

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU - MEDICINSKI FAKULTET
HRVATSKO DRUŠTVO ZA ALZHEIMEROVU BOLEST
I PSIHIJATRIJU STARIJE ŽIVOTNE DOBI

poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja
I. kategorije

NUSPOJAVE PSIHOFARMAKA

Voditelji tečaja

Prof. dr .sc. Ninoslav Mimica

Doc. dr. sc. Suzana Uzun

Doc. dr. sc. Oliver Kozumplik



Zagreb, 27. listopada 2017.

NUSPOJAVE ANTIPSIHOTIKA I ANTIDEPRESIVA

doc. dr. sc. Suzana Uzun^{2,3}, doc. dr. sc. Oliver Kozumplik^{2,3}, prof. dr. sc. Ninoslav Mimica^{1,2}

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,

²Klinika za psihijatriju Vrapče, Zagreb

³Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera Osijek, Medicinski fakultet Osijek

Antipsihotici su prva linija farmakološkog tretmana psihotičnih poremećaja i drugih bihevioralnih poremećaja, no liječenje antipsihoticima uzrokuje brojne nuspojave, uključujući ekstrapiramidne simptome (EPS). Antipsihotici su povezani s različitim ekstrapiramidnim nuspojavama, uključujući akatiziju, distoniju, maligni neuroleptički sindrom, parkinsonizam i tardivnu diskineziju. Tardivna diskinezija je kompleksan hiperkinetski sindrom koji se sastoji od koreiformnih, atetoidnih ili ritmičkih abnormalnih nevoljnih pokreta.

Akatizija se sastoji od motoričkog nemira praćenog subjektivnim osjećajem unutarnje napetosti i nelagode, prvenstveno u ekstremitetima. Simptomi koji su obično vidljivi su pokreti donjih ekstremiteta, ljuljanje s noge na nogu, prebacivanje jedne noge preko druge u sjedećem položaju. Kod teškog oblika akatizije bolesnici mogu koračati naprijed-natrag ili se ne mogu osjećati ugodno niti u jednoj poziciji kao što su sjedenje, ležanje ili stajanje dulje od nekoliko minuta. Vrpoljenje ruku se također može vidjeti.

Distonije su nevoljni pokreti karakterizirani intermitentnom ili neprekidnom mišićnom aktivnošću. Pokreti variraju od kratkotrajnog poremećaja do zadržavanja abnormalnog stava tijela. Mišićna ukočenost i posturalna distorzija su bolne i neugodne i mogu bolesnike činiti agitiranima i preplašenim. Mišići glave i vrata su najčešće zahvaćeni. Uključenost laringealnih i faringealnih mišića može voditi respiratornom distresu, asfiksiji i gušenju.

Tardivna distonija je stanje teže onesposobljenosti, a simptomi su više neprekidni u odnosu na akutni oblik. Motoričke prezentacije su slična onima kod akutne distonije i razlikuje se samo po trajanju. Simptomi parkinsonizma razvijaju se podmasklo u danima nakon početka tretmana antipsihotikom. Razvoj simptoma ovisi o dozi i javlja se u oko 20-40% bolesnika. Sa nastavkom liječenja simptomi parkinsonizma mogu postupno jenjavati i može se razviti tolerancija. Rigiditet ekstremiteta rezistentan na pasivno pokretanje je najočitiji znak parkinsonizma induciranog lijekovima. Tremor i bradikinezija također se mogu vidjeti.

Tardivna diskinezija (TD) je poremećaj pokreta koji uzrokuje nevoljne, ponavljajuće pokrete tijela i javlja se pri dugotrajnom liječenju antipsihoticima. Obično je karakterizirana koreoatetoidnim diskinezijama orofacijalne regije, ekstremiteta i trupa. Istraživanja provedena kod odraslih i starijih osoba pokazala su veću incidenciju tardivne diskinezije kod pacijenata koji su liječeni konvencionlanim antipsihoticima u odnosu na one koji su liječeni atipičnim antipsihoticima.

