

PSIHIJARIJA

VI. hrvatski kongres o nuspojavama psihofarmaka

Šesti hrvatski kongres o nuspojavama psihofarmaka održan je uživo u Svetom Martinu na Muri od 6. do 9. listopada 2021. godine. Skup su organizirali Hrvatski liječnički zbor i Hrvatsko društvo za Alzheimerovu bolest i psihijatriju starije životne dobi, uz pokroviteljstvo Ministarstva zdravstva i Ministarstva znanosti i obrazovanja, a podržavatelji su bili Klinika za psihijatriju Vrapče, Referentni centar Ministarstva zdravstva za Alzheimerovu bolest i psihijatriju starije životne dobi i Hrvatska Alzheimer alijansa.

Kongres je bio poseban po tome što je nakon skoro dvije godine zatvaranja bio jedan od prvih skupova održan uživo, sukladno važećim epidemiološkim mjerama. Osim znanstvenog i stručnog programa, obilovao je socijalnim događanjima (glazbeni program: Milana Stilinović-Sabljić, dr. med., sopran, uz klavirsku pratnju maestre Nade Matošević-Orešković, promocija knjige „Svitanja“ prof. dr. sc. Veljka Đorđevića; prikazivanje igranog filma „Nuspojave“ u režiji Stevena Soderberga; izlet po Međimurju). U sklopu kongresa je održana i Godišnja skupština Hrvatskog društva za Alzheimerovu bolest i psihijatriju starije životne dobi HLZ-a.

Tijekom kongresa obrađene su brojne teme: Nuspojave antipsihotika, Nuspojave antidepresiva, Nuspojave anksiolitika, Nuspojave stabilizatora raspoloženja, Nuspojave antidementiva, Nuspojave ostalih psihofarmaka, Interakcije psihofarmaka, Prikazi slučaja nuspojava psihofarmaka iz kliničke prakse, Menadžment nuspojave, Nuspojave psihofarmaka i suradljivost, Nuspojave psihofarmaka i kvaliteta života, Prijavljivanje nuspojave psihofarmaka te ostale teme. Predsjednica kongresa je bila prof. dr. sc. Suzana Uzun, a predsjednik Znanstvenog odbora prof. dr. sc. Ninoslav Mimica. Stručno-znanstveni program obuhvatio je 22 predavanja, od toga 11 pozvanih predavanja (devet predavanja održano je uživo i

šesti hrvatski kongres o nuspojavama lijekova okupio je ugledne domaće i inozemne eksperte iz psihijatrije, kliničke farmakologije, psihologije, doktore specijaliste, specijalizante i neuroznanstvenike. Održan je uživo, a prikazane su najnovije spoznaje o nuspojavama psihofarmaka. Stručno-znanstveni program obuhvatio je 22 predavanja, od toga 11 pozvanih, nije bilo paralelnih sekcija te je održano jedno sponzorirano online predavanje. Bila su izložena i 33 postera



Predsjednik Znanstvenog odbora prof. dr. sc. Ninoslav Mimica uvodno se obratio svim prisutnima, zahvalio sponzorima i otvorio kongres



Najnoviju knjigu „Svitanja“ prof. dr. sc. Veljka Đorđevića promovirali su prof. dr. sc. Marijana Braš i prof. dr. sc. Ninoslav Mimica

dva online), nije bilo paralelnih sekcija te je održano sponzorirano online predavanje (Claude Wischik, Helen Shiells, Bjoern Schelter: Inhibitor agregacije tau proteina hidrometilatonin kao buduća potencijalna oralna terapija za Alzheimerovu bolest bez ARIA sindroma, *TauRx Pharmaceuticals*, Velika Britanija). Bila su izložena i 33 postera, od kojih su nagrađeni oni Ene Gutić, Andrijane Šantić i Senke Repovečki.

