

# Nuspojave antipsihotika tijekom liječenja shizofrenije

---

Šušak, Katarina

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:681132>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Studij medicine**

**Katarina Šušak**

**NUSPOJAVE ANTIPSIHOTIKA  
TIJEKOM LIJEČENJA SHIZOFRENIJE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2017.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Studij medicine**

**Katarina Šušak**

**NUSPOJAVE ANTIPSIHOTIKA  
TIJEKOM LIJEČENJA SHIZOFRENIJE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2017.**

Rad je ostvaren na Klinici za psihijatriju KBC-a Osijek.

Mentorica je rada doc. dr. sc. Ljiljana Radanović-Grgurić, dr. med.

Rad sadrži 30 listova, 7 tablica i 4 slike.

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Definicija shizofrenije .....	1
1.2. Epidemiologija shizofrenije.....	1
1.3. Etiologija shizofrenije.....	2
1.4. Klinička slika i dijagnoza shizofrenije .....	5
1.5. Liječenje shizofrenije .....	6
1.6. Nuspojave antipsihotika .....	6
2. CILJEVI.....	8
3. ISPITANICI I METODE.....	9
3.1. Ustroj studije.....	9
3.2. Ispitanici .....	9
3.3. Metode .....	9
3.4. Statističke metode.....	9
4. REZULTATI.....	10
5. RASPRAVA .....	17
6. ZAKLJUČAK .....	22
7. SAŽETAK .....	23
8. SUMMARY .....	24
9. LITERATURA .....	25
10. ŽIVOTOPIS.....	30

**POPIS KRATICA:**

**ACTH** – adrenokortikotropni hormon

**ApoB** – apolipoprotein B

**COMT** – katehol-O-metil transferaza

**D<sub>2</sub>** – dopaminski receptor

**DAO** – D-aminokiselinska oksidaza

**DISC1** – gen poremećen u shizofreniji (eng. *disrupted in schizophrenia 1*)

**DSM** – Dijagnostički i statistički priručnik mentalnih poremećaja

**DTNBP1** – distrobrevin-vežući protein 1

**F20.0** – Paranoidna shizofrenija

**F20.2** – Katatona shizofrenija

**F20.3** – Nediferencirana shizofrenija

**F20.5** – Rezidualna shizofrenija

**F20.6** – Shizofrenija simpleks

**F20.8** – Ostala shizofrenija

**F20.9** – Shizofrenija, nespecificirana

**F23.0** – Akutni polimorfni psihotični poremećaj bez simptoma shizofrenije

**F23.1** – Akutni polimorfni psihotični poremećaj sa simptomima shizofrenije

**F23.2** – Akutni psihotični poremećaj nalik na shizofreniju

**GABA** – gama aminomaslačna kiselina

**GUK** – glukoza u krvi

**5-HT<sub>2</sub>** – 5-hidroksitriptamin 2

**HDL** – lipoprotein velike gustoće (eng. *high density lipoprotein*)

**LDL** – lipoprotein male gustoće (eng. *low density lipoprotein*)

**LSD** – dietilamid lizergične kiseline (eng. *lysergic acid diethylamide*)

**MKB** – Međunarodna klasifikacija bolesti

**MRI** – magnetska rezonanca

**NMDA** – N-metil-D-aspartat

**NRG1** – neuregulin 1

**PET** – pozitronska emisijska tomografija

**SPECT** – jednofotonska emisijska računalna tomografija



## 1. UVOD

### 1.1. Definicija shizofrenije

Shizofrenija je jedan od najčešćih i najtežih kroničnih poremećaja u psihijatriji, a u samoj riječi shizofrenija, koja potječe od grčkih riječi *schizo*, što znači podijeliti te *phrenos*, u prijevodu razum ili duša, krije se i definicija shizofrenije koja kaže da je glavni poremećaj rascjep između psihičkih funkcija i emocija. Shizofrenija je obilježena oštećenjem mišljenja, percepcije, afekta, ponašanja, pažnje, motivacije, propadanjem ličnosti i otežanim svakodnevnim funkcioniranjem (1).

Specifična obilježja shizofrenije opisana su još u grčkoj i hebrejskoj literaturi, ali su tada psihotične osobe smatrane prorocima i vidjelicama (2). Prekretnica u razumijevanju i definiciji shizofrenije dogodila se na kraju 19. stoljeća, kada je njemački psihijatar Emil Kraepelin uveo naziv *dementia praecox* za poremećaj koji obuhvaća dotada zasebne pojmove katatoniju, hebefreniju i paranoju (1). Osim *dementiae praecox*, Kraepelin uvodi i naziv manično-depresivne psihoze (3). On razlikuje te dvije skupine psihoza na temelju početka i trajanja bolesti te njihovih prognoza (3, 4). *Dementia praecox* obuhvaća duševne poremećaje koji se javljaju u adolescenciji, imaju kroničan tijek i obilježeni su progresivnim propadanjem, tj. imaju lošiju prognozu, dok su manično-depresivne psihoze bolje prognoze, periodičnog tijeka, glavne promjene događaju se u raspoloženju, a ne dolazi do propadanja ličnosti (4). Švicarski psihijatar Eugene Bleuler kasnije je predložio termin skupina shizofrenija umjesto *dementia praecox*. On razlikuje dvije skupine simptoma i to temeljne, poput ambivalencije, poremećaja asocijacija, poremećaja afekta, autizma te akcesorne simptome u koje ubrajamo halucinacije i sumanute ideje (1, 3). Kurt Schneider odigrao je važnu ulogu u daljnjem napretku razumijevanja shizofrenije kada je podijelio simptome shizofrenije na simptome prvog i drugog reda (4). Najčešći su simptomi prvog reda ozvučenje misli, emitiranje misli, krađa misli, insercija misli, cenestetske halucinacije, slušne halucinacije, sumanuto opažanje (1).

### 1.2. Epidemiologija shizofrenije

Shizofrenija danas predstavlja ozbiljan javnozdravstveni problem te je odgovorna za 1,5 – 3 % svih zdravstvenih troškova u razvijenim zemljama (3). Svake godine otkrije se 2 milijuna novih slučajeva u cijelom svijetu (5). Prema podacima iz 2010. godine procjenjuje se da u Europi od shizofrenije boluje 5 milijuna ljudi, tj. prevalencija iznosi 1,2 %, a 2005.

godine je bolovalo 3,7 milijuna ljudi, tj. 0,8 %, dok je u SAD-u 2 milijuna oboljelih (3, 5). Prevalencija shizofrenije kreće se od 0,4 do 1,4 %, a incidencija je shizofrenije između 0,11 i 0,69 na 1000 ljudi (3, 6). U općoj populaciji prosječan životni rizik za razvoj shizofrenije iznosi 1 % (1, 4, 6).

Od 1965. do 1990. godine incidencija je u Republici Hrvatskoj prosječno iznosila 0,21 na 1000 stanovnika. U Republici Hrvatskoj od shizofrenije ukupno boluje 18 tisuća ljudi (1). Smatra se da ne postoji razlika u prevalenciji shizofrenije među spolovima, ali neka istraživanja pokazuju da je prevalencija ipak nešto veća kod muškaraca, posebno u slučajevima kada se bolest pojavi u mlađoj životnoj dobi (7). U 98 % slučajeva bolest se javlja prije 40. godine života, a kod muškaraca se obično javlja ranije tako da kod njih prva hospitalizacija uglavnom nastupi prije 25. godine života (1, 3). Kod žena se shizofrenija u prosjeku javlja pet godina kasnije nego kod muškaraca (1). Kod muškaraca se javlja između 18. i 25. godine, a kod žena između 25. i 35. godine života (6).

Uočeno je da je shizofrenija učestalija u urbanim nego u ruralnim područjima (1, 3, 8). Pojava shizofrenije češća je i kod osoba s nižim socioekonomskim statusom te nižom razinom obrazovanja. Stopa mortaliteta veća je kod bolesnika sa shizofrenijom nego u općoj populaciji. Glavni su uzroci smrti bolesnika samoubojstva, kardiovaskularne bolesti i zloćudne bolesti, a smrt zbog samoubojstva se javlja 12 puta češće nego u općoj populaciji (3). Kod bolesnika je očekivano trajanje života skraćeno za otprilike dvadeset do trideset godina u usporedbi s općom populacijom (6). Promjene u lipidnom profilu, pretilost, smanjena fizička aktivnost, dijabetes češći su kod tih bolesnika, što pridonosi ranom nastanku kardiovaskularnih poremećaja (3, 6, 9).

### **1.3. Etiologija shizofrenije**

Etiologija shizofrenije nije u potpunosti jasna, ali se ona smatra multifaktorskom bolesti u kojoj interakcija brojnih čimbenika može uzrokovati razvoj poremećaja. U objašnjenju etiologije shizofrenije među brojnim teorijama danas su najzastupljenije teorije dvostrukog ili trostrukog udara, tj. dijateza-stres model. U tom modelu nekakvo neurorazvojno oštećenje koje je posljedica perinatalne infekcije ili hipoksije predstavlja glavni predisponirajući faktor, odnosno osnovu za razvoj poremećaja (prvi udar) koji će se razviti tek kasnije tijekom adolescencije, nakon izlaganja nekom psihološkom stresu (drugi udar). Nakon pojave bolesti, svaka epizoda egzacerbacije predstavlja treći udar (1).