Maligni neuroleptički sindrom (MNS) je rijetka, ali potencijalno životno ugrožavajuća nuspojava koja se javlja tijekom tretmana antipsihoticima. Tipični simptomi i znakovi MNS sastoje se od vrućice, mišićne ukočenosti, promjena svijesti (konfuznost, agitacija, agresivnost ili katatonija), poremećaja autonomnog živčanog sustava (hipertenzija, tahikardija, tahipneja, profuzno znojenje, urinarna inkontinencija), abnormalnih vrijednosti laboratorijskih parametara krvi kao što su niske vrijednosti elektrolita u serumu, povišena vrijednost kreatinin

fosfokinaze (CPK) u serumu i leukocitoza. Mišićni rigiditet je često povezan sa mionekrozom, mioglobinurijom i povišenom vrijednosti serumskog CPK. EPS smanjuju učinkovitost tretmana antipsihoticima uzrokujući lošiju terapijsku suradljivost, stigmu i lošiju kvalitetu života bolesnika.

Atipični antipsihotici imaju nekoliko značajnih prednosti pred tipičnim antipsihoticima, uključujući veće poboljšanje negativnih simptoma, kognitivnih funkcija, prevenciju pogoršanja, kvalitetu života i manje ekstrapiramidnih simptoma (EPS). S druge strane, zabrinutost zbog EPS-a zamijenjena je zabrinutošću zbog drugih nuspojava kao što su povećanje tjelesne težine, disregulacije glukoze i dislipidemije. Ove nuspojave povezane su s potencijalnim dugotrajnim kardiovaskularnim zdravstvenim rizicima, smanjenom terapijskom suradljivošću te mogu voditi do kliničkog pogoršanja.

Incidencija EPS-a razlikuje se između antipsihotika druge generacije, pri čemu je risperidon povezan s najviše, a kветiapin s najmanje EPS-a. Vjerojatnost razvoja EPS-a kod antipsihotika druge generacije ne ovisi samo o pojedinom lijeku već i o brzini povećanja doze, ciljnoj dozi i bolesnikovoj intrinzičkoj vulnerabilnosti na EPS.

Mogućnost antipsihotika da izazovu snažan antipsihotički učinak bez izazivanja EPS-a i potrebe za konkomitantnom antikolinergičkom terapijom donosi višestruke terapijske benefite. Antipsihotici se značajno razlikuju prema sklonosti izazivanja različitih nuspojava. Premda se smatra da je druga generacija antipsihotika povezana s nižim rizikom za nastanak EPS-a, ali višim rizikom za metaboličke nuspojave u odnosu na antipsihotike prve generacije, razlike u javljanju ovih i drugih nuspojava između lijekova unutar obiju skupina lijekova ukazuju da nije klinički korisno činiti kategoričku razliku između antipsihotika prve i druge generacije. Izbor antipsihotika trebao bi se bazirati na individualnoj sklonosti, ranijem terapijskom odgovoru i iskustvu s nuspojavama, povijesti bolesti i rizičnim čimbenicima te ranijoj terapijskoj suradljivosti, s profilom nuspojava kao značajnoj odrednici pri izboru antipsihotika.

Osobe sa shizofrenijom imaju veći rizik za kardiometaboličke rizične čimbenike (npr. pretilost centralnog tipa, inzulinsku rezistenciju, hipertenziju i dislipidemiju), kardiovaskularne bolesti i mortalitet. Ovaj profil rizika može se objasniti nuspojavama antipsihotika i nezdravim stilom života (npr. pušenje, loša prehrana i niska tjelesna aktivnost). U općoj populaciji tjelesna aktivnost se pokazala kao optimalna strategija poboljšanja kardiometaboličkih parametara i razine kardiorespiratorne kondicije. Zaključno, tjelesna aktivnost je učinkovit način rješavanja rizika od kardiovaskularnih bolesti u osoba sa shizofrenijom. Prva psihotična epizoda predstavlja kritično razdoblje za prevenciju kardiovaskularnog i metaboličkog morbiditeta. Povećanje tjelesne težine inducirano antipsihoticima je jedan od čimbenika koje je moguće modificirati u ovom razdoblju.

Pokazalo se da povećanje tjelesne težine i pretilost vode povećanom kardiovaskularnom i cerebrovaskularnom morbiditetu i mortalitetu, smanjenoj kvaliteti života i slaboј terapijskoј suradljivosti. Većina antipsihotika uzrokuje povećanje tjelesne težine. Čini se da je rizik najveći kod olanzapina i klopazina. Tjelesna težina povećava se rapidno u početnom razdoblju terapije antipsihoticima, a bolesnici nastavljaju dobivati na tjelesnoj težini dugoročno. Rastući broj izvještaja pokazao je da su antipsihotici druge generacije snažno povezani s povećanjem tjelesne težine, inzulinskom rezistencijom, dijabetesom, dislipidemijom i povećanim

kardiovaskularnim rizikom. Ove metaboličke promjene mogu se razviti već nakon šest mjeseci od započinjanja farmakoterapije.

