Ninoslav Mímica, Suzana Uzun,
Oliver Kozumplik

**NUSPOJAVE**

**PSIHOFARMAKA**

odabrana poglavlja



'\* WED1CINSKA

v/$y NAKLADA klinika za psihijatriju vrapče

**NUSPOJAVE STABILIZATORA RASPOLOŽENJA I BENZODIAZEPINA**

Oliver Kozumplik, Suzana Uzun, Ninoslav Mimica

Bipolarni afektivni poremećaj, s promjenama raspoloženja između depresije i ma­nije, može zahvatiti do 1,5 % odraslih osoba te povećava rizik od suicida i dizabili- teta. U većine osoba stanje se poboljšava tijekom vremena, no dvije trećine osoba mogu imati rezidualne disfunkcije, a u barem 40 % mogu se epizode ponavljati. Premda epizode manije ili hipomanije određuju ovaj poremećaj, depresije su broj­nije i sa slabijim terapijskim odgovorom. S obzirom na to da se početne epizode depresije često pogrešno dijagnosticiraju, početak liječenja stabilizatorima ras­položenja često kasni. Nesuradljivost je pri uzimanju lijekova učestala i povezana sa slabim ili ograničenim kliničkim ishodima u liječenju bipolarnog poremećaja. Podatci iz literature otkrivaju da su nuspojave jedan od uobičajeno navođenih ra­zloga za nesuradljivost u terapiju stabilizatorima raspoloženja.

Efikasnost litija u akutnoj maniji opisana je još 1949. godine. Litij je u širokoj uporabi u liječenju bipolarnoga afektivnog poremećaja. Međutim, zabrinutost zbog nuspojava litija ima ulogu u terapijskoj nesuradljivosti tijekom terapije litijem. Pre­ma podatcima iz literature, nefrogeni dijabetes insipidus pojavljuje se u do 40 % pacijenata. Žeđ i ekscesivno uriniranje, mučnina i proljev te tremor učestale su nuspojave. Povećanje tjelesne težine i kognitivno oštećenje tijekom terapije litijem izazivaju veći distres u pacijenta i veća je vjerojatnost da će dovesti do terapijske nesuradljivosti tijekom terapije litijem. Litij ima štetne učinke na bubrege, štit­njaču i paratiroidne žlijezde, zbog čega su potrebne periodične kontrole krvnih parametara. U većini slučajeva s litijem povezani učinci na bubrege relativno su blagi. U malog, ali mjerljivog postotka pacijenata liječenih litijem pojavit će se progresivno bubrežno oštećenje. Povremeno je potrebno prekinuti te/apiju litijem zbog progresivne bubrežne insuficijencije. Hipotireoza inducirana litijem relativno je učestala, ali se lako dijagnosticira i liječi. U literaturi su također opisani slučajevi hiperparatireoidizma na terapiju litijem.

Prema podatcima iz Literature u vezi s učinkom Litija u terapijskim do­zama na ishod trudnoće, osnovni su učinci su kardijalne malformacije i po­većana tjelesna težina novorođenčadi pri porođaju.

Poznato je da litij ima interakcije s brojnim tipovima Lijekova za Liječenje različitih bolesti u ljudi. Ovo može iza­zvati ili povećanje ili smanjenje terapij­ske aktivnosti, uzrokujući sekundarne neželjene učinke ovog lijeka. Navedeno čini nužnim potragu za alternativama i/ili različitim kombinacijama s litijem u svrhu smanjenja neželjenih učinaka. Ove bi alternative trebale biti potentni stabilizatori raspoloženja kao monote- rapija ili bi trebalo naći najbolju kombi­naciju lijekova kako bi doza litija mogla biti smanjena, a osiguralo se potentno terapijsko djelovanje.

