta revizija. Zagreb: Medicinska naklada, 1999.
7. Stein DJ. An integrative approach to psychiatric diagnosis and research. *World Psychiatry* 2014;13: 51-3.
8. Creed F, Gureje O. Emerging themes in the revision of the classification of somatoform disorders. *Int Rev Psychiatry* 2012;24:556-67.
9. Zwijnen SA, et al. Coming to grips with challenging behavior: a cluster randomized controlled trial on the effects of a multidisciplinary care program for challenging behavior in dementia. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15:531.e1–531.e10.
10. Söllner W, Wunner C, Wentzlaff E, et al. Psychosomatik im Alter. *Z Gerontol Geriatr* 2017;50(8):713.
11. Young A. Ageing and physiological functions. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1997;352:1837-43.
12. Teper E, O'Brien JT. Vascular factors and depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:993-1000.
13. Thomas AJ, Kalaria RN, O'Brien JT. Depression and vascular disease: what is the relationship? *J Affect Disord* 2004;79:81-95.
14. Cursi F. Folate deficiency and psycho-organic syndrome in elderly subjects: review of the literature. *Italian Journal of Medicine* 2018;12(2):116-125.
15. Eggermont LHP, de Vries K, Scherder EJA. Psychotropic medication use and cognition in institutionalized older adults with mild to moderate dementia. *International psychogeriatrics / IPA* 2009;21:286-94.
16. Finkers F, Maring JG, Boersma F et al. A study of medication reviews to identify drug-related problems of polypharmacy patients in the Dutch nursing home setting. *J Clin Pharm Ther* 2007;32:469-76.
17. Fialová D, Onder G. Medication errors in elderly people: contributing factors and future perspectives. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67(6):641-5.
18. Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57(1):6-14.
19. Kozarić-Kovačić D, Kocijan-Hercigonja D, Bajs M. Psihofarmakoterapija u starjoj životnoj dobi. *Medicus* 2002;11:249-58.
20. Macolić Šarinić V. Primjena lijekova u starjoj dobi. *Medicus* 2002;11(1):93-9. [Online]. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/19954>. [Citirano: 01.09.2019.]
21. Kok RM, Reynolds CF. Management of depression in older adults: A review. *JAMA* 2017;317:2114-22.
22. Mimica N, Kušan Jukić M. Depresija u osoba starije životne dobi: specifičnosti kliničke slike i smjernice za liječenje. *Medix* 2013;106:182-7.
23. Vestalre Gurwitz JH. Geriatric pharmacology. U: Carruthers SG, Hoffman BB, Melmon KL (ur.) *Melmon and Morrel's Clinical Pharmacology*, Nierenberg 2000;1115-76.

24. Grošić V. Antidepresivi i antipsihotici u staroj životnoj dobi. Medicus 2017;26(2):239-34.
25. Američka psihijatrijska udruga - Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, Četvrto izdanje, Međunarodna verzija, Jastrebarsko: Naklada Slap, 1996.
26. Mulders, AJMJ, Zuidema SU, Leeuwis R, Bor H, Verhey FRJ, Koopmans RTCM. Prevalence and correlates of psychotropic drug use in Dutch nursing home patients with young-onset dementia. Int J Geriatr Psychiatry 2019;34:1185-93.
27. Degmečić D. Hitna stanja u psihijatriji. Medicus 2017;26(2):199-204.

UDK 615.06

PRIKAZ SLUČAJA
CASE REPORT

PSIHIJATRIJSKE NUSPOJAVE TAKROLIMUSA NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE – PRIKAZ SLUČAJA

PSYCHIATRIC SIDE EFFECTS OF TACROLIMUS AFTER LIVER TRANSPLANTATION - CASE REPORT

Miloš Lalovac¹, Tajana Filipec Kanižaj^{1,2}, Delfa Radić Krišto^{1,2},
Nikola Sobočan^{1,2}, Dubravka Kalinić^{2,3}

¹*Klinička bolnica Merkur, Zagreb, Hrvatska*

²*Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska*

³*Klinika za psihijatriju Vrapče, Referentni centar Ministarstva zdravstva za
Alzheimerovu bolest i psihijatriju starije životne dobi, Zagreb, Hrvatska*