Izloženost stresnim događajima u svakodnevnom životu može pridonijeti razvoju shizofrenije. Smatra se da je osnovni proces koji povezuje stres i psihozu bihevioralna senzitivacija koja nastaje kada izloženost izuzetno stresnom događaju kasnije dovodi do pretjerane reakcije na neke umjerene, svakodnevne stresne događaje. U svakom odgovoru na stres dolazi do aktivacije osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Kod bolesnika sa shizofrenijom uočene su određene promjene koje ukazuju na poremećenu regulaciju te osovine, a to su povišena razina kortizola i ACTH-a te abnormalnosti u glukokortikoidnim receptorima (8).

Značajan broj okolišnih faktora utječe na nastanak shizofrenije. Migracije, nezaposlenost, urbanizacija, nedostatak bliskih prijatelja, zlostavljanje i zanemarivanje u djetinjstvu mogu povećati rizik za razvoj shizofrenije (3, 8, 10, 11). Shizofrenija se češće javlja kod osoba koje su rođene tijekom zime, što upućuje na činjenicu da i godišnje doba tijekom kojeg je osoba rođena ima utjecaj na pojavu shizofrenije (3). Rani stečeni biološki čimbenici rizika odnose se na različite poremećaje koji mogu nastati u embrionalnom, fetalnom, perinatalnom i neonatalnom razdoblju (1). Najčešće su to opstetrijske komplikacije koje mogu dovesti do moždanog krvarenja i hipoksije (1, 3, 10). Određene infekcije majke tijekom trudnoće poput ospica, vodenih kozica, gripe, rubeole, toksoplazmoze te herpes virusa također su povezane s većim rizikom za razvoj shizofrenije (2, 3). Nedostatak hranjivih tvari tijekom trudnoće može pridonijeti razvoju shizofrenije, a najčešće se to odnosi na deficit folne kiseline, željeza i vitamina D (1, 3). Kasno stečeni biološki čimbenici rizika uključuju abnormalnosti tijekom procesa restrukturiranja u adolescenciji, upalne i autoimune teorije (1).

Zloupotreba aktivnih tvari povećava rizik za pojavu bolesti. Halucinogeni LSD i meskalin mogu imati psihomimetski učinak (12). Indirektni dopaminski agonisti poput amfetamina ili kokaina mogu prouzročiti psihotične simptome slične paranoidnoj shizofreniji (10, 12). Antagonisti NMDA receptora ketamin i fenciklidin također su odgovorni za izazivanje simptoma nalik na shizofreniju (13, 14, 15). Osim nabrojenih psihostimulansa, i marihuana može pridonijeti psihotičnim simptomima (1, 10).

Na temelju učinaka tih psihostimulansa pretpostavlja se da shizofrenija može nastati i kao posljedica abnormalnosti u brojnim neurotransmitterskim sustavima. Danas je najprihvaćenija dopaminska teorija nastanka shizofrenije. Ona je nastala otkrićem antipsihotika koji djeluju kao blokatori dopaminskih receptora. Prema toj teoriji shizofrenija je posljedica povišene razine dopamina u području striatuma te snižene razine dopamina u prefrontalnom i temporalnom korteksu (10). Serotoninski sustav isto pokazuje određene

promjene kod bolesnika sa shizofrenijom. Postoje dokazi o povišenoj razini serotonina i hidroksiindololactone kiseline u subkortikalnim regijama mozga shizofrenih bolesnika, a osim toga, kod njih je promijenjena i ekspresija serotoninskih receptora poput 5-HT<sub>1A</sub> i 5-HT<sub>2A</sub>, ali i serotoninskog transportera (12). Ekscitacijski neurotransmiter glutamat uključen je u patofiziologiju i etiologiju shizofrenije na temelju nalaza niske razine glutamata kod bolesnika sa shizofrenijom i učinaka disocijativnih anestetika koji blokadom NMDA glutamatnih receptora uzrokuju psihotične simptome (14, 15). Poremećaji u GABA-ergičnoj neurotransmisiji pridonose pojavi shizofrenije. U pojedinim vrstama neurona u području prefrontalnog korteksa smanjena je sinteza GABA-e, što uzrokuje gubitak inhibicijske funkcije GABA-e i poremećaj sinkronizacijske aktivnosti neurona (15).

Shizofrenija se smatra i neurorazvojnim poremećajem koji je uzrokovan poremećenim ranim razvojem mozga. Mnogi shizofreni bolesnici u djetinjstvu pokazuju zakašnjeli psihomotorni razvoj, poremećaje ponašanja, smetnje učenja (1, 12). Postmortalne studije ukazuju na određene neurodegenerativne promjene poput smanjenja broja neurona (12). Neuroslikovne metode kao što su MRI, PET, SPECT omogućile su uočavanje određenih promjena u mozgu shizofrenih bolesnika (1). Postoji smanjenje ukupnog volumena mozga, a proširenje treće i lateralnih moždanih komora. Smanjen je volumen sive tvari, a povećan volumen bijele tvari, dok PET studije ukazuju na smanjenu metaboličku aktivnost u prefrontalnom području (2).

Genetska podloga ima vrlo važnu ulogu u etiologiji shizofrenije. Na to ukazuje visoka prevalencija shizofrenije među krvnim srodnicima (1). Tako prevalencija shizofrenije među rođacima prvog stupnja iznosi 10 – 12 %, a među rođacima drugog stupnja 5 – 6 %. Ukoliko oba roditelja boluju od shizofrenije rizik za dijete iznosi 40 % te oko 6 % ako je jedan od roditelja bolestan. Prevalencija među jednojajčanim blizancima je 40 – 50 %, a među dvojajčanim 12 – 15 % (1, 2, 5). Otkriveni su brojni geni koji bi mogli sudjelovati u razvoju poremećaja. Najčešće mutacije povezane s nastankom shizofrenije jesu mutacije u genu za katehol-O-metiltransferazu (COMT), koja ima važnu ulogu u metabolizmu dopamina, mutacije u DISC1 genu, koji je odgovoran za kodiranje proteina s vrlo važnom ulogom tijekom neurorazvoja, mutacije u genu za neuregulin 1 (NRG1), disbindin (DTNBP1), D-aminokiselinsku oksidazu (DAO) (1, 2, 16). Delecije na kromosomima 1q21.1, 15q11.2, 15q13.3 također mogu pridonijeti razvoju shizofrenije (17).

#### 1.4. Klinička slika i dijagnoza shizofrenije

Za postavljanje dijagnoze shizofrenije ključna je detaljna anamneza, klinička slika, psihijatrijski razgovor i određeni dijagnostički kriteriji. Dijagnostički kriteriji za shizofreniju određeni su prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti, 10. revizija (MKB-10) i prema Dijagnostičkom i statističkom priručniku za duševne poremećaje (DSM-IV) (4). Da bi se postavila dijagnoza shizofrenije mora biti prisutan barem jedan od simptoma iz prve skupine ili barem dva simptoma iz druge skupine tijekom mjesec dana (1).

Shizofrenija je podijeljena na više podtipova, a najčešći su paranoidna, hebefrena, katatona, shizofrenija simpleks, nediferencirana shizofrenija, rezidualna shizofrenija. Shizofrenija ima karakterističan tijek koji je podijeljen u nekoliko faza, kao što su asimptomatska, prodromalna, aktivna i kronična (rezidualna) faza (1). Asimptomatska faza je tzv. premorbidna faza tijekom koje je bolesnik bez simptoma i normalnog ponašanja, ali se i tijekom te faze mogu pojaviti određene abnormalnosti u smislu psihomotornog zaostajanja, poremećaja ponašanja, učenja, anksioznosti i depresije. Nakon toga slijedi prodromalna faza tijekom koje dolazi do napredovanja poremećaja i moguće pojave prvih psihotičnih simptoma. U toj fazi javljaju se nespecifični simptomi poput depresije, anksioznosti, iritabilnosti, smanjenja koncentracije i poremećaja spavanja, opsesivnog ponašanja, zloupotrebe sredstava ovisnosti, magijskog mišljenja, paranoidnih ideja (1, 3). Tijekom aktivne faze, koja se najčešće javlja između 20. i 30. godine života, javlja se i prva psihotična epizoda. Ona može početi vrlo naglo, a glavno je obilježje te faze izmjena epizoda egzacerbacije i remisije (1). U kroničnoj ili rezidualnoj fazi najzastupljeniji su deficitarni simptomi, afektivna i kognitivna oštećenja, te dolazi do značajnog psihosocijalnog propadanja i nemogućnosti normalnog funkcioniranja (1, 3).

Klinička je slika shizofrenije složena, postoje tri skupine simptoma, a to su produktivni, deficitarni i kognitivni simptomi (2). Produktivni simptomi uključuju sumanutosti, halucinacije, dezorganiziran govor i ponašanje (1, 2). Među deficitarnim simptomima shizofrenije najistaknutiji su zaravnjen afekt, emocionalna udaljenost, asocijalnost, pasivnost, teškoće apstraktnog mišljenja, stereotipno mišljenje, alogija, avolicija te anhedonija. Kognitivni simptomi shizofrenije uključuju poremećaj mišljenja, poremećaj pažnje, nekoherentan govor, neologizme. Osim te tri glavne skupine simptoma, mogu se još javiti i afektivni simptomi poput depresije, anksioznosti te agresivni simptomi (1).