Povećanje tjelesne težine i metabolički poremećaji su učestale nuspojave tijekom psihofarmakološkog tretmana sa specifičnim antipsihoticima i antidepresivima. Antipsihotici klopazin i olanzapin imaju visok rizik induciranja povećanja tjelesne težine. Povećanje tjelesne težine inducirano antipsihoticima povezano je s brojnim neželjenim događajima uključujući psihološke čimbenike kao što je stigma i nisko samopoštovanje, te tjelesnim čimbenicima kao što su metabolički sindrom i prijevremenu smrt. Mehanizam kojim antipsihotici (uključujući klopazin) induciraju povećanje tjelesne težine nije jasan, premda se smatra da uključuje nekoliko moždanih regija, nekoliko neurotransmitera, neuropeptide i genetske čimbenike.

Metabolički sindrom je klaster rizičnih čimbenika koji uključuje pretilost, dislipidemiju, intoleranciju glukoze, inzulinsku rezistenciju (ili hiperinzulinemiju) i hipertenziju te je vrlo prediktivan za dijabetes melitus tip 2 i kardiovaskularne bolesti. Sama shizofrenija može biti rizični čimbenik za metabolički sindrom.

Većina antipsihotika druge generacije ima metaboličke nuspojave kao što su povećanje tjelesne težine, inzulinska rezistencija i hiperlipidemija, što može doprinijeti indirektno kardiovaskularnim komplikacijama.

Bolesnici sa shizofrenijom imaju povećane stope prevalencije za mnoge kardijalne rizične čimbenike. Kao primjer, metabolički sindrom je učestao u osoba sa shizofrenijom, s povišenim stopama sindroma i njegovih komponenti u prvoj epizodi shizofrenije. Ove stope povećavaju se nadalje u bolesnika koji su imali više epizoda. Povećanje tjelesne težine je klinički znak kardiometaboličkog rizika. Tretman antipsihoticima može barem djelomično dovesti do povećanog kardiometaboličkog rizika; učinci su izvana očiti u obliku povećanja tjelesne težine, pri čemu različiti lijekovi imaju različite učinke na tjelesnu težinu i metaboličke parametre. Konačno, sedentarnost i pušenje su dva učestala oblika ponašanja koja povećavaju kardiometabolički rizik u bolesnika sa shizofrenijom. Bolesnici sa shizofrenijom imaju povećan mortalitet i morbiditet u usporedbi s općom populacijom. Pacijenti sa teškim mentalnim bolestima imaju povećan rizik za kardiovaskularne bolesti povezano s povećanom incidencijom dijabetesa, hipertenzije, pušenja, loše prehrane, pretilosti, dislipidemije, metaboličkog sindroma, slabe tjelesne aktivnosti i nuspojava antipsihotika. Neki antipsihotici druge generacije (npr. klopazin, olanzapin, kvetiapin, risperidon) povezani su s povećanim rizikom za povećanje tjelesne težine i pretilost, oštećenjem tolerancije glukoze i novonastalim dijabetesom, hiperlipidemijom, hiperlipidemijom i kardiovaskularnom bolešću.

Osobe sa shizofrenijom imaju tendenciju suboptimalnom stilu života koji uključuje nezdravu ishranu, ekscesivno pušenje i konzumiranje alkohola te nedostatak tjelovježbe.

Antipsihotici druge generacije povezani su s povećanjem tjelesne težine i metaboličkim promjenama uključujući hiperglikemiju, dislipidemiju, hipertenziju i metabolički sindrom. Ove metaboličke nuspojave povećavaju kardiovaskularni rizik i povezani su s terapijskom nesuradljivošću. Čini se da su pacijenti koji ranije nisu bili na terapiji antipsihoticima skloniji razvoju ovih metaboličkih abnormalnosti.