Ključne riječi: jetra, nuspojave, takrolimus, transplantacija, psihijatrijski simptomi

Key words: *liver, side effects, tacrolimus, transplantation, psychiatric symptoms*

SAŽETAK

Transplantacija jetre je terapijska opcija liječenja kod akutnog zatajenja jetre, terminalnog stadija kronične jetrene bolesti te kod primarne maligne bolesti jetre. Najčešće indikacije za transplantacijom jetre su: alkoholna bolest, virusni hepatitisi (hepatitis B i C), autoimune bolesti (autoimuni hepatitis, primarni bilijarni kolangitis, primarni sklerozirajući kolangitis), metaboličke bolesti (Wilsonova bolest, hemokromatoza), nealkoholna masna bolest jetre te primarne neoplazme jetre kao što su hepatocelularni i kolangiocelularni karcinom i dr. Kako u svijetu, tako i u Republici Hrvatskoj dolazi do promjene indikacije broj jedan za transplantaciju jetre.

U Kliničkoj bolnici Merkur tijekom 2018. godine svaka treća izvršena transplantacija jetre bila je zbog hepatocelularnog karcinoma. 5-godišnje preživljivanje bolesnika s transplantacijom jetre zbog hepatocelularnog karcinoma u KB Merkur je preko 76%. U ovom radu prezentirat ćemo bolesnika kojem je učinjena transplantacija jetre zbog hepatocelularnog karcinoma u dekompenziranoj cirozi jetre etiološke geneze. Okosnicu imunosupresivnog liječenja nakon transplantacije jetre podrazumijeva trojna terapija (kortikosteroidi, kalcineurinski inhibitori temikofenolat-mofetil). Nakon uspješno učinjene transplantacije jetre, u Jedinici intenzivnog liječenja, primjenjena je imunosupresivna terapija. Treći dan liječenja bolesnik postaje nemiran. Razina takrolimusa u serumu

iznosi $8 \mu\text{g/L}$ uz početno elevirani hepatogram (aspartat aminotransferaza 699 U/L , alanin aminotransferaza 992 U/l , gama glutamilitransferaza 148 U/L , alkalna fosfataza 186 U/L). Tijekom daljnog lječenja bolesnik postaje smeten, dezorientiran. Peti dana postaje razdražljiv s vidnim i čujnim halucinacijama, kompromitirane vremenske orijentacije, psihomotorno otkočen, u blažoj intrapsihotičnoj tenziji, prisutan blok misli. Zbog sumnje na nuspojavu takrolimusa doza se snižava uz održavanje niskih koncentracija u serumu ($0,9 - 5 \mu\text{g/L}$). Nakon snižavanja doze imunosupresije utvrđen je elevirani hepatogram. Deseti dana nakon transplantacije učini se biopsija jetrenog parenhima. Patohistološki nalaz odgovara srednje teškom akutnom staničnom odbacivanju presatka (RAI $2+2+1=5/9$).

Zbog jasnih psihiatrijskih nuspojava takrolimus se zamjeni ciklosporinom uz zadovoljavajuću koncentraciju lijeka u serumu ($80 \mu\text{L}$) s urednim hepatogramom i postepenim poboljšanjem psihiatrijskog stanja bolesnika. U dalnjim kontrolama bolesnik je urednog psihičkog stanja uz urednu funkciju presatka. Iako rijetke, svakako treba razmišljati i o psihiatrijskim nuspojavama kalcineurinskih inhibitora, s tim da je u ovakvim delikatnim situacijama stanje otežavajuće, jer se radi o izrazito maloj skupini lijekova bez kojih nema preživljjenja niti primatelja.