Kongres je okupio stručnjake iz Hrvatske i inozemstva, a svi su sažeci otisnuti u časopisu „*Pharmaca 2021*“, 51 Suppl 1 (1-128). Svi domaći i inozemni pozvani predavači eksperti su u svom području: Nenad Bogdanović (Stockholm, Švedska); Marijana Braš (Zagreb); Dunja Degmečić (Osijek); Veljko Đorđević (Zagreb); Viktorija Erdeljić Turk (Zagreb); Trpimir Glavina (Split); Suzana Mimica (Osijek); Nela Pivac (Zagreb); Vladimir Sabljic (Rijeka); Marina Šagud (Zagreb); Slađana Štrkalj-Ivezić (Zagreb); Claude Wischik (Aberdeen, Velika Britanija). Održavanje Kongresa omogućili su sponzori Alkaloid d.o.o.; Belupo d.o.o.; Hotel Terme, Sveti Martin na Muri; Kemolab d.o.o.; Lundbeck d.o.o.; Medicinska

naklada d.o.o.; Pliva Hrvatska d.o.o.; TauRx Pharmaceuticals. Medijski pokrovitelj bio je „Medix“, a kongresna agencija koje je sve vodila Vivid Original d.o.o.

Liječenje bihevioralnih i psiholoških simptoma u demenciji

Prof. dr. sc. Nenad Bogdanović osvrnuo se na liječenje bihevioralnih i psiholoških simptoma u demenciji (BPSD). To su različiti simptomi i promjene ponašanja kao što su agresija, vrištanje, nesvršishodno hodanje, poremećen cirkadijani ritam te psihički simptomi - halucinacije, zablude, euforije, nesanice, apatije, anksioznost ili depresije. Istaknuo je da se prvo treba istražiti temeljni uzrok BPSD-a te ukloniti sve temeljne uzroke simptoma, poput boli ili nuspojava lijekova.

Prvi terapijski pristup liječenju BPSD-a su nefarmakološke mjere koje, ako ne uspiju, treba zamijeniti specifičnim farmakološkim liječenjem: rana intervencija s inhibitorima acetilkolinesteraze (AChEI) u Alzheimerovoj demenciji i demenciji Lewyjevih tjelesaca može smanjiti rizik od BPSD-a; upotreba selektivnih



Prof. dr. sc. Marina Šagud govorila je o povezanosti koncentracija psihofarmaka s pojavom nuspojava



Prof. dr. sc. Dunja Degmečić prikazala je iskustva iz kliničke prakse vezana za nuspojave antidepresiva



Doc. dr. sc. Trpimir Glavina iznio je kliničke i forenzičke aspekte nuspojave psihofarmaka

inhibitora ponovne pohrane serotonina (SIPPS) za liječenje depresije, razdražljivosti, uznemirenosti, agresivnosti i tjeskobe; izbjegavati kombinacije SIPPS-a s nekim AChEI (npr. donepezil) zbog kardioloških nuspojava; može se dodati memantin kod agitacije i agresije; kratkotrajno liječenje oksazepamom za akutnu sedaciju ili ublažavanje tjeskobe; antipsihotični lijekovi uz veliki oprez (npr. risperidon kratkotrajno u dozi do maksimalnih 1,5 mg/dan u slučaju psihotičnih simptoma ili agresije koja uzrokuje patnju i/ili potencijalnu opasnost za pacijenta ili druge; iznimno klonetiazol tijekom noći kratko vrijeme).

Prof. dr. sc. Marijana Braš (Medicinski fakultet Zagreb) istaknula važnost povezanosti psihe i tijela u etiologiji, liječenju i rehabilitaciji bolesti te interakciji psihičke, tjelesne, socijalne i duhovne komponente u palijativnoj medicini, gdje je bol najčešći simptom koji zahtijeva racionalnu farmakoterapiju. Kod kombinacija nociceptivne i neuropatske boli te psihijatrijskog komorbiditeta, izrazito je važno znati vrstu i doze analgetika i psihofarmaka. Liječenju treba pristupiti multidisciplinarno i racionalno, s detaljnom zajedničkom procjenom pacijenta, formulacijom slučaja i određivanjem terapijskog plana individualno skrojenog za pojedinog bolesnika.

Prof. dr. sc. Veljko Đorđević (Medicinski fakultet Zagreb) govorio je o interdisciplinarnoj komunikaciji o nuspojavama psihofarmaka u palijativnoj medicini te istaknuo unaprjeđenje i standardizaciju medicinskog intervjua. Većina zemalja primjenjuje tzv. model *Calgary-*

Cambridge, prema kojem se i primjenjuju procesne vještine u komunikaciji. Naglasio je važnost poboljšanja komunikacije u interdisciplinarnom timu o nuspojavama psihofarmaka i razgovora s članovima obitelji i skrbnicima oboljelog, kao i zajedničke obiteljske sastanke. Važne su komunikacijske vještine u palijativnoj medicini, s posebnim naglaskom na nuspojave lijekova, a osobito psihofarmaka.