Važno je procjenjivati seksualno funkcioniranje pacijenata s psihijatrijskim bolestima s obzirom da psihičko stanje i s tim povezani tretman mogu doprinijeti seksualnoj disfunkciji

(SD). Seksualni problemi su visoko prevalentni u pacijenata s psihijatrijskim poremećajima. Mogu biti uzrokovani psihopatologijom samog poremećaja, ali i farmakoterapijom. Pozitivni simptomi (npr. halucinacije) i negativni simptomi (npr. anhedonija) shizofrenije mogu na negativan način interferirati sa interpersonalnim i seksualnim odnosima. Antidepresivi, stabilizatori raspoloženja, antipsihotici i anksiolitici mogu biti povezani sa seksualnim disfunkcijama vezano uz mehanizme djelovanja lijekova. Seksualne nuspojave mogu biti povezane s genetskim rizičnim čimbenicima, utjecajem na neurotransmitore i hormone i psihološkim elementima. Atipični antipsihotici imaju manje seksualnih nuspojava nego klasični antipsihotici. Seksualne disfunkcije povezane s psihotropnim lijekovima su vrlo učestala problematika u kliničkoj praksi, osobito u kroničnom tretmanu, utječući na kvalitetu života i terapijsku suradljivost. Antipsihotici koji povećavaju vrijednosti prolaktina i snažno blokiraju dopaminske receptore mogu također biti povezani sa seksualnom disfunkcijom. Mladi pacijenti koji boluju od psihoze i konkomitantne seksualne disfunkcije (erektilne i/ili poteškoće kod orgazma) imaju tendenciju lošijoj terapijskoj suradljivosti u kroničnom tretmanu što utječe na ishod liječenja. Hiperprolaktinemija je važna nuspojava antipsihotika. Javlja se učestalo kod konvencionalnih antipsihotika i nekih atipičnih antipsihotika (risperidon, amisulprid), ali je rijetka kod terapije ostalim atipičnim antipsihoticima (aripirazol, klozapin, olanzapin, kvetiapin, ziprasidon). Tipični antipsihotici imaju veću sklonost izazivanju hiperprolaktinemije od atipičnih. Simptomi hiperprolaktinemije uključuju ginekomastiju, galaktoreju, seksualne disfunkcije, neplodnost, oligomenoreju i amenoreju. Postoji povezanost između antipsihotika i produljenja QTc intervala, što je povezano s povećanim rizikom od torsade de pointes. Nadalje, podaci iz literature pokazuju da su lijekovi, genetika, spol, kardiovaskularni status, patološka stanja i elektrolitski disbalans povezani s produljenjem QTc intervala. Među antipsihoticima tioridazin je najviše povezan s produljenjem QTc intervala. Atipični antipsihotici mogu izazvati kardiovaskularne nuspojave kao što su aritmije i devijacije krvnog tlaka. Pacijenti sa shizofrenijom imaju veći rizik od kardiovaskularnog mortaliteta u odnosu na zdrave osobe, vjerojatno zbog ekscesivnog pušenja, samog poremećaja ili kombinacije obiju čimbenika.

Antipsihotici se razlikuju s obzirom na sklonost induciranja konstipacije. Klozapin može uzrokovati agranulocitozu. Također, tijekom tretmana klopazinom može se javiti hipersalivacija, a različita istraživanja pokazuju različitu učestalost javljajna hipersalivacije kod terapije klopazinom. Ostale nuspojave klopazina uključuju napadaje, sedaciju, tahikardiju, hipotenziju, hipertenziju, povećanje tjelesne težine, konstipaciju, urinarnu inkontinenciju, vrućicu. Antipsihotici mogu izazvati dermatološke nuspojave koje su većinom benigne, no mogu utjecati na terapijsku suradljivost. Najčešće javljane kožne nuspojave uključuju egzantematozne erupcije, kožne pigmentacije, fotosenzitivnost, urtikariju i pruritus.

ANTIDEPRESIVI

Ekstrapiramidni simptomi uključujući parkinsonizam, akatiziju, distoniju i tardivnu diskineziju učestalo se povezuju s akutnom ili kroničnom primjenom neuroleptika, a podaci iz literature otkrivaju značajan broj slučajeva sa sličnim kliničkim karakteristikama povezanih s tricikličkim antidepresivima, inhibitorima monoaminooksidaze i selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI). Podaci iz literature pokazuju da se ekstrapiramidni

simptomi (EPS) javljaju kod različitih skupina antidepresiva, da nisu povezani s dozom lijeka, a mogu se javiti kod kratkotrajnog ili dugotrajnog tretmana.