SUMMARY

Liver transplantation is a therapeutic treatment option for acute liver failure, end-stage liver disease and primary liver malignant disease. The most common indications for liver transplantation are: alcoholic disease, viral hepatitis (hepatitis B and C), autoimmune diseases, metabolic diseases, non-alcoholic fatty liver disease and primary liver neoplasms. Both in the world and in the Republic of Croatia, the number one indication for liver transplantation is changing. At University Hospital Merkur in 2018, every third liver transplant performed was due to hepatocellular carcinoma. The 5-year survival of patients with liver transplantation for hepatocellular carcinoma in UH Merkur is over 76%. In this paper, we will present a patient who has undergone liver transplantation for hepatocellular carcinoma in decompensated liver cirrhosis. The backbone of immunosuppressive treatment after liver transplantation is triple therapy (corticosteroids, calcineurin inhibitors, and mycophenolate mofetil). After successful liver transplantation, immunosuppressive therapy was administered in the Intensive Care Unit. On the third day of treatment, the patient becomes restless. Serum levels of tacrolimus are $8 \mu\text{g} / \text{L}$ with initially elevated hepatogram. During further treatment, the patient becomes disturbed, disoriented. On the fifth day he becomes irritable with visual and auditory hallucinations, compromised temporal orientations, psychomotorly numb, in mild intrapsychotic tension, a block of thoughts is present. Due to suspected side effects of tacrolimus, the dose is reduced while maintaining low

serum concentrations (0.9 - 5 µg / L). After reducing the dose of immunosuppression, an elevated hepatogram is determined. Ten days after transplantation, a liver biopsy was performed. The pathohistological finding corresponds to a moderate acute cell graft rejection (RAI 2 + 2 + 1 = 5/9).

Because of clear psychiatric side effects, tacrolimus is replaced by cyclosporine with well regulated serum concentration (80 µg / L). In further controls, the patient is of a normal mental state with a good graft function. Although rare, the psychiatric side effects of tacrolimus should certainly be considered, but in such delicate state the situation is aggravating, as it is a very small group of drugs without which there is no survival, no graft or recipient.

Uvod

Transplantacija jetre je terapijska opcija liječenja kod akutnog zatajenja jetre, terminalnog stadija kronične jetrene bolesti te kod primarne maligne bolesti jetre (1). Tim zahvatom ne samo da se produljuje život već se bitno poboljšava kvaliteta života. Najčešće indikacije za transplantacijom jetre su: alkoholna bolest, virusni hepatitisi (hepatitis B i C), autoimune bolesti (autoimuni hepatitis, primarni bilijarni kolangitis, primarni sklerozirajući kolangitis), metaboličke bolesti (Wilsonova bolest, hemokromatoza), nealkoholna masna bolest jetre te primarne neoplazme jetre kao što su hepatocelularni i kolangiocelularni karcinom i drugo (2). Kako u svijetu tako i u Republici Hrvatskoj dolazi do promjene indikacije broj jedan za transplantaciju jetre (3). U Kliničkoj bolnici Merkur tijekom 2018. godine svako treća izvršena transplantacija jetre bila je zbog hepatocelularnog karcinoma. 5-godišnje preživljenje bolesnika s transplantacijom jetre zbog hepatocelularnog karcinoma u KB Merkur je preko 76%.

Cilj

U ovom radu prezentirat ćemo bolesnika kojem je učinjena transplantacija jetre zbog hepatocelularnog karcinoma u dekompenziranoj cirozi jetre etične geneze. Okosnicu imunosupresivnog liječenja nakon transplantacije jetre podrazumijeva trojna terapija (kortikosteroidi, mikofenolat-mofetil i kalcineurinski inhibitori) (4).

Rezultati i rasprava

Muškarac u dobi od 62 godina zaprimljen je u Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju zbog odluke o dalnjem liječenju. Radi se o bolesniku kojem je otkriven hepatocelularni karcinom u dekompenziranoj cirozi jetre etične geneze. Učinjenom predtransplantacijskom obradom nije se našlo kontraindikacija za transplantacijskim liječenjem.

U sklopu predtransplantacijske obrade obavezan je i pregled psihijatra, a tako je tražen i u ovom slučaju. Bolesnik je naveo kako nikad nije bio psihijatrijski liječen niti je ikada pio psihofarmake. Nitko u obitelji nije imao psihičkih smetnji.

Svoj stav prema konzumaciji alkohola opisuje prigodno, a zadnjih 6 mjeseci negira konzumaciju bilo kakvih alkoholnih pića. U psihičkom je statusu priseban, orijentiran. Razgovor se uspostavlja i održavao bez poteškoća.