## 1.5. Liječenje shizofrenije

Liječenje shizofrenije danas predstavlja veliki izazov jer je glavni cilj terapije postići visoku funkcionalnost bolesnika uz minimalne neželjene učinke primijenjenog lijeka. Ukoliko je neliječena psihoza prisutna tijekom duljeg vremenskog perioda, lošiji je i ishod same bolesti zbog čega je ključna rana intervencija (3). Otkrićem klorpromazina 1952. godine nastupila je revolucija u liječenju shizofrenije, te su nakon toga istraživanja bila usmjerena na pronalazke i nekih drugih lijekova s istim mehanizmom djelovanja (4). Većina tadašnjih antipsihotika kod bolesnika dovođila je do ekstrapiramidalnih nuspojava, a nakon otkrića klozapina 1959. godine uočeno je da on ne uzrokuje takvu vrstu nuspojave (18, 19). Stoga se danas razlikuju dvije osnovne skupine antipsihotika, a to su stariji, tj. tipični antipsihotici i noviji, odnosno atipični antipsihotici (1, 18). Glavne su kemijske skupine lijekova fenotijazini (klorpromazin, flufenazin, tioridazin), tioksanteni (tiotiksen), dibenzoksazepini (loksapin), dihidroindoli (molindon), butirofenoni (haloperidol, droperidol), difenilbutilpiperidini (pimozid), benzamidi (sulpirid, amisulprid), benzizoksazol (risperidon) (20).

Mehanizam djelovanja koji je jedinstven za sve antipsihotike prve generacije jest blokada  $D_2$  dopaminskih receptora. Antipsihotici druge generacije imaju nešto složeniji mehanizam djelovanja, a glavni su predstavnici klozapin, olanzapin, kvetiapin, risperidon, ziprasidon. Smatra se da oni djeluju kao antagonisti serotoninских i dopaminskih receptora, tj. imaju veći afinitet za  $5-HT_{2A}$  receptore, nego za  $D_2$  receptore, što je povezano s manjim rizikom za nastanak ekstrapiramidalnih nuspojava u odnosu na prvu generaciju antipsihotika (21). Postoje i teorije o brzini disocijacije lijeka od  $D_2$  receptora pa se vjeruje da antipsihotici druge generacije pokazuju bržu disocijaciju u odnosu na stare antipsihotike, što također može biti odgovorno za manje ekstrapiramidalnih nuspojava (21, 22). Osim na  $5-HT_{2A}$ , atipični antipsihotici mogu djelovati i na  $5-HT_{1A}$ ,  $5-HT_{2C}$ ,  $5-HT_3$ ,  $5-HT_4$  te  $5-HT_6$  receptore. Klozapin djeluje i na druge dopaminske receptore  $D_1$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ , muskarinske i histaminske receptore,  $\alpha_1$  i  $\alpha_2$  adrenergične receptore (12, 21). Aripiprazol je noviji lijek koji djeluje kao parcijalni agonist  $D_2$  receptora, a osim toga djeluje i na  $D_3$  receptore, a amisulprid blokira  $D_2$  i  $D_3$  receptore (12, 18, 21).

## 1.6. Nuspojave antipsihotika

Nuspojave antipsihotika predstavljaju značajan problem tijekom liječenja shizofrenije jer mogu utjecati na suradljivost bolesnika te na ishode samog liječenja. Najčešće su nuspojave posljedica samog mehanizma djelovanja antipsihotika. Tako su uz starije

antipsihotike vezane ekstrapiramidalne nuspojave uslijed blokade D<sub>2</sub> receptora (18, 21). Najčešće su ekstrapiramidalne nuspojave parkinsonizam, akutna distonija, akatizija, tardivna diskinezija, neuroleptički maligni sindrom, a mogu biti akutne ili rane te kronične ili kasne (19).

Parkinsonizam je klinički obilježen mišićnom rigidnosti, tremorom, bradikinezijom ili akinezijom. Akutna distonija javlja se uslijed trajnih i sporih mišićnih kontrakcija, može zahvatiti vrat (*tortikolis*), čeljust (*trismus*), jezik te cijelo tijelo (*opistotonus*), a često se očituje i kao blefarospazam ili glosofaringealna distonija s dizartrijom i disfagijom (20, 23). Akatizija, odnosno nekontrolirani nemir, obilježena je stalnim koračanjem, ustajanjem, osjećajem disforije (18, 20, 23). Tardivna diskinezija predstavlja sindrom u kojemu se javljaju abnormalni koreoatetotski pokreti glave, trupa i udova (18, 20, 23, 24). Maligni je neuroleptički sindrom životno ugrožavajuće stanje tijekom kojega se javljaju hiperpireksija, znojenje, tahikardija, hipertenzija uz mišićnu rigidnost i distoniju, akineziju, otupljenost i agitaciju (20).

Antipsihotici druge generacije obično su povezani s nastankom metaboličkih nuspojava (18, 25, 26). Najčešće uzrokuju poremećaje u metabolizmu lipida, triglicerida i glukoze, što dovodi do hiperlipidemije, hipertrigliceridemije, hiperglikemije i dijabetesa (9, 26, 27, 28). Uz njihovu primjenu često se javlja i porast tjelesne mase (9, 20, 29).

Među ostalim nuspojavama važno je spomenuti ortostatsku hipotenziju koja je posljedica blokade  $\alpha$  adrenergičnih receptora. Zbog antimuskarinskih učinaka nekih antipsihotika mogu se javiti i suha usta, zamagljen vid, retencija urina, opstipacija, midrijaza (18, 20). Ponekad se unatoč antimuskarinskom učinku može pojaviti i sijaloreja (18, 23, 30). Blokadom D<sub>2</sub> receptora uz ekstrapiramidalne nuspojave može se javiti i hiperprolaktinemija (12, 31). Ona se kod žena očituje kao amenoreja, galaktoreja, neplodnost, a kod muškaraca kao impotencija i neplodnost (18, 20, 31). Neki se antipsihotici povezuju s produljenjem QT intervala i mogućom iznenadnom smrću (18, 20, 32, 33). Uz primjenu klozapina vezana je teška agranulocitoza i neke reakcije preosjetljivosti poput alergijskog dermatitisa i kolestatske žutice (18).

## 2. CILJEVI

Temeljni su ciljevi ovog diplomskog rada:

1. utvrditi pojavnost nuspojava prilikom liječenja antipsihoticima
2. kategorizirati nuspojave prema vrsti (motoričke i metaboličke) te prema primijenjenom antipsihotiku (tipični, atipični) te
3. procijeniti učinak nuspojava na tijek i ishod liječenja, odnosno procijeniti je li kod bolesnika uslijed javljanja nuspojava došlo do promjene terapije te kakav je odgovor bolesnika nakon promjene terapije.



### **3. ISPITANICI I METODE**

#### **3.1. Ustroj studije**

Studija je dizajnirana kao presječna (34).

#### **3.2. Ispitanici**

Ispitanici su svi oboljeli od shizofrenije koja je dijagnosticirana prema MKB-10 kriterijima, hospitalizirani na Klinici za psihijatriju KBC-a Osijek tijekom 2016. godine, a obuhvaćeno je 120 ispitanika.

#### **3.3. Metode**

Uvidom u medicinsku dokumentaciju ispitanika oboljelih od shizofrenije na Klinici za psihijatriju KBC-a Osijek dobiveni su podatci o dobi i spolu ispitanika, dijagnozi, tj. podtipu shizofrenije, pri čemu su obuhvaćeni samo ispitanici s dijagnozom shizofrenije F20.0 do F20.9, ispitanici s dijagnozom akutnog polimorfnog poremećaja bez simptoma shizofrenije i sa simptomima shizofrenije F23.0 i F23.1 i ispitanici s akutnim psihotičnim poremećajem nalik na shizofreniju F23.2. Određena je vrsta i dužina primjene antipsihotika iz dostupne dokumentacije te su praćene motoričke i metaboličke nuspojave i mjere koje su poduzete za redukciju nuspojava, a na kraju je procijenjen utjecaj nuspojava na tijek i ishod liječenja odnosno odgovor ispitanika nakon promjene terapije zbog nuspojava.

#### **3.4. Statističke metode**

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Mann-Whitneyjevim U testom. Sve p vrijednosti dvostrane su. Razina značajnosti postavljena je na  $\alpha = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 14.12.0 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium) (35).