Prof. dr. sc. Dunja Degmečić (Medicinski fakultet Osijek) nabrojala je nuspojave antidepresiva.

Za kliničku praksu važno je da dobar antidepresiv ima brz nastup djelovanja, jednostavno doziranje, sigurnost primjene u svim dobnim skupinama, dobar profil nuspojava, prihvatljiv profil interakcija, sigurnost u slučajevima predoziranja, kao i prihvatljivu cijenu.

Praktični aspekti farmakogenomike psihofarmaka

Prim. dr. sc. Viktorija Erdeljić Turk (KBC Zagreb) opisala je kardiovaskularne nuspojave psihofarmaka te istaknula veću stopu mortaliteta u psihijatrijskih bolesnika u odnosu na opću populaciju, a posebno kardiovaskularne nuspojave i primjere nagle kardijalne smrti uzrokovane nuspojavama psihofarmaka. Psihofarmaci su povezani s rizikom produljenja QT intervala te ortostatikom hipotenzijom, poremećajem srčanog ritma, što povećava rizik za maligne aritmije i naglu srčanu smrt. Prije uvođenja psihofarmaka treba procijeniti postoje li u bolesnika rizični čimbenici za razvoj kardiovaskularnih nuspojava te ih pazljivo

pratiti i informirati o simptomima kardiovaskularnih nuspojava kako bi ih pravovremeno javili liječniku.

Doc. dr. sc. Trpimir Glavina (Medicinski fakultet Split) održao je predavanje o nuspojavama psihofarmaka, odnosno o kliničkim i forenzičkim aspektima. Postavio je retorička pitanja o novim paradigmama medicine i psihijatrije te i mogućnostima moguće buduće isključivo korektivne uloge psihijata u dijagnosticanju i liječenju bolesnika.

Doc. dr. sc. Suzana Mimica (Medicinski fakultet Osijek) opisala je praktične aspekte farmakogenomike psihofarmaka koje ovise o genetskim čimbenicima, spolu, dobi, jetrenoj i bubrežnoj funkciji, interakcijama lijekova, interakcijama lijekova s hranom i komorbiditetima. Istaknula je razliku: farmakogenomika proučava ulogu pojedinih dijelova genoma u odgovoru na lijek, dok farmakogenetika proučava ulogu genetskih varijacija u odgovoru na lijek. Tumačila je kako razlike u odgovor na lijek mogu nastati zbog genetskih varijacija vezanih za metabolizam lijekova, apsorpciju, distribuciju i eliminaciju lijekova.

Kod metabolizma se najčešće istražuju polimorfizmi gena koji kodiraju izoenzime citokroma CYP2C9 i CYP2C19, a koji su odgovorni za ubrzanu ili usporenu metabolizam lijekova, što je važno za lijekove koji imaju usku terapijsku širinu. Nabrojala je spore metabolizatore izoenzima CYP2D6 liječene antipsihotikom aripiprazolom, koji imaju povećanu koncentraciju aripiprazola i njegovog metabolita u plazmi te povećani rizik za razvoj



Prof. dr. sc. Nela Pivac iznijela je pregled o pozitivnim učincima, zloporabi i nuspojavama benzodiazepina



Prof. dr. sc. Suzana Uzun govorila je o antikolinergičkom sindromu u starijih osoba



Prim. dr. sc. Viktorija Erdeljić Turk prikazala je kardiovaskularne nuspojave psihofarmaka

nuspojava; kod takvih osoba je preporuka uzimanje niže doze lijeka (maksimalno 10 mg/dan, odnosno 67-75% uobičajene doze).

Kod sporih metabolizatora CYP2D6, koncentracija atomoksetina u plazmi može biti osam do 11 puta veća nego kod ekstenzivnih, normalnih metabolizatora te se preporučuju korekcije doze i titracijskog intervala. Smanjene i prilagođene doze su potrebne u sporih metabolizatora koji primaju klozapin i venlafaksin, te klobazama kao i citaloprama. Kod njih je za vortioksetin definirana maksimalna doza 10 mg. Spori metabolizatori CYP2C19 trebat će niže i prilagođene doze klobazama te 20 mg/dan citalopramara di rizika od produljenog QT intervala. Kod snažnih CYP2D6 inhibitora u kombinaciji s atomoksetinom također treba korigirati i titrirati doze. Kod vrlo brzih metabolizatora dolazi do pojačane pretvorbe atomoksetina u metabolit 4-hidroksiatomoksetin i smanjene djelotvornosti lijeka.