Novije generacije antidepresiva koriste se kao terapija prvog izbora u liječenju depresivnog poremećaja te se smatra da su sigurniji u odnosu na tricikličke antidepresive. Antidepresivi imaju potencijal induciranja povećanja tjelesne težine, pri čemu su triciklici i mirtazapin povezani s najvećim povećanjem tjelesne težine. Lijekovima inducirana hiperglikemija i dijabetes su globalni problem. To može predstavljati ozbiljan problem s obzirom da povećava rizik od mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija, infekcija, metaboličke kome, čak i smrti. Čini se da su antidepresivi u visokim dnevnim dozama češće povezani sa povećanim rizikom od dijabetesa.

Kardiovaskularni učinci triciklika uključuju ortostatsku hipotenziju, tahikardiju i usporavanje kardijalne kondukcije. Najčešća ozbiljna kardiovaskularna komplikacija većine triciklika je ortostatska hipotenzija. Postoje limitirani podaci da su SSRI-i kao skupina povezani s produljenjem QTc intervala; čini se da će ovaj fenomen inducirati citalopram prije negoli ostali.

Postoje izvještaji o hiperprolaktinemiji izazvanoj antidepresivima. Antidepresivi sa serotoninergičnom aktivnošću, uključujući selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina, inhibitore monominoooksidaze i neke triciklike mogu izazvati hiperprolaktinemiju.

Seksualna disfunkcija je čest simptom depresije. Premda se najčešće izvještava o smanjenom libidu, poteškoće kod uzbuđenja, rezultirajući vaginalnom suhoćom u žena i erektilnom disfunkcijom u muškaraca, te odgođeni orgazam također su učestali. Seksualna disfunkcija je učestala nuspojava tretmana većine antidepresiva i jedan je od predominantnih razloga za prerano prekidanje uzimanja lijekova. Antidepresivi sa serotoninergičkim djelovanjem mogu uzrokovati od blage pa do teže seksualne disfunkcije kao što su sniženi libido i odgođeni orgazam, anorgazmija i poteškoće kod uzbuđivanja. Depresivni poremećaj je povezan s oštećenjem seksualnog funkcioniranja i seksualnim nezadovoljstvom u neliječeni i liječeni pacijenata. Seksualne poteškoće tijekom tretmana antidepresivima često se razrješuju kako se popravljaju simptomi depresije, no mogu trajati kroz dulja razdoblja, smanjujući samopoštovanje i utječući štetno na raspoloženje i međuljudske odnose. Mnoge intervencije mogu biti razmatrane kod seksualnih disfunkcija povezanih s tretmanom antidepresivima, no niti jedan pristup nije „idealni“. Pacijenti često ne javljaju seksualne disfunkcije inducirane antidepresivima, što može imati značaje posljedice, uključujući terapijsku nesuradljivost koja rezultira relapsom depresivnog poremećaja. Seksualne disfunkcije inducirane antidepresivima su u određenoj mjeri ovisne o dozi, ali čimbenici vulnerabilnosti kod pacijenta su također važni. Postoje značajne razlike kod seksualne disfunkcije inducirane antidepresivima između muškaraca i žena.

Ostale nuspojave koje se češće javljaju kod terapije antidepresivima uključuju umor, nesanicu, mučninu, konstipaciju. Zbog aktivirajućih učinaka nekih antidepresiva mnogim pacijentima potrebno je dodatno propisati lijekove koji poboljšavaju spavanje. Dijareja se također javlja kod terapije antidepresivima. Kao i ostale gastrointestinalne nuspojave antidepresiva može biti prolazna i nestati unutar nekoliko tjedana, no kod nekih pacijenata može dulje trajati. Također, tijekom tretmana antidepresivima može se javiti povećanje tjelesne težine. Ovu pojavu nije uvijek jednostavno objasniti s obzirom da može biti znak poboljšanja kod pacijenata sa gubitkom na tjelesnoj težini kao simptomom depresije, zatim

rezidualni simptom u pacijenata koji prekomjerno jedu kada su u depresiji ili se može javiti potpuno neovisno od depresije i tretmana depresije. Kao nuspojava antidepresiva može se javiti i tremor ekstremiteta. Premda su triciklički antidepresivi općenito učinkoviti u tretmanu depresije, mogu izazvati nekoliko problematičnih nuspojava. Glavna među njima je njihova antikolinergička aktivnost koja varira od suhoće usta i konstipacije pa do potencijalno opasne urinarne retencije i konfuzije ili delirija u oboljelih ili starijih bolesnika. Mnogi triciklici djeluju sedativno. Također, problematičan je i potencijalni letalitet u slučaju predoziranja triciklicima.