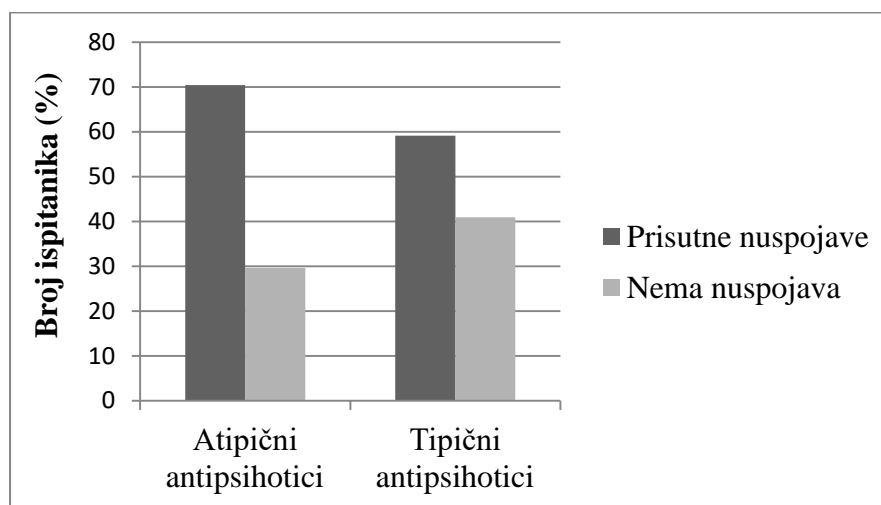
#### 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 120 ispitanika oboljelih od shizofrenije, od kojih je 67 (55,8 %) muškaraca i 53 (44,2 %) žene. Terapiju atipičnim antipsihoticima ima 98 (81,7 %) ispitanika, a tipičnim njih 22 (18,3 %) (Tablica 1.) Nuspojave su se javile kod ukupno 82 (68,3 %) ispitanika, a od toga 69 (70,4 %) koristi atipični antipsihotik, a 13 (59,1 %) tipični antipsihotik (Slika 1.).

Tablica 1. Raspodjela ispitanika prema vrsti antipsihotika

	Broj (%) ispitanika prema antipsihotiku			p*
	Atipičan	Tipičan	Ukupno	
<b>Spol</b>				
Muškarci	54 (55,1)	13 (59,1)	67 (55,8)	0,82
Žene	44 (44,9)	9 (40,9)	53 (44,2)	
Ukupno	98 (100)	22 (100)	120 (100)	

\*hi-kvadrat test



Slika 1. Raspodjela ispitanika prema učestalosti nuspojava pri primjeni antipsihotika

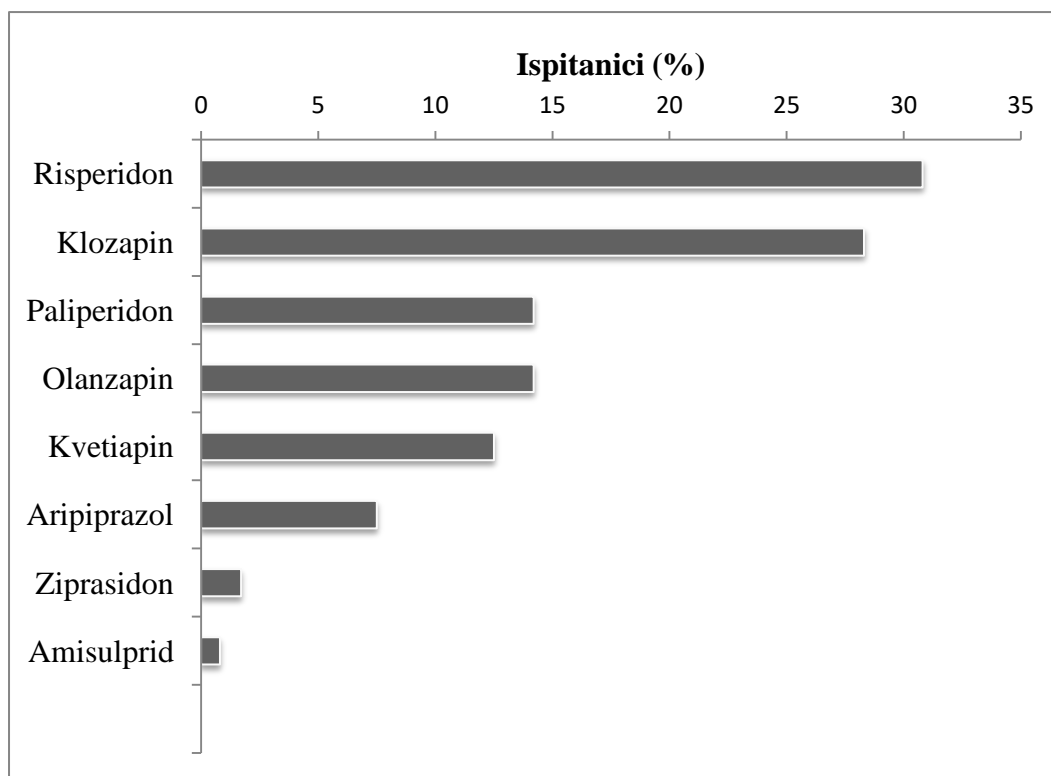
Središnja vrijednost (medijan) dobi ispitanika iznosi 44 godine (interkvartilnog raspona 35 do 54 godine) od 17 do 74 godine, a duljina je uzimanja propisane terapije jednu godinu (interkvartilnog raspona 0,25 do 2 godine) bez značajnih razlika prema vrsti antipsihotika (Tablica 2.).

Tablica 2. Dob ispitanika i duljina primjene antipsihotika

	Broj (%) ispitanika prema antipsihotiku			p*
	Atipičan	Tipičan	Ukupno	
Dob ispitanika	43 (35 – 53)	50 (31 – 56)	44 (35 – 54)	0,48
Vrijeme uzimanja terapije (godine)	1 (0,4 – 2)	1 (0,08 – 2)	1 (0,25 – 2)	0,16

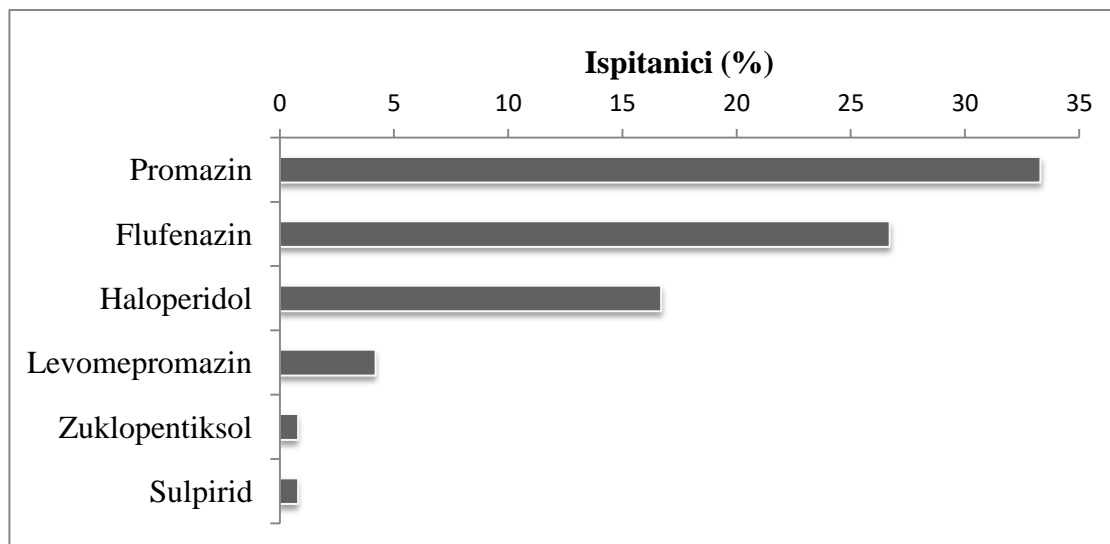
\*Mann Whitneyjev U test

Od atipičnih antipsihotika najzastupljeniji je risperidon kod 37 (30,8 %) ispitanika, klozapin kod 34 (28,3 %) ispitanika, paliperidon i olanzapin kod 17 (14,2 %) ispitanika, a kvetiapin kod 14 (12 %) ispitanika, dok aripiprazol, ziprasidon, amisulprid koristi manji broj ispitanika (Slika 2.).



Slika 2. Učestalost primjene atipičnih antipsihotika

Od tipičnih antipsihotika najučestaliji je promazin kod 40 (33,3 %) ispitanika, te flufenazin kod 32 (26,7 %) ispitanika. Haloperidol uzima njih 20 (16,7 %), a levomepromazin 5 (4,2 %) ispitanika, dok zuklopentiksol i sulpirid uzima samo jedan ispitanik (Slika 3.).



Slika 3. Učestalost primjene tipičnih antipsihotika

Najučestalija je dijagnoza paranoidna shizofrenija (F20.0) kod 74 (61,7 %) ispitanika, a kod 12 (10 %) ispitanika nespecificirana shizofrenija (F20.9). Po jedan ispitanik ima ostale shizofrenije (F20.8) te akutni polimorfni psihotični poremećaj sa simptomima shizofrenije (F23.1). Ispitanici s dijagnozom akutni psihotični poremećaj nalik na shizofreniju F23.2 značajno češće uzimaju tipičan antipsihotik (Fisherov egzaktni test,  $p = 0,01$ ) (Tablica 3.).