Pozitivni učinci, zloporaba i nuspojave benzodiazepina

Prof. dr. sc. Nela Pivac (Institut „Ruđer Bošković“, Zagreb) dala je pregled o pozitivnim učincima, zloporabi i nuspojavama benzodiazepina. Njihova je kratkotrajna upotreba, nakon što liječnik propiše određeni benzodiazepin, u najmanjoj mogućoj efektivnoj dozi, sigurna i učinkovita, no dugotrajna primjena može dovesti do tolerancije, fizičke ovisnosti i sindroma ustezanja kod naglog prestanka i drugih nuspojava. Postoje česte zloporabe, monoterapije ili kombinacije s alkoholom ili drugim lijekovima koje mogu zavr-

šiti letalno. Osim toga, flunitrazepam se često koristi kao droga za silovanje. Osim zloporabe, postoje i brojne nuspojave: uobičajene kao što su omamljenost, glavobolja, suhoća, konfuzija, sedacija, poremećaji pamćenja, poremećaj ravnoteže u tijelu, zamagljen vid, slabost, povećan ili smanjen apetiti, mučnina, povraćanje, konstipacija, suha usta, smanjeni libido, umor i povećanje tjelesne težine; zatim kognitivne, psihomotorne, psihološke; socijalne; kriminalne aktivnosti, agresija, nasilništvo, ponašanje visokog rizika, paradoksalne reakcije; opasne (respiratorna depresija, otežan govor, nedostatak koordinacije, ovisnost i zloporaba, sindrom ustezanja, žutica, napadi, usporavanje srčanog rada, izrazito sniženi arterijski tlak, padanje u nesvijest, akatizija ili povećan rad srca i koma). Postoji i ozbiljno upozorenje da uzimanje benzodiazepina nije bezazleno te da učinci mogu biti opasni po zdravlje (FDA *black-box warning*). U Europi se benzodiazepini mogu dobiti samo na liječnički recept te ih valja uzimati isključivo prema preporuci liječnika.

Prim. dr. sc. Vladimir Sabljčić (KBC Rijeka) opisao je iskustva s malignim neuroleptičkim sindromom, koji je po život ugrožavajuća nuspojava antipsihotika i drugih skupina psihotropnih lijekova. Rijetko se javlja, kod oko 0,02 do 2% bolesnika liječenih antipsihoticima prve kategorije, kao i drugim antipsihoticima te psihotropnim lijekovima uz brojne čimbenike rizika, ali smrtnost među oboljelima je između 5 i 20%.

Prof. dr. sc. Marina Šagud (KBC Zagreb) održala je predavanje o kon-

centracijama psihofarmaka i njihovoj povezanosti s nuspojavama. Smatra se da određivanje koncentracije antipsihotika pruža korisnu informaciju o brzini odstranjenja lijeka iz organizma iako eliminacija lijekova ovisi o više čimbenika uvjetovanih obilježjima pacijenta, kao i okoline, što dovodi do velikih interindividualnih razlika u koncentraciji lijeka. Znanstvene spoznaje upućuju da bi trebalo pratiti koncentracije antipsihotika jer mogu korelirati s porastom tjelesne težine, hiperprolaktinemijom, ekstrapiramidalnim simptomima, pospanosti, konvulzijama i agresivnosti. Za svaki antipsihotik postoji raspon terapijskih koncentracija te je važno pratiti koncentraciju radi predviđanja individualnih razlika u djelotvornosti i podnošljivosti, što je bitno za optimalni omjer koristi i rizika.

Prof. dr. sc. Slađana Štrkalj-Ivezić (Klinika za psihijatriju Vrapče) govorila je o psihobiosocijalnom pristupu u prevenciji nuspojava psihofarmakološkog liječenja, a koji se može koristiti kao preventivan za optimalnu primjenu psihofarmakološke terapije i prevenciju nuspojava.