Potraga za alternativama litiju u li­ječenju poremećaja raspoloženja zapo­čela je s karbamazepinom i valproičnom kiselinom kasnih 70-ih godina prošloga stoljeća. Tijekom terapije valproičnom kiselinom učestale su nuspojave tipič­no benigne, no mogu se pojaviti i manje učestale, ali teže nuspojave. One uklju­čuju hepatotoksičnost, hiperamonemič- nu encefalopatiju, poremećaje koagula­cije i pankreatitis. Učestale nuspojave valproata uključuju povećanje tjelesne težine, gastrointestinalne simptome, sedaciju, tremor i blago povišenje vrijed­nosti jetrenih enzima. Teška je hepatal- na toksičnost rijetka u odraslih. Mnoge su nuspojave povezane s primijenjenom dozom i rješavaju se smanjenjem doze. Valproat je teratogen. Ovakvi učinci, uz vjerojatno povećan rizik od sindroma policističnih jajnika, ograničavaju upo­rabu valproata u žena u reproduktivnoj dobi. U takvih žena pri izboru stabiliza­tora raspoloženja mora se imati na umu rizik od teratogenosti, s izviještenim najvećim rizikom u trudnoći pri tzerapiji valproatom i najvećom zabrinutošću ti­jekom dojenja pri liječenju litijem. Upo­raba je valproične kiseline ograničena dvjema potencijalno životno ugrožava- jućim nuspojavama - teratogenošću i hepatotoksičnošću. Karbamazepin se započeo sustavno istraživati tijekom 70-ih 20. st. i postao je šire primjenji­van u liječenju bipolarnoga afektivnog poremećaja tijekom osamdesetih godi­na. Optimalna uporaba karbamazepina zahtijeva dobro poznavanje nuspojava i farmakokinetskih interakcija s ovim lije­kom. Nuspojave su često benigne, ali se rijetko mogu pojaviti teške hematološke, dermatološke i hepatalne manifestacije. Najčešće nuspojave povezane s karba­mazepinom jesu somnolencija, umor, vrtoglavica i glavobolja. Osip i leukope- nija mogu se pojaviti u oko 10 % pacije­nata, ali su u većini slučajeva benigne i prolazne. Rijetke teške nuspojave uklju­čuju agranulocitozu, aplastičnu anemiju, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu. Hiponatremija se pojavljuje u do pola osoba koje uzi­maju karbamazepin i, premda se često smatra da je asimptomatska, može vo­diti simptomima u rasponu od nesta­bilnosti i blage konfuzije do epileptičkih napadaja i kome. Tretman bipolarnog afektivnog poremećaja u trudnica uk­ljučuje mnoge izazove. Neki stabilizatori raspoloženja, npr. litij, natrijev valproat i karbamazepin, teratogeni su za ljude.

motoričke učinke, paradoksalne reak­cije, toleranciju i rebound, teratogene rizike, nastanak ovisnosti, simptome ustezanja te pitanja zloporabe. Najče­šća nuspojava benzodiazepinske tera­pije jest neželjena dnevna sedacija, na što bolesnika treba upozoriti, a u najve­ćem broju slučajeva može se regulirati, odnosno umanjiti titracijom i pravilnim izborom lijeka.

Nuspojave lamotrigina uključuju glavobolju, zamućenje vida, diplopi- ju, somnolenciju, ataksiju, vrtoglavi­cu, osip, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu, mučninu, infekciju i nesanicu.

Čini se da su pacijenti s bipolarnim afektivnim poremećajem pod većim rizikom od prekomjerne tjelesne teži­ne i pretilosti. Komorbidni poremećaj nekontroliranog prejedanja, broj de­presivnih epizoda, terapija lijekovima povezanima s povećanjem tjelesne težine, zasebno ili u kombinaciji, pre­tjerano konzumiranje ugljikohidrata te niske stope vježbanja čini se da su rizični čimbenici za povećanje tjelesne težine i pretilost u pacijenata s bipolar­nim afektivnim poremećajem. Rizik od povećanja tjelesne težine visok je pri terapiji litijem i valproatom. Stabiliza­tori raspoloženja kao što su litij, karba- mazepin i valproična kiselina (natrijev valproat) povezani su s povišenim rizi­kom os fetalnih malformacija. Alopeci- ja je učestala nuspojava u bolesnika na tretmanu stabilizatorima raspoloženja litijem, valproatom i karbamazepinom.