Održanog je osnovnog raspoloženja, psihomotorno je miran. Urednog je sna. Negira obmane osjetila niti se doima pod uplivom psihopatološkog proživljavanja. Jasno se verbalno distancira od suicidalnih misli i nakana. Intelektualno anamnestički sukladan dobi i naobrazbi. Nakon uspješno učinjene transplantacije jetre, u Jedinici intenzivnog liječenja, primjenjena je imunosupresivna terapija. Prvih nekoliko dana, nakon transplantacijskog liječenja, kortikosteroidna terapija primjenjuje se u visokim dozama (5). Doza od 3-5 mg/kg je doza u liječenju akutne reakcije jetrenog presatka protiv primatelja. Nakon prvog tjedna liječenja doza se smanjuje do doze održavanja. Kod pojedinih bolesti, kao što je npr. autoimuni hepatitis, primjena kortikosteroida je dugotrajna, a ponekad i doživotna (svakako je cilj primjeniti što nižu dozu s povoljnim odgovorom) (6). Kortikosteroidi utječu na transkripciju gena te inhibiraju stvaranje citokina i migraciju leukocita te se zbog svog navedenog djelovanja primjenjuju u profilaksi reakcije odbacivanja transplantata (7).

Mikofenolat-mofetil je derivat mikofenolične kiseline. Njegovo imunosupresivno djelovanje se očituje preko inhibicije sinteze purina. Inhibicijom sinteze purina sprječava se replikaciju limfocita T i B te blokira proliferaciju posredovanu interleukinom 2 (8). Uskupinu kalcineruinskih inhibitora spadaju dva imunosupresiva: ciklosporin i takrolimus. To su ujedno i dva najvažnija imunosupresiva koja se koriste u gotovo svih transplantiranih bolesnika doživotno, s rijetkim izuzecima bez njih (9). Ciklosporin se sastoji od 11 aminokiselina. On inhibira kalcineurin, fosfatazu ovisnu o kalciju. Aktivnim transportom ciklosporin ulazi u stanicu te se u citoplazmi veže za protein ciklofilin. Taj kompleks ubrzo ulazi u jezgru gdje sprječava transkripciju m-RNK koja kontrolira sintezu interleukina 2. Sprječavajući stvaranje interleukina 2 inhibira aktivaciju limfocita T (10).

Takrolimus je također kalcineurinski inhibitor. On je makrociklički laktonlaktanski antibiotik. Snizuje broj pomagačkih CD4+ limfocita.

Sprječava gensku replikaciju za sintezu interleukina 2 te tako inhibira aktivaciju T-limfocita. Takrolimus se primjenjuje u dozi od 0,15 mg/kg per os ili 0,05 mg/kg i.v. dva puta dnevno.

Serumske koncentracije od prvog do trećeg mjeseca su 8-10 ng/ml, zatim od 4-6 mjeseca 5-7 ng/ml, a nakon 6 mjeseca su u serumskim koncentracijama oko 5 ng/ml (11). Recentne studije ukazuju na uspješnu primjenu takrolimusa te je u komparaciji s drugim imunosupresivima produžio preživljjenje i primatelja i jetrenog presatka. Također, kod primjene takrolimusa zabilježene su značajno manje vjerojatnosti akutnog i kroničnog odbacivanja jetrenog presatka (12). Takrolimus je dobar i jak imunosupresiv, prosječno i do 100 puta potentniji od ciklosporina.

U ovom slučaju uz navedena dva lijeka (kortikosteroid i mikofenolat-mofetil) u sklopu imunosupresivne terapije primjenjen je takrolimus.

Treći dan liječenja bolesnik postaje nemiran. Razina takrolimusa u serumu iznosi 8 ng/ml uz početno elevirani hepatogram (aspartat aminotransferaza 699 U/L, alanin aminotransferaza 992 U/L, gama glutamiltransferaza 148 U/L, alkalna fosfataza 186 U/L). Tijekom dalnjeg liječenja bolesnik postaje smeten, dezorientiran. Peti dana postaje razdražljiv s vidnim i čujnim halucinacijama. Kompromitirane vremenske orientacije, psihomotorno otkočen u blažoj intrapsihotičnoj tenziji. Prisutan blok misli, na trenutke i dalje nepovezanog sadržaja. Negira obmane osjetila, ali se iste ne mogu ni isključiti. Jasno se verbalno distancira od suicidnih misli i nakana. Nije heteroagresivan. Kognitivne funkcije kompromitirane aktualnim psihičkim stanjem.