Prof. dr. sc. Oliver Kozumplik (Klinika za psihijatriju Vrapče) opisao je tardivnu diskineziju (TD). Radi blokade dopaminskih receptora antipsihoticima nastaje TD, skup nevoljnih pokreta, tipično orofacijalne muskulature, ali i ekstremiteta i drugih mišićnih skupina. Postoje rizični čimbenici kao što su liječenje antipsihoticima, i to dugotrajno, trajanje i tijek bolesti, kumulativna doza lijeka i starija dob. Smatra se da terapija inhibitorima vezikularnog monoaminskog transportera



Online predavanje o liječenju kognitivnih poremećaja i BPSD-a s antidementivima i antipsihoticima održao je prof. dr. sc. Nenad Bogdanović



Zapaženo predavanje o budućoj potencijalnoj oralnoj terapiji za Alzheimerovu bolest bez ARIA sindroma održao je prof. dr. sc. Claude Wischik



Milana Stilinović-Sabljić, dr. med., sopran, uz klavirsku pratnju maestre Nade Matošević-Orešković, oduševila je glazbenim nastupom

2 (valbenazin i deutetrabenazin) te primjena vitamina E, vitamina B₆ i amantadina mogu biti učinkoviti u tretmanu TD.

Prof. dr. sc. Suzana Uzun (Klinika za psihijatriju Vrapče) prikazala je spoznaje o antikolinergičkom sindromu te opisala propisivanje lijekova u bolesnika starije životne dobi. Neželjeni učinci antikolinergičkih lijekova ili parasimpatolitika opisuju se kao središnji ili periferni antikolinergički sindrom. Periferni simptomi su suhoća usta i otežano gutanje, nejasan, zamagljen vid, jako crvenilo kože, a radi blokade znojenja porast tjelesne temperature. Kod relaksacija donjeg ezofagealnog sfinktera može nastati aspiracijska pneumonija. U središnjem antikolinergičkom sindromu pokazuju se simptomi zbunjenosti, dezorijentiranosti, straha, psihomotornog nemira, napadaji, slušne i vizualne halucinacije ili opći poremećaji pokreta, i mogu dovesti do kome. Nuspojave se mogu pojačati istodobnim uzimanjem antihistaminika, antidepresiva i fenotiazina. Antikolinergici pokazuju i različite interakcije: povisuju razinu digoksina u krvi; u kombinaciji s haloperidolom i fenotiazinom mogu dovesti do sniženja razine haloperidola i fenotiazina i pojačanja simptoma tardivne diskinezije. Treba paziti kod primjene u starijih osoba radi povećanog rizika za nastanak neželjenih djelovanja lijekova i povećanog pobola.



U sklopu izleta sudionici kongresa posjetili su i Mursko Središće

Novi inhibitor agregacije tau proteina - hidrometiltionin

Sponzorirano predavanje o novom inhibitoru agregacije tau proteina, hidrometiltioninu, kao potencijalnoj oralnoj terapiji za Alzheimerovu bolest bez ARIA sindroma, održao je prof. dr. sc. Claude Wischik (*TauRx Pharmaceuticals*, Velika Britanija). ARIA znači nedostatak nakupljanja amiloidom povezanih abnormalnosti u neuroslikovnim prikazima. Hidrometiltionin mesilat (leuko-metiltionindihidromesilat, LMTM) potentni je inhibitor agregacije tau proteina. Upravo se testira u fazi 3 kliničkih ispitivanja 12-mjesečno kliničko istraživanje kod blage do umjerene faze Alzheimerove bolesti i testira se doza od 16mg/dan kao monoterapija vs. placebo. Prije toga su završene dvije faze 3 kliničkih istraživanja u kojima nije evidentiran rizik za ARIA. Nakon toga je napravljena *post-hoc*

analiza ovisnosti o dozi na 1162 bolesnika. U predloženoj je studiji istraženo kognitivno i funkcionalno propadanje kod doze od 8 mg/dan prema metaanalitičkim podacima iz različitih studija s placebom. Kognitivno urušavanje mjereno sa skalom ADAS-cog11 tijekom 12 mjeseci i funkcionalno propadanje određeno skalom ADCS-ADL23 bilo je značajno različito jer su bolesnici koji su primali LMTM 8mg/dan pokazali značajno bolje rezultate prema komparativnoj skupini. Rezultati upućuju da liječenje s inhibitorom tau proteina LMTM može značajno pomoći bolesnicima s Alzheimerovom bolesti bez izazivanja ARIA sindroma.

prof. dr. sc. Nela Pivac
Laboratorij za molekularnu
neuropsihijatriju, Zavod za molekularnu
medicinu, Institut „Ruđer Bošković“,
Zagreb