Tablica 3. Raspodjela ispitanika prema dijagnozi i antipsihotiku

	Broj (%) ispitanika prema antipsihotiku			p*
	Atipičan	Tipičan	Ukupno	
F20.0 Paranoidna shizofrenija	61 (62,2)	13 (59,1)	74 (61,7)	0,81
F20.2 Katatona shizofrenija	1 (1)	1 (4,5)	2 (1,7)	0,33
F20.3 Nediferencirana shizofrenija	8 (8,2)	0	8 (6,7)	0,35
F20.5 Rezidualna shizofrenija	5 (5,1)	2 (9,1)	7 (5,8)	0,61
F20.6 Shizofrenija simpleks	3 (3,1)	0	3 (2,5)	> 0,99
F20.8 Ostala shizofrenija	1 (1)	0	1 (0,8)	> 0,99
F20.9 Shizofrenija, nespecificirana	12 (10)	0	12 (10)	0,12
F23.0 Akutni polimorfni psihotični poremećaj bez simptoma shizofrenije	3 (3,1)	0	3 (2,5)	> 0,99
F23.1 Akutni polimorfni psihotični poremećaj sa simptomima shizofrenije	0	1 (4,5)	1 (0,8)	0,18
F23.2 Akutni psihotični poremećaj nalik na shizofreniju	4 (4,1)	5 (22,7)	9 (7,5)	<b>0,01</b>

\*Fisherov egzakti test

U skupini motoričkih nuspojava, najučestaliji je parkinsonizam, kod 8 (10 %) ispitanika. Među metaboličkim nuspojavama, najviše ih je s povišenim kolesterolom, 53 (65 %) ispitanika, povišenim trigliceridima, 33 (40 %) ispitanika, a kod 21 (26 %) ispitanika utvrđena je hiperglikemija. Nema značajnih razlika u nuspojavama prema vrsti antipsihotika (Tablica 4.).

Tablica 4. Pojavnost nuspojava prema vrsti antipsihotika

	Broj (%) ispitanika prema antipsihotiku			p*
	Atipičan	Tipičan	Ukupno	
<b>Motoričke nuspojave</b>				
Parkinsonizam	6 (9)	2 (15)	8 (10)	0,61
Akatizija	2 (3)	0	2 (2)	> 0,99
Akutna distonija (trizmus)	2 (3)	0	2 (2)	> 0,99
Tardivna diskinezija	1 (1)	0	1 (1)	> 0,99
<b>Metaboličke nuspojave</b>				
Povišenje kolesterola	44 (64)	9 (69)	53 (65)	> 0,99
Povišenje LDL-a	3 (4)	2 (15)	5 (6)	0,18
Sniženje HDL-a	4 (6)	1 (8)	5 (6)	> 0,99
Povišenje triglicerida	30 (44)	3 (23)	33 (40)	0,22
Hiperglikemija	17 (25)	4 (31)	21 (26)	0,73
Porast tjelesne mase	2 (3)	0	2 (2)	> 0,99
Porast apetita	1 (1)	0	1 (1)	> 0,99
Novootkriveni dijabetes	1 (1)	0	1 (1)	> 0,99
<b>Ostale nuspojave</b>				
Galaktoreja	2 (3)	0	2 (2)	> 0,99
Amenoreja	1 (1)	0	1 (1)	> 0,99
Hipersalivacija	1 (1)	0	1 (1)	> 0,99
Produljen QT	1 (1)	0	1 (1)	> 0,99
Edem gležnjeva	1 (1)	0	1 (1)	> 0,99

\*Fisherov egzaktni test

Nema značajnih razlika u vrijednostima metaboličkih parametara s obzirom na vrstu antipsihotika koji koriste (Tablica 5.).

Tablica 5. Metaboličke vrijednosti prema vrsti antipsihotika

	Medijan (interkvartilni raspon) prema vrsti antipsihotika			p*
	Atipičan	Tipičan	Ukupno	
Kolesterol	5,9 (5,4 – 6,6)	5,6 (5,1 – 6)	5,8 (5,3 – 6,6)	0,10
LDL	3,6 (3,3 – 3,7)	3,4 (2,5 – 3,9)	3,5 (3,3 – 3,6)	0,25
HDL	1,1 (0,8 – 1,2)	0,85 <sup>†</sup>	1,1 (0,8 – 1,2)	-
Trigliceridi	2,3 (1,9 – 3)	2,2 (2 – 5,5)	2,3 (1,9 – 3,1)	0,68
GUK	6,9 (6,6 – 8,9)	6,6 (6,1 – 9,3)	6,9 (6,4 – 8,9)	0,59

\*Mann Whitneyjev U test; <sup>†</sup>samo jedan ispitanik

Zbog nuspojava, neke od terapija su se korigirale, tako su snižene doze haloperidola, klozapina, risperidona, olanzapina, paliperidona, aripiprazola i promazina (Tablica 6).

Tablica 6. Sniženje doze lijeka zbog nuspojava

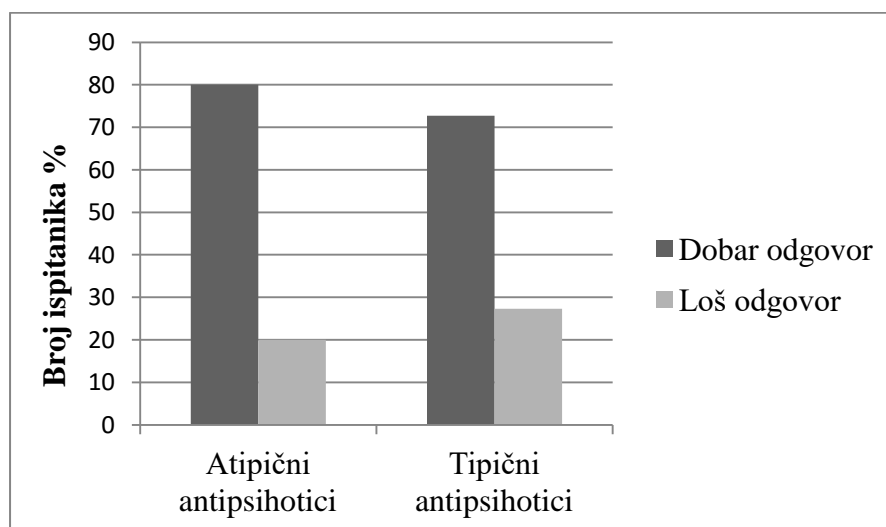
	Broj (%) ispitanika
Klozapin	5 (6)
Haloperidol	3 (3,7)
Risperidon	2 (2,4)
Olanzapin	1 (1,2)
Paliperidon	1 (1,2)
Aripiprazol	1 (1,2)
Promazin	2 (2,4)

Najčešća je novouvedena terapija klozapin, kod 14 (17 %) ispitanika, te kod 12 (14,6 %) ispitanika risperidon ili paliperidon. Najčešća ukinuta terapija jest promazin, kod 8 (9,8 %) ispitanika, te kod 7 (8,5 %) ispitanika flufenazin, dok 64 (78 %) ispitanika uzimaju antikolinergik biperidin (Tablica 7.).

Tablica 7. Promjena terapije zbog nuspojava

	Broj (%) ispitanika	
	Uvedena terapija	Ukinuta terapija
Klozapin	14 (17)	4 (4,9)
Haloperidol	10 (12)	2 (2,4)
Risperidon	12 (14,6)	5 (6)
Paliperidon	12 (14,6)	1 (1,2)
Promazin	4 (4,9)	8 (9,8)
Aripiprazol	6 (7,3)	0
Olanzapin	8 (9,8)	2 (2,4)
Flufenazin	4 (4,9)	7 (8,5)
Kvetiapin	4 (4,9)	3 (3,7)
Levomepromazin	2 (2,4)	0
Ziprasidon	4 (4,9)	0
Zuklopentiksol	2 (2,4)	0
Biperidin	64 (78)	0

Dobar odgovor na promjenu terapije ima 48 (80 %) ispitanika na atipičnom antipsihotiku i 16 (72,7 %) ispitanika na tipičnom antipsihotiku. (Slika 4.).



Slika 4. Raspodjela ispitanika prema odgovoru nakon promjene terapije



## 5. RASPRAVA

Budući da je incidencija shizofrenije u porastu, a njezino liječenje zahtijeva dugotrajnu primjenu antipsihotika, tijekom ovog istraživanja željela se utvrditi pojavnost nuspojava prilikom liječenja bolesnika određenim antipsihotikom.

U istraživanje je uključeno 120 bolesnika od kojih je 67 (55,8 %) muškaraca i 53 (44,2 %) žene. U ovom je istraživanju bilo više bolesnika muškoga spola s dijagnozom shizofrenije. Prema nekim istraživanjima smatra se da ne postoje razlike u prevalenciji i incidenciji shizofrenije s obzirom na spol, dok nedavna istraživanja pokazuju da je incidencija nešto veća kod muškaraca, a u prevalenciji bolesti nema razlike s obzirom na spol (7, 36).

Od ukupno 120 bolesnika atipične antipsihotike koristi 98 (81,7 %) bolesnika, a tipične 22 (18,3 %) bolesnika. Više bolesnika liječeno je atipičnim, novijim antipsihoticima za koje se i na temelju brojnih istraživanja smatra da imaju bolju učinkovitost i veći sigurnosni profil u odnosu na starije antipsihotike (21, 24, 37, 38).

Prosječna dob bolesnika u ovom istraživanju iznosi 44 godine, a prosječno trajanje liječenja određenim antipsihotikom iznosi jednu godinu, dok je u nekim istraživanjima prosječno trajanje liječenja tri godine (38). Bolesnici liječeni tipičnim antipsihotikom nešto su stariji od bolesnika liječenih atipičnim antipsihotikom.