LITERATURA

1. Andrade C. Cardiometabolic Risks in Schizophrenia and Directions for Intervention, 1: Magnitude and Moderators of the Problem. *J Clin Psychiatry*. 2016;77:e844-7.
2. Baldwin DS, Manson C, Nowak M. Impact of Antidepressant Drugs on Sexual Function and Satisfaction. *CNS Drugs*. 2015;29:905-13.
3. Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, Januzzi JL, Huffman JC. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics*. 2013;54:1-13.
4. Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother Psychosom*. 2016;85:270-88.
5. Casey DE. Tardive dyskinesia. *West J Med*. 1990;153:535-41.
6. Chalfoun C, Karelis AD, Stip E, Abdel-Baki A. Running for your life: A review of physical activity and cardiovascular disease risk reduction in individuals with schizophrenia. *J Sports Sci*. 2016;34:1500-15..
7. Clayton AH, Alkis AR, Parikh NB, Votta JG. Sexual Dysfunction Due to Psychotropic Medications. *Psychiatr Clin North Am*. 2016;39:427-63.
8. Coker F, Taylor D. Antidepressant-induced hyperprolactinaemia: incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs*. 2010;24:563-74.
9. Cornett EM, Novitch M, Kaye AD, Kata V, Kaye AM. Medication-Induced Tardive Dyskinesia: A Review and Update. *Ochsner J*. 2017;17:162-74.
10. Crisafulli C, Drago A, Sidoti A, Serretti A. A genetic dissection of antipsychotic induced movement disorders. *Curr Med Chem*. 2013;20:312-30.
11. Cuerda C, Velasco C, Merchán-Naranjo J, García-Peris P, Arango C. The effects of second-generation antipsychotics on food intake, resting energy expenditure and physical activity. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68:146-52.
12. Davydov L, Botts SR. Clozapine-induced hypersalivation. *Ann Pharmacother*. 2000;34:662-5.
13. Dayabandara M, Hanwella R, Ratnatunga S, Seneviratne S, Suraweera C, de Silva VA. Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017; 22:2231-41.
14. De Hert M, Hudyana H, Dockx L, Bernagie C, Sweers K, Tack J, Leucht S, Peuskens J. Second-generation antipsychotics and constipation: a review of the literature. *Eur Psychiatry*. 2011;26:34-44.
15. Fathallah N, Slim R, Larif S, Hmouda H, Ben Salem C. Drug-Induced Hyperglycaemia and Diabetes. *Drug Saf*. 2015;38:1153-68.

16. Friedman JH. Atypical antipsychotics in the EPS-vulnerable patient. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28:39-51.
17. Gill HS, DeVane CL, Risch SC. Extrapyramidal symptoms associated with cyclic antidepressant treatment: a review of the literature and consolidating hypotheses. *J Clin Psychopharmacol*. 1997;17:377-89.
18. Glassman AH. Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants. *Annu Rev Med*. 1984;35:503-11.
19. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs*. 2004;64:2291-314.
20. Henderson DC, Vincenzi B, Andrea NV, Ulloa M, Copeland PM. Pathophysiological mechanisms of increased cardiometabolic risk in people with schizophrenia and other severe mental illnesses. *Lancet Psychiatry*. 2015;2:452-64.
21. Himmerich H, Minkwitz J, Kirkby KC. Weight Gain and Metabolic Changes During Treatment with Antipsychotics and Antidepressants. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015;15(4):252-60.
22. Kane JM1. Tardive dyskinesia rates with atypical antipsychotics in adults: prevalence and incidence. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:16-20.
23. Kasantikul D, Kanchanatawan B. Neuroleptic malignant syndrome: a review and report of six cases. *J Med Assoc Thai*. 2006;89:2155-60.
24. Keks NA, Hope J, Culhane C. Management of antidepressant-induced sexual dysfunction. *Australas Psychiatry*. 2014;22:525-8.
25. Kelly K, Posternak M, Alpert JE. Toward achieving optimal response: understanding and managing antidepressant side effects. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(4):409-18.
26. Kennedy SH, Rizvi S. Sexual dysfunction, depression, and the impact of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29:157-64.
27. Khasawneh FT, Shankar GS. Minimizing cardiovascular adverse effects of atypical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014:273060. doi: 10.1155/2014/273060. Epub 2014 Feb 4.
28. Kulkarni SK, Naidu PS. Pathophysiology and drug therapy of tardive dyskinesia: current concepts and future perspectives. *Drugs Today (Barc)*. 2003;39:19-49.
29. Laursen TM, Munk-Olsen T, Vestergaard M. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2012;25:83-8.
30. Leung JY, Barr AM, Procyshyn RM, Honer WG, Pang CC. Cardiovascular side-effects of antipsychotic drugs: the role of the autonomic nervous system. *Pharmacol Ther*. 2011;135:113-22.
31. Madhusoodanan S, Alexeenko L, Sanders R, Brenner R. Extrapyramidal symptoms associated with antidepressants--a review of the literature and an analysis of spontaneous reports. *Ann Clin Psychiatry*. 2010;22:148-56.
32. Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics--a review. *Hum Psychopharmacol*. 2010;25:281-97.
33. Maher S, Cunningham A, O'Callaghan N, Byrne F, Mc Donald C, McInerney S, Hallahan B. Clozapine-induced hypersalivation: an estimate of prevalence, severity and impact on quality of life. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2016;6:178-84.