Zbog sumnje na nuspojavu takrolimusa doza se snižava uz održavanje niskih koncentracija u serumu (0,9 - 5 ug/L). Nakon snižavanja doze imunosupresije utvrdi se daljnja progresija porasta jetrenih enzima. Deseti dana nakon transplantacije učini se biopsija jetrenog parenhima. Patohistološki nalaz odgovara srednje teškom akutnom staničnom odbacivanju presatka (RAI 2+2+1=5/9). Primjene se bolusi kortikosteroida. U fazi akutne reakcije odbacivanja metilprednizolon se daje i. v. u dozi od 500 - 1500 mg. Na primjenjenu terapiju dolazi do uspostave uredne funkcije jetrenog presatka.

U konziliarnom pregledu zatraži se mišljenje neurologa te se učini i višeslojna kompjutorizirana tomografija mozga kojom se isključi aktualno krvarenje ili tumor mozga. Prema dostupnoj medicinskoj literaturi rane promjene mentalnog statusa u ranom postoperativnom periodu dovode do produljenja hospitalizacije, a nekada i do povećanog mortaliteta transplantiranih bolesnika. Navedeni psihiatrijski poremećaji učestaliji su u bolesnika kod kojih je indikacija za transplantacijom jetre bila etiolična etiologija jetrene bolesti. Daljnji poremećaji koji dovede do pogoršanja psihičkog stanja su svakako elektrolitski ili metabolički poremećaji i hepatalna encefalopatija. Hepatalna encefalopatija česta je manifestacija dekompenzirane jetrene bolesti te zbog neadekvatnog metabolizma amonijaka i ostalih neurotoksina može pogoršati psihiatrijsko-neurološki status bolesnika (13). Isključenjem navedenih metaboličkih stanja ostaje kao jatrogena noksa nuspojava imunosupresiva - takrolimusa. Najčešće nuspojave imunosupresivne terapije su infekcije, povišeni krvni tlak, povišene vrijednosti šećera u plazmi, dislipidemija, bubrežne i metaboličke bolesti, de novo maligne bolesti. Međutim, treba napomenuti kako imunosupresivni lijekovi također mogu uzrokovati i promjene mentalnog statusa (14). Iako i kortikosteroidi imaju svoje značajne psihiatrijsko-neurološke nuspojave (konfuzija, poremećaj raspoloženja, manična stanja ili psihoza) primjena istih je ograničena na 2 - 3 mjeseca nakon transplantacije uz značajnu redukciju doze do izostanka iz terapije. Iako jako dobar

i kvalitetan imunosupresiv, takrolimus je u ovom slučaju zamijenjen ciklosporinom. Kroz slijedećih nekoliko dana izregulirane su minimalne doze ciklosporina s kojima je uredan nalaz hepatograma uz urednu funkciju jetrenog presatka. Serumske koncentracije ciklosporina na početku bile su od 80 - 120 pg/ml.

Zaključak

Kod psihiatrijskih nuspojava na kalcineurinske inhibitore nužno je smanjiti dozu u serumu na minimalnu, jer i malo povišenje koncentracije kalcineurinskih inhibitora u serumu može dovesti do akutizacije navedenih nuspojava (15). Svakako nužno je i s druge strane pratiti funkciju jetrenog presatka te održavati uredan hepatogram uz navedenu minimalnu koncentraciju lijeka u serumu.

Prilikom promjene kalcineurinskog inhibitora dolazi do sporog, ali uspješnog oporavka psihičkog stanja bolesnika. U redovnim intervalima praćenja, a nakon 3-4 mjeseca dolazi do normalizacije psihičkog stanja bolesnika uz uredan hepatogram i urednu funkciju jetrenog presatka. Iako rijetke, svakako treba razmišljati i o psihiatrijskim nuspojavama kalcineurinskih inhibitora, s tim da je u ovakvim delikatnim situacijama stanje otežavajuće, jer se radi o izrazito maloj skupini lijekova bez kojih nema preživljenja niti primatelja niti jetrenog presatka.