Najzastupljenija dijagnoza među bolesnicima jest paranoidna shizofrenija F20.0, kod 74 (61,7 %) bolesnika, što je u skladu i s prosječnom dobi bolesnika u ovom istraživanju, ali i s drugim istraživanjima (4). Bolesnici s dijagnozom akutnog psihotičnog poremećaja nalik na shizofreniju F23.2 u ovom istraživanju značajno češće uzimaju tipični antipsihotik. U liječenju akutnog psihotičnog poremećaja nalik na shizofreniju prema nekim istraživanjima mogu se primjenjivati i tipični i atipični antipsihotici. Tako je u jednom istraživanju napravljena usporedba između tipičnog antipsihotika klorpromazina i atipičnog antipsihotika klorzapina, te je pokazano da je klorzapin učinkovitiji od klorpromazina jer je njegovom primjenom došlo do bržeg terapijskog odgovora kod bolesnika, postignuta remisija bila je dugotrajnija, nije bilo motoričkih nuspojava, ali ni drugih nuspojava karakterističnih za atipične antipsihotike (39). U drugim istraživanjima nisu pokazane prednosti olanzapina u odnosu na haloperidol u liječenju akutnog psihotičnog poremećaja nalik na shizofreniju (40).

U ovome istraživanju najčešće primjenjivani atipični antipsihotici bili su risperidon, klorzapin, paliperidon i olanzapin te kvetiapin, dok aripiprazol, ziprasidon, amisulprid koristi manji broj bolesnika. Ti su rezultati u skladu s nekim istraživanjima te s izvješćem Agencije

za lijekove i medicinske proizvode o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj. Prema tom izvješću vodeći lijekovi gledajući potrošnju u kunama jesu risperidon, olanzapin, kvetiapin, paliperidon. Među tipičnim antipsihoticima najzastupljeniji su u ovom istraživanju promazin, flufenazin, haloperidol, levomepromazin, dok zuklopentiksol i sulpirid koristi samo po jedan bolesnik. Prema Agenciji za lijekove i medicinske proizvode tipični antipsihotici koji su odgovorni za najveću potrošnju u kunama jesu haloperidol i promazin (38, 41).

Nuspojave su se u ovom istraživanju javile kod 82 (68,3 %) bolesnika, a od toga 69 (70,4 %) koristi atipični antipsihotik dok 13 (59,1 %) koristi tipični antipsihotik. Zastupljenije su metaboličke nuspojave, a i motoričke i metaboličke nuspojave češće su povezane s primjenom atipičnog, nego tipičnog antipsihotika, što se u ovom istraživanju može objasniti činjenicom da je veći broj bolesnika i liječen atipičnim antipsihotikom.

U brojnim istraživanjima pokazano je kako su upravo tipični antipsihotici uslijed blokade D<sub>2</sub> receptora odgovorni za nastanak motoričkih nuspojava te da oko 75 % bolesnika koji primaju tipični antipsihotik ima neku od motoričkih nuspojava (21, 23, 37, 42, 43, 44, 45). Nasuprot tome, u ovom su se istraživanju motoričke nuspojave češće javile uz primjenu atipičnih antipsihotika.

Atipični antipsihotici novija su generacija lijekova za koje se smatra da su izuzetno sigurni s obzirom na njihovu sklonost izazivanja motoričkih nuspojava (21, 24). Unatoč tome, postoje i istraživanja koja pokazuju da atipični antipsihotici mogu pridonijeti razvoju motoričkih nuspojava (19, 37, 43, 44, 46, 47). Ta su istraživanja ukazala na činjenicu da, kada se u obzir uzme doza i potentnost određenog lijeka, atipični antipsihotici i nisu toliko sigurni. Motoričke nuspojave mogu se javiti i do dva puta češće ako se atipični antipsihotik primjenjuje u visokoj dozi u odnosu na nisku dozu. Usporedbom niske doze tipičnog antipsihotika i atipičnog antipsihotika nije pronađena razlika između tih dviju skupina u izazivanju motoričkih nuspojava. Kada se usporede bolesnici koji su na terapiji atipičnim antipsihotikom i bolesnici koji ne uzimaju nikakav antipsihotik, tri je puta veći rizik za razvoj motoričkih nuspojava u skupini koja uzima atipični antipsihotik. Gledajući potentnost određenog lijeka, između niskopotentnog tipičnog i niskopotentnog atipičnog antipsihotika nije bilo razlike u pojavnosti motoričkih nuspojava (46).

Neka istraživanja u kojima su se uspoređivali noviji antipsihotici sa starijim antipsihotikom perfenazinom također su pokazala da nema razlike u pogledu razvoja motoričkih nuspojava. Ako se atipični antipsihotik primjenjivao u većoj dozi, tada je pojava motoričkih nuspojava bila na sličnoj razini kao i pri primjeni niskopotentnog antipsihotika prve generacije (19, 45). U brojnoj literaturi metaboličke nuspojave uglavnom su povezane s

atipičnim antipsihoticima (9, 25, 26, 28, 29, 48, 49, 50). Postoje i istraživanja u kojima nema razlike između tipičnih i atipičnih antipsihotika u pojavnosti metaboličkih nuspojava, a u nekim je istraživanjima pokazano kako je veća razina ukupnog kolesterola, LDL-a i ApoB u skupini koja je uzimala tipični antipsihotik u odnosu na skupinu koja je uzimala atipični antipsihotik (48).

Gledajući vrstu motoričkih nuspojava najzastupljeniji je parkinsonizam kod 8 (10 %) bolesnika, akatizija i akutna distonija kod 2 (3 %) bolesnika, a tardivna diskinezija kod 1 (oko 1 %) bolesnika.

Parkinsonizam je akutna, rana nuspojava, čija prevalencija prema nekim istraživanjima iznosi 15 % tijekom liječenja antipsihoticima i smatra se najčešćim oblikom motoričkih nuspojava (23, 46).

Akutna distonija također je rana nuspojava, a kod bolesnika u ovom istraživanju uglavnom se očitovala kao ukočenost donje čeljusti, tj. trizmus. Prevalencija akutne distonije kreće se od 0,5 do 70 % kod bolesnika koji uzimaju neki tipični antipsihotik, ali postoje i izvješća da je prevalencija kod bolesnika liječenih dugodjelujućim risperidonom, koji je atipični antipsihotik 7,2 %. Osim toga, prema nekim istraživanjima akutna distonija može se češće javiti uz primjenu atipičnih antipsihotika poput ziprasidona i aripiprazola (19, 51).

Prema podacima iz jednog istraživanja akatizija se javlja kod 10 – 20 % bolesnika liječenih atipičnim antipsihotikom te kod 20 – 52 % bolesnika koji koriste tipični antipsihotik (23). Kod bolesnika u ovom istraživanju akatizija se javila samo kod onih koji uzimaju atipični antipsihotik. U jednom su istraživanju bolesnici podijeljeni u dvije skupine od kojih je jedna skupina primala neki atipični, a druga skupina neki tipični antipsihotik. Među tim skupinama nije pronađena razlika s obzirom na pojavu parkinsonizma, akatizije i tardivne diskinezije (43).

Tardivna diskinezija u ovom se istraživanju javila samo kod jednog bolesnika i to na atipičnom antipsihotiku. U jednom istraživanju pokazano je kako je prevalencija tardivne diskinezije kod bolesnika liječenih atipičnim antipsihotikom 5 %, tipičnim antipsihotikom u razdoblju kraćem od 5 godina 11 %, a u razdoblju dužem od 5 godina 82 % (47). Drugo je istraživanje pokazalo da je pojavnost tardivne diskinezije kod bolesnika liječenih tipičnim ili atipičnim antipsihotikom vrlo slična (44).

Među metaboličkim nuspojavama najzastupljenija je povišena razina kolesterola, kod 53 (65 %) bolesnika, povišenu razinu triglicerida imaju 33 (40 %) bolesnika, a 21 (26 %) bolesnik ima povišenu razinu glukoze, dok je kod manjeg broja bolesnika zabilježen porast tjelesne mase i apetita te novootkriveni dijabetes. U ovom istraživanju nema razlike u

vrijednostima kolesterola, triglicerida, glukoze, LDL-a te HDL-a s obzirom na vrstu primijenjenog antipsihotika, a veći je broj bolesnika s metaboličkim nuspojavama na terapiji atipičnim antipsihotikom.

U brojnim istraživanjima atipični antipsihotici povezani su s razvojem metaboličkog sindroma, a prevalencija metaboličkog sindroma kod bolesnika sa shizofrenijom iznosi između 20 i 60 % (28, 49). U jednom je istraživanju povišenje razine triglicerida zabilježeno kod muškaraca liječenih olanzapinom, dok je kod muškaraca liječenih tipičnim antipsihotikom haloperidolom došlo do sniženja razine triglicerida, no kod žena su oba lijeka dovela do porasta serumske razine triglicerida (26).

Sernyak je pokazao da su bolesnici koji uzimaju atipični antipsihotik poput olanzapina, kvetiapina, klopazina i risperidona skloniji razvoju inzulinske rezistencije i dijabetesa u odnosu na bolesnike koji su liječeni tipičnim antipsihotikom. Osim toga, olanzapin i klopazin su kod bolesnika doveli do porasta tjelesne mase (25, 29). Također je pokazano kako bolesnici liječeni atipičnim antipsihotikom klopazinom imaju povišenu serumsku razinu triglicerida (9). Postoje i istraživanja koja pokazuju da i tipični antipsihotici mogu dovesti do metaboličkih nuspojava (48, 52). U jednoj skupini bolesnika koji su liječeni atipičnim antipsihotikom olanzapinom došlo je do porasta serumske razine kolesterola, a u skupini liječenoj tipičnim antipsihotikom haloperidolom nije došlo do porasta serumske razine kolesterola, ali je u objema skupinama došlo do porasta razine glukoze (52).