34. Mathews M, Gratz S, Adetunji B, George V, Mathews M, Basil B. Antipsychotic-induced movement disorders: evaluation and treatment. *Psychiatry* (Edgmont). 2005 ;2(3):36-41.
35. Miller DD. Review and management of clozapine side effects. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:14-7.
36. Montejo AL, Montejo L, Navarro-Cremades F. Sexual side-effects of antidepressant and antipsychotic drugs. *Curr Opin Psychiatry*. 2015;28:418-23.
37. Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry*. 2008;13:27-35.
38. Rojo LE, Gaspar PA, Silva H, Risco L, Arena P, Cubillos-Robles K, Jara B. Metabolic syndrome and obesity among users of second generation antipsychotics: A global challenge for modern psychopharmacology. *Pharmacol Res*. 2015;101:74-85.
39. Rudorfer MV, Manji HK, Potter WZ. Comparative tolerability profiles of the newer versus older antidepressants. *Drug Saf*. 1994;10:18-46.
40. Salvi V, Mencacci C, Barone-Adesi F. H1-histamine receptor affinity predicts weight gain with antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26:1673-7.
41. Shah AA, Aftab A, Coverdale J. QTc prolongation with antipsychotics: is routine ECG monitoring recommended? *J Psychiatr Pract*. 2014;20:196-206.
42. Tandon R. Antipsychotics in the treatment of schizophrenia: an overview. *J Clin Psychiatry*. 2011;72:4-8.
43. Tek C, Kucukgoncu S, Guloksuz S, Woods SW, Srihari VH, Annamalai A. Antipsychotic-induced weight gain in first-episode psychosis patients: a meta-analysis of differential effects of antipsychotic medications. *Early Interv Psychiatry*. 2016 ;10:193-202.
44. Torre DL, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3:929-51.
45. Tse L, Barr AM, Scarapicchia V, Vila-Rodriguez F1. Neuroleptic Malignant Syndrome: A Review from a Clinically Oriented Perspective. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13(3):395-406.
46. Tungaraza TE. Significant weight loss following clozapine use, how is it possible? A case report and review of published cases and literature relevant to the subject. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2016;6:335-342.
47. Waldinger MD. Psychiatric disorders and sexual dysfunction. *Handb Clin Neurol*. 2015;130:469-89.
48. Warnock JK, Morris DW. Adverse cutaneous reactions to antipsychotics. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(9):629-36.
49. Weiden PJ. EPS profiles: the atypical antipsychotics are not all the same. *J Psychiatr Pract*. 2007;13:13-24.
50. Wichniak A, Wierzbicka A, Jernajczyk W. Sleep and antidepressant treatment. *Curr Pharm Des*. 2012;18:5802-17.
51. Yogaratnam J, Biswas N, Vadivel R, Jacob R. Metabolic complications of schizophrenia and antipsychotic medications--an updated review. *East Asian Arch Psychiatry*. 2013;23:21-8.