LITERATURA

- Martin P, DiMartini A, Feng S i sur. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology* 2014;59:1144-65.
- Burra P, Germani G. Liver transplantation: indications and outcomes. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2011;64:124-5.
- Yang JD, Larsson JJ, Watt KD i sur. Hepatocellular Carcinoma is the most common indication for liver transplantation and placement on the waitlist in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:767-75.
- Perry I, Neuberger J. Imunosuppression: towards a logical approach in liver transplantation. *Clin Exp Immunol* 2005;139:2-10.
- Fairfield C, Penninga L, Powell J i sur. Glucocorticosteroid-free versus glucocorticosteroid-containing immunosuppression for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD007606.
- Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O i sur. Acute severe Autoimmune Hepatitis: Corticosteroids or Liver Transplantation?. *Liver Trans* 2019; 25:1455-6.
- Vacca A, Felli MP, Farina AR i sur. Glucocorticoid receptor-mediated suppression of the interleukin 2 gene expression through impairment of the cooperativity between nuclear factor of activated T cells and AP-1 enhancer elements. *J Exp Med* 1992;175:637-46.
- Schmeding M, Kiessling A, Neuhaus R i sur. Mychophenolate mofetil monotherapy in liver transplantation: 5-year follow-up of a prospective randomized trial. *Transplantation* 2011;92:923-9.
- Haddad EM, McAlister VC, Renouf E i sur. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD005161.

- 10.Borel JF, Feurer C, Gubler HU i sur. Biological effects of cyclosporin A:a new antilymphocytic agent. *Agents Actions* 1976;6:468-75.
- 11.Starzl TE, Todo S, Fung J i sur. FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation. *Lancet* 1989;2:1000-4.
- 12.Rodríguez-Peralvarez M, Germani G, Papastergiou V i sur. Early tacrolimus exposure after liver transplantation: relationship with moderate/severe acute rejection and long term outcome. *J Hepatol* 2013;58:262-70.
- 13.Helen S. Altered Mental Status After Liver Transplant. *Clinical Liver Disease* 2017;10:36-41.
- 14.Dyrud J Jr. Posttransplantation delirium: a review. *Curr Opin Organ Transplant* 2004;9:428-31.
- 15.Corruble E, Buhl C, Esposito D i sur. Psychosis associated with elevated trough tacrolimus blood concentrations after combined kidney-pancreas transplant. *Inter Jour of Neuropsy* 2006;9:493-4.

Organizacijski i Znanstveni odbor zahvaljuju svim tvrtkama i institucijama
koje su pridonijele uspješnom održavanju

5. hrvatskog kongresa o nuspojavama psihofarmaka

s međunarodnim sudjelovanjem

Vinkovci, Hrvatska, 16. – 19. listopada 2019.

*Organizing and Scientific Committee would like to express their gratitude
to all firms and institutions who helped make the*

5th Croatian Congress on Side Effects of Psychopharmacs

with international participation

Vinkovci, Croatia, 16 – 19 October, 2019

possible.

SPONZORI, IZLAGAČI, DONATORI / SPONSORS, EXHIBITORS, DONORS

ALKALOID d.o.o.

BELUPO d.o.o.

FRESENIUS KABI d.o.o.

HOTEL SLAVONIJA, OSIJEK

KEMOLAB d.o.o.

KRKA-FARMA d.o.o.

MEDICINSKA NAKLADA d.o.o.

MEDICLINE d.o.o.

PLIVA HRVATSKA d.o.o.

STADA d.o.o.