Među ostalim nuspojavama u ovom istraživanju dva su bolesnika imala galaktoreju, a po jedan bolesnik amenoreju, hipersalivaciju, produljen QT interval te periferne edeme. Te su nuspojave u ovom istraživanju povezane s atipičnim antipsihoticima. Prema drugim istraživanjima, hiperprolaktinemija te posljedična galaktoreja i amenoreja uglavnom su povezane s učinkom tipičnih antipsihotika, ali atipični antipsihotici poput risperidona i paliperidona mogu izazvati hiperprolaktinemiju (31). Hipersalivacija se uglavnom pripisuje učinku atipičnih antipsihotika klopazina i kvetiapina (30, 53). Produljenje QT intervala i iznenadnu srčanu smrt mogu izazvati i atipični i tipični antipsihotici (32, 33). Periferni su edemi većinom posljedica primjene olanzapina (54).

U ovom istraživanju glavne mjere koje su poduzete da bi se prevenirale ili liječile nastale nuspojave jesu smanjenje doze lijeka, promjena lijeka ili primjena antikolinergika biperidina, što je u skladu s drugim istraživanjima (23, 55). Najčešće su snižene doze klopazina, haloperidola i risperidona. Najčešća novouvedena terapija bili su klopazin, risperidon i paliperidon, a najčešća ukinuta terapija bili su promazin i flufenazin. Većina bolesnika, njih 64 (78 %), uzimaju antikolinergik biperidin.

Ukidanje pojedinog antipsihotika, uvođenje novog te sniženje doze lijeka mogu utjecati na sam tijek i ishod liječenja. Unatoč tome, u ovom istraživanju većina bolesnika je pokazala dobar odgovor na primijenjenu terapiju. Prema nekim istraživanjima procjenjuje se da 20 do 35 % bolesnika ne postiže adekvatan odgovor na primijenjeni lijek te da je bolji subjektivni odgovor bolesnika koji su liječeni atipičnim antipsihotikom olanzapinom u odnosu na bolesnike koji su liječeni tipičnim antipsihotikom haloperidolom (56, 57).

U izboru antipsihotika ključno je svakog bolesnika promatrati individualno, tako da se u obzir treba uzeti dob bolesnika, vrsta simptoma koji prevladavaju u njegovoj kliničkoj slici, njegove metaboličke rizike te sklonost motoričkim nuspojavama. Kod bolesnika s izraženim kognitivnim deficitom izbjegavat će se tipični antipsihotici koji mogu još više dovesti do kognitivnog oštećenja, a kod bolesnika s dijabetesom i pretilih bolesnika treba izbjegavati atipične antipsihotike. Svaki antipsihotik ima svoje prednosti, ali i nedostatke, tako da ih nije opravdano dijeliti na starije antipsihotike kao lošije, a novije kao bolje, nego je najvažnije prilagoditi terapiju posebno za svakog bolesnika.

Promatrajući rezultate ovog istraživanja jasno je da postoje brojna ograničenja poput malog uzorka bolesnika te nedosljednog vođenja izvješća o nuspojavama. Budući da se radilo o kroničnim bolesnicima i terapija se učestalo mijenjala, bilo je teško procijeniti dužinu primjene pojedinog lijeka kao i mijenjanje doze.

## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata proizlaze sljedeći zaključci:

- Veći broj bolesnika imao je metaboličke nuspojave, a i motoričke i metaboličke nuspojave češće su se javile pri primjeni atipičnog antipsihotika.
- Najčešća je dijagnoza paranoidna shizofrenija F20.0, a prosječna je dužina primjene lijeka jedna godina.
- Među metaboličkim nuspojavama najzastupljenija je povišena razina kolesterola, a među motoričkim nuspojavama parkinsonizam.
- Najčešće korišteni antipsihotici jesu atipični antipsihotici risperidon, klozapin, paliperidon, olanzapin, kvetiapin.
- Bolesnici s akutnim psihotičnim poremećajem nalik na shizofreniju F23.2 značajno su češće liječeni tipičnim antipsihotikom.
- Najčešće mjere poduzete za redukciju nuspojava jesu smanjenje doze lijeka, promjena lijeka i primjena antikolinergika biperidina.
- Unatoč relativno čestoj pojavnosti nuspojava, bolesnici su uz promjenu terapije pokazali dobar odgovor na primijenjeno liječenje.

## 7. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Temeljni je cilj istraživanja utvrditi pojavnost nuspojava prilikom primjene antipsihotika kod bolesnika sa shizofrenijom hospitaliziranih na Klinici za psihijatriju KBC-a Osijek tijekom 2016. godine, kategorizirati nuspojave prema vrsti (motoričke i metaboličke nuspojave) i prema antipsihotiku (tipični i atipični) te procijeniti utjecaj nuspojave na tijek i ishod liječenja.

**Ustroj studije:** Presječna studija

**Ispitanici i metode:** U istraživanje je uključeno 120 bolesnika s dijagnozom shizofrenije prema MKB-10 kriterijima, hospitaliziranih na Klinici za psihijatriju KBC-a Osijek tijekom 2016. godine. Iz medicinske dokumentacije bolesnika prikupljeni su podaci o dobi i spolu, dijagnozi, vrsti i dužini primjene antipsihotika. Utvrđena je prisutnost metaboličkih i motoričkih nuspojava te poduzete mjere za redukciju nuspojava. Osim toga, procijenjen je utjecaj nuspojave na tijek i ishod liječenja tj. odgovor bolesnika nakon promjene terapije.

**Rezultati:** Od 120 bolesnika, nuspojave su se javile kod 82 (68,3 %) bolesnika. Među metaboličkim nuspojavama najčešća je povišena razina kolesterola, kod 53 (65 %) bolesnika, a najčešća motorička nuspojava je parkinsonizam, prisutan kod 8 (10 %) bolesnika. Najčešće su primjenjivani lijekovi atipični antipsihotici risperidon, klozapin, paliperidon, a među tipičnim najzastupljeniji su promazin, flufenazin, haloperidol. Bolesnici s akutnim psihotičnim poremećajem nalik na shizofreniju češće su liječeni tipičnim antipsihotikom.

**Zaključak:** Nuspojave su relativno česte tijekom primjene antipsihotika, što je prilično važno zbog utjecaja nuspojava na tijek, ali i ishod liječenja. Odgovarajući antipsihotik treba izabrati individualno za svakog bolesnika, tako da se u obzir uzmu i njegovi potencijalni rizici za razvoj pojedinih nuspojava.

**Ključne riječi:** antipsihotici; nuspojave; shizofrenija

## 8. SUMMARY

**Objective:** The main objective of the study was to determine the side effects in using antipsychotics in patients with schizophrenia, hospitalized at the Clinical Hospital Center Osijek, at Psychiatric Clinic in 2016, as well as categorizing side effects by type (motor and metabolic side effects) and antipsychotics (typical and atypical). Furthermore, the aim was to evaluate the influence of side effects on the course and the outcome of the treatment.

**Study design:** Cross-sectional study

**Participants and methods:** The study included 120 patients with schizophrenia according to MKB-10 criteria, hospitalized at Clinical Hospital Center Osijek, at Psychiatric Clinic in 2016. Data on age, sex, diagnosis, the type and the length of the use of antipsychotics were taken from patients' medical records. Metabolic and motor side effects were recorded and certain actions were performed in order to reduce them. In addition, we estimated the impact of side effects on the course and the outcome of the treatment, i.e. patients' response to the applied therapy.

**Results:** Out of 120 patients, 82 (68.3%) reported side effects. Among metabolic side effects, the most common was elevated cholesterol level, found in 53 (65%) patients, and the most common motor side effect was parkinsonism, present in 8 (10%) patients. The most commonly used atypical antipsychotics were risperidone, clozapine, paliperidone, and among the most commonly used typical antipsychotics were promazine, flufenazine and haloperidol. Patients with schizophrenic acute psychotic disorder are more often treated with typical antipsychotics.

**Conclusion:** Side effects are relatively common in the use of antipsychotics, which is quite important to take into consideration due to the influence of side effects on the course, but also the outcome of the treatment. Appropriate antipsychotics should be selected individually for each patient, so we have to take into account their potential risks of the development of certain side effects.