MEDIJSKI POKROVITELJ / MEDIA SPONSOR

MEDIX – specijalizirani medicinski dvomjesečnik

INDEX AUTORA / AUTHOR'S INDEX**A**

Aljinović Jure 177

B

Baćun Tatjana 75

Bazina Martinović Antonela 56, 63, 123, 177

Bektić Hodžić Jasminka 64, 77, 83, 115

Betlehem Ruben 43, 184

Blagojević-Damašek Nada 62, 74

Bosanac Daša 43, 184

Bošnjak Iva 57

Božina Nada 26, 94

Braš Marijana 19

Č

Čapek Marko 31

Čavajda Zoran 78

Červenjak Tamara 73

Ć

Ćavar Zrinka 60

Ćelić Sara 31

D

Dadić-Hero Elizabeta 43, 58, 184, 195

Degmečić Dunja 62, 74, 75, 79, 201

Drmić Stipe 71, 157

Đ

Đorđević Veljko 20

E

Epih Nikola 59

Erdeljić Turk Viktorija 50, 131

Esapović-Greš Neda 61

F

Filipec Kanižaj Tajana 45, 63, 70,
177, 190, 210

G

Ganoci Lana 26, 94

Glavina Trpimir 21

Gracin Boris 60

Greš Alen 61

Grujčić Ivana 62, 74

H

Herceg Dora 39, 151

Herceg Miroslav 39, 151

Hero Lucija 58, 195

J

Jambrošić Sakoman Andrea 39, 151

Jurišić Maja 78

K

Kalinić Dubravka 37, 45, 56, 63, 67,

70, 123, 143, 166, 177, 190, 210

Klemenčić Adela 64, 83

Koić Elvira 59

Koić Oliver 62, 74

Konjevod Marcela 35

Kovač Marina 59

Kozumplik Oliver 33, 37, 45, 63,
66, 67, 81, 82, 84, 143, 166, 177, 190

Križaj Grden Aida 69, 172

Kušan Jukić Marija 52

L

Lalovac Miloš 45, 63, 70, 177, 190, 210

Lecher-Švarc Vesna 53

Likić Robert 50

Lovrić Mila 26, 94

Lucijanić Dijana 71, 157

M

- Makar-Aušperger Ksenija 50
Margan Koletić Željana 48
Merćep Iveta 50
Mičetić Balog Gordana 184
Mimica Matanović Suzana 41
Mimica Ninoslav 33, 37, 45, 52,
63, 66, 67, 69, 73, 81, 82, 84,
143, 166, 172, 177, 190
Mužinić Marinić Lana 71, 157

N

- Nedic Erjavec Gordana 35
Nikolac Perković Matea 35
Novotni Antoni 22, 107
Novotni Gabriela 22, 107

O

- Orban Mirjana 60

P

- Papić Ana 73
Pavličević Tomas Ivana 62, 74
Peharda Tomislav 83
Pejakić Marija 58, 195
Perić Miroslav 59
Perušić Darko 64, 83
Petek Erić Anamarija 78
Pezerović Davorin 75
Pivac Nela 35
Pojatić Đorđe 75
Požgain Ivan 23, 33, 37, 45, 66,
67, 81, 82, 143, 166, 177, 190
Puljić Krešimir 39, 151

R

- Radačić-Aumiler Matea 50
Radanović-Grgurić Ljiljana 78
Radić Krišto Delfa 70, 210
Radovančević Ljubomir 53, 61

- Repovečki Senka 64, 77, 115
Rigler Kunović Rajka 45, 190
Romac Danica 60
Ružić Klementina 43, 58, 184, 195

S

- Sabljić Vladimir 24
Sclan Steven G. 25, 86
Sisek Šprem Mirna 190
Sobočan Nikola 70, 210
Starčević Katarina 56, 123
Sušac Jelena 39, 151

Š

- Šagud Marina 26, 94
Šantić Andrijana 78, 79, 201
Šantić Krešimir 79, 201
Švarc Ruth 53
Švob Štrac Dubravka 35

T

- Todorić Laidlaw Ivana 39, 151
Tudor Lucija 35

U

- Uzun Suzana 33, 37, 45, 57, 63, 66,
67, 81, 82, 84, 143, 166, 177, 190

V

- Višić Vitomir 29
Vitezić Dinko 28
Vlatković Suzana 83
Vučevac Vlasta 29

Ž

- Žakić Milas Danijela 84
Žarković Palijan Tija 43, 184, 195