**Key words:** antipsychotics; side-effects; schizophrenia



**9. LITERATURA:**

1. Koić O, Ivanušić J. Shizofrenija i shizofreniji slični poremećaji. U: Filaković P i sur. Psihijatrija. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2014. str. 286-309.
2. Tamminga CA, Holcomb HH. Phenotype of schizophrenia: a review and formulation. *Mol Psychiatry*. 2005;10:27-39.
3. Altamura C, Fagiolini A, Galderisi S, Rocca P, Rossi A. Schizophrenia today: epidemiology, diagnosis, course and models of care. *Journal of Psychopathology*. 2014;20:223-243.
4. Hotujac Lj. Shizofrenija i sumanutni poremećaji. U: Hotujac Lj i sur. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2006. str. 147-164.
5. Kaplan HI, Sadock BJ. Shizofrenija. U: Kaplan HI, Sadock BJ. Priručnik kliničke psihijatrije. Jastrebarsko: Naklada Slap; 1998. str. 74-87.
6. Ostojić D. Prva epizoda shizofrenije-važnost ranog otkrivanja bolesti. Što o tome trebaju znati socijalni radnici. *Ljetopis socijalnog rada*. 2012;19(1):53-72.
7. Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*. 2010;22(5):417-428.
8. van Winkel R, Stefanis NC, Myin-Germeys I. Psychosocial stress and psychosis. A review of the neurobiological mechanisms and the evidence for gene-stress interaction. *Schizophr Bull*. 2008;34(6):1095-1105.
9. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, Nasrallah RA, Hayden DL, Schoenfeld DA, i sur. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry*. 2000;157:975-981.
10. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III-the final common pathway. *Schizophr Bull*. 2009;35(3):549-562.
11. Read J, van Os J, Morrison AP, Ross CA. Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;112:330-350.
12. Quednow BB, Geyer MA, Halberstadt AL. Serotonin and schizophrenia. U: Müller CR, Jacobs B. Handbook of the behavioral neurobiology of serotonin. London: Academic Press; 2009. str. 585-620.

13. Moghaddam B, Javitt D. From revolution to evolution: The glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(1):4-15.
14. Coyle JT. NMDA receptor and schizophrenia: a brief history. *Schizophr Bull*. 2012;38(5):920-926.
15. Lewis DA, Moghaddam B. Cognitive dysfunction in schizophrenia. Convergence of  $\gamma$ -aminobutyric acid and glutamate alterations. *Arch Neurol*. 2006;63:1372-1376.
16. Shi J, Gershon ES, Liu C. Genetic associations with schizophrenia: meta-analyses of 12 candidate genes. *Schizophr Res*. 2008;104(1-3):96-107.
17. Stefansson H, Rujescu D, Cichon S, Pietiläinen OPH, Ingason A, Steinberg S, i sur. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature*. 2008;455(7210):232-236.
18. Meltzer H. Antipsihotici i litij. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Temeljna i klinička farmakologija*. 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 487-509.
19. Divac N, Prostran M, Jakovceviski I, Cerovac N. Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. *Biomed Res Int*. 2014;2014:1-5.
20. Kaplan HI, Sadock BJ. Antagonisti dopaminskih receptora. U: Kaplan HI, Sadock BJ. *Priručnik za uporabu lijekova u psihijatriji*. Jastrebarsko: Naklada Slap; 1998. str. 94-118.
21. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry*. 2005;10:79-104.
22. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D<sub>2</sub> occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000;157(4):514-520.
23. Poznić Ješić M, Ješić A, Babović Filipović J, Živanović O. Extrapyramidal syndromes caused by antipsychotics. *Med Pregl*. 2012;65(11-12):521-526.
24. Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry*. 2004;161:414-425.
25. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2002;159:561-566.

26. Gaulin BD, Markowitz JS, Caley CF, Nesbitt LA, Dufresne RL. Clozapine-associated elevation in serum triglycerides. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1270-1272.
27. Popli AP, Konicki PE, Jurjus GJ, Fuller MA, Jaskiw GE. Clozapine and associated diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(3):108-111.
28. Meyer JM, Davis VG, Goff DC, McEvoy JP, Nasrallah HA, Davis SM, i sur. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE schizophrenia trial: prospective data from phase 1. *Schizophr Res*. 2008;101(1-3):273-286.
29. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, i sur. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-1696.
30. Yeşilyurt S, Aras İ, Altınbaş K, Atagün Mİ, Kurt E. Pathophysiology of clozapine induced sialorrhea and current treatment choices. *Düşünen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*. 2010;23:275-281.
31. Bostwick JR, Guthrie SK, Ellingrod VL. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Pharmacotherapy*. 2008;29(1):64-73.
32. Girardin FR, Gex-Fabry M, Berney P, Shah D, Gaspoz JM, Dayer P. Drug-induced long QT in adult psychiatric inpatients: the 5-year cross-sectional ECG screening outcome in psychiatry study. *Am J Psychiatry*. 2013;170:1468-1476.
33. Glassman AH, Bigger JT. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1774-1782.
34. Kolčić I, Biloglav Z. Presječno istraživanje. U: Kolčić I, Vorko-Jović A. *Epidemiologija*. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. str. 55-64.
35. Ivanković D. i sur. *Osnove statističke analize za medicinare*. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
36. Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J. Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. *Schizophr Res Treatment*. 2012;2012:1-9.
37. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, i sur. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353:1209-23.
38. Kjosavik SR, Gillam MH, Roughead EE. Average duration of treatment with antipsychotics among concession card holders in Australia. *Aust N Z J Psychiatry*. 2017:0004867417691851.

39. Lieberman JA, Phillips M, Gu H, Stroup S, Zhang P, Kong L, i sur. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naive first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(5):995-1003.
40. Byrne P. Managing the acute psychotic episode. *BMJ*. 2007;334:686-92.
41. Potrošnja lijekova u Hrvatskoj 2010. - 2014. Dostupno na adresi: <http://www.halmed.hr/Promet-proizvodnja-i-inspekcija/Promet/Potrosnja-lijekova/Izvjescia-o-prometu-lijekova/> Datum pristupa 17. 5. 2017.
42. Gerlach J, Lublin H, Peacock L. Extrapyramidal symptoms during long-term treatment with antipsychotics. Special focus on clozapine and D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> dopamine antagonists. *Neuropsychopharmacology*. 1996;14(3):35-39.
43. Peluso MJ, Lewis SW, Barnes TR, Jones PB. Extrapyramidal motor side-effects of first- and second-generation antipsychotic drugs. *Br J Psychiatry*. 2012;200(5):387-392.
44. Woods SW, Morgenstern H, Saksa JR, Walsh BC, Sullivan MC, Money R, i sur. Incidence of tardive dyskinesia with atypical and conventional antipsychotic medications: prospective cohort study. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(4):463-474.
45. Miller DD, Caroff SN, Davis SM, Rosenheck RA, McEvoy JP, Saltz BL, i sur. Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. *Br J Psychiatry*. 2008;193(4):279-288.
46. Rochon PA, Stukel TA, Sykora K, Gill S, Garfinkel S, Anderson GM, i sur. Atypical antipsychotics and parkinsonism. *Arch Intern Med*. 2005;165:1882-1888.
47. de Leon J. The effect of atypical versus typical antipsychotics on tardive dyskinesia. A naturalistic study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2007;257(3):169-72.
48. Roohafza H, Khani A, Afshar H, Garakyaraghi M, Amirpour A, Ghodsi B. Lipid profile in antipsychotic drug users: a comparative study. *ARYA Atheroscler*. 2013;9(3):198-202.
49. Riordan HJ, Antonini P, Murphy MF. Atypical antipsychotics and metabolic syndrome in patients with schizophrenia: risk factors, monitoring, and healthcare implications. *Am Health Drug Benefits*. 2011;4(5):292-302.
50. Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, Borba CP, Evins E, Hayden D, i sur. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents. A frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:19-28.

51. Mason MN, Johnson CE, Piasecki M. Ziprasidone-induced acute dystonia. *Am J Psychiatry*. 2005;162(3):625-6.
52. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, i sur. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2003;160(2):290-296.
53. Allen S, Hoffer Z, Mathews M. Quetiapine-induced hypersalivation. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2007;9(3):233.
54. Umar MU, Abdullahi AT. Self-limiting atypical antipsychotics-induced edema: clinical cases and systematic review. *Indian J Psychol Med*. 2016;38(3):182-188.
55. Desmarais JE, Beauclair L, Margolese HC. Anticholinergics in the era of atypical antipsychotics: short-term or long-term treatment? *J Psychopharmacol*. 2012;26(9):1167-74.
56. Quarantelli M, Palladino O, Prinster A, Schiavone V, Carotenuto B, Brunetti A, i sur. Patients with poor response to antipsychotics have a more severe pattern of frontal atrophy: a voxel-based morphometry study of treatment resistance in schizophrenia. *Biomed Res Int*. 2014;2014:1-9.
57. García-Cabeza I, Gómez JC, Sacristán JA, Edgell E, González de Chavez M. Subjective response to antipsychotic treatment and compliance in schizophrenia. A naturalistic study comparing olanzapine, risperidone and haloperidol (EFESO Study). *BMC Psychiatry*. 2001;1:7.

## 10. ŽIVOTOPIS

Katarina Šušak

Datum i mjesto rođenja: 2. prosinca 1992., Vinkovci

Adresa: I. B. Mažuranić 39, 32100 Vinkovci, Republika Hrvatska

E-mail adresa: susakkatarina1@gmail.com

Mob: +38598349465

### **Obrazovanje:**

1999. – 2007. Osnovna škola Bartola Kašića u Vinkovcima

2007. – 2011. Gimnazija Matije Antuna Reljkovića u Vinkovcima

2011. – 2017. Medicinski fakultet u Osijeku, Studij medicine

### **Stipendije i nagrade:**

2011. – 2017. stipendija Vukovarsko-srijemske županije za deficitarna zanimanja

### **Ostale aktivnosti:**

2014. – 2017. student demonstrator na Katedri za farmakologiju Medicinskog fakulteta u Osijeku

2016. aktivno sudjelovanje na Festivalu znanosti