**BENZODIAZEPINI**

Kasnih 50-ih godina 20. stoljeća otkri­ven je prvi benzodiazepin klordiaze- poksid, a slijedilo je nekoliko srodnih lijekova te su ubrzo postali jedna od najvećih i najšire propisivanih skupina psihotropnih lijekova. Benzodiazepini se i dalje rutinski propisuju ne samo u psihijatriji nego i općenito u medicini. Spektar neželjenih učinaka povezanih s benzodiazepinima uključuje psiho-

Benzodiazepini su pokazali učinko­vitost u tretmanu bolesnika s anksio- znim poremećajima s različitim stup­njevima učinkovitosti. Uporaba benzo­diazepina ima prednosti jer imaju brz početak djelovanja i općenito se dobro podnose. Benzodiazepini su široko pro­pisivani za liječenje anksioznih poreme­ćaja i poremećaja spavanja. Premda su sigurni, brzo se razvija tolerancija na njihovu sedativnu aktivnost. Nagli prekid liječenja benzodiazepinima vodi pojavi simptoma ustezanja. Čini se da jg zabrinutost oko stvaranja tjelesne ovisnosti važan limitirajući čimbenik u dugotrajnom tretmanu s benzodiazepi­nima. Težina sindroma ustezanja odre­đena je multiplim čimbenicima, npr. dozom, trajanjem liječenja, načinom prekida liječenja, kao i farmakološkim svojstvima benzodiazepina. Postupno smanjivanje doze benzodiazepina u slučaju ovisnosti obično je dugotrajan proces koji traje nekoliko tjedana ili mjeseci. Često je povezan sa značaj­nim simptomima ustezanja i žudnje, sto može dovesti do ponovnog uzima­nja lijeka.

Paradoksalne reakcije na benzo­diazepine, karakterizirane pojačanom pričljivošću, uzbuđenjem i prekomjer-

nim kretanjem, relativno su rijetke i po javljuju se u manje od 1 % pacijenata. Prema podatcima iz literature, čini se da postoji umjerena povezanost izme­đu nekih benzodiazepina i naknadnoga agresivnog ponašanja u ljudi.

Nuspojave tijekom kronične upo­rabe diazepama uključuju amneziju, vrtoglavicu, ataksiju, konfuziju, sedaci- ju, depresiju i tahikardiju. Najčešće nu­spojave liječenja lorazepamom jesu se­d a čija i pospanost ubrzo nakon početka terapije. Prema podatcima iz literature, diplopija se također može pojaviti kod terapiji lorazepamom. Lorazépam je u širokoj primjeni u liječenju starijih oso­ba s anksioznim poremećajima i pove­zanim stanjima. Opisani su negativni učinci lorazepama na kognitivno funk­cioniranje, osobito memoriju. Tijekom terapije klonazepamom pojavljuju se pospanost i sedacija. Pri liječenju klor- diazepoksidom može se pojaviti pos- panost. Za alprazolam je izviješteno da

stvara pospanost.

Padovi u starijih osoba znatan se zdravstveni problem, a etiologija pa­dova obično uključuje više uzroka. Pri tome je potrebno pokloniti pozornost benzodiazepinima koji su u širokoj jporabi u starijih osoba. Benzodiaze- pini povećavaju rizik od padova kada se primjenjuju ili kao monoterapija ili u kombiniranoj terapiji. Preferira se rabiti kratkodjelujuće benzodiazepine da bi se izbjegli kumulativni učinci koji predisponiraju padovima. Velik dio pa­dova u starijih odraslih osoba povezan

je s uporabom benzodiazepina. ^

Zaključno, benzodiazepini su široko propisivana skupina lijekova, imaju brz početak djelovanja i općenito se dobro podnose, no važno je poznavati i njihove neželjene učinke i u tome smislu plani­rati optimalnu uporabu ovih lijekova u liječenju pojedinog pacijenta.

**LITERATURA**

1. Albrecht B. Staiger PK. Hall K. Miller P. Best D, Lubman Dl. Benzodiazepine use and aggressive behaviour: a systematic review. Aust N Z J Psychiatry. 2014:48[12):1096-114-
2. Bateson AN. Basic pharmacologic mecham- sms involved in benzodiazepine tolerance and withdrawal. Curr Pharm Des. 2002;8ll).5-21.
3. Beauclair L. Fontaine R. Annable L. Ho- lobow N. Chouinard G. Clonazepam in the treatment of panic disorder: a double-blind, placebo-controlled trial investigating the correlation between clonazepam concentra­tions in plasma and clinical response. J Clin Psychopharmacol. l994;14l2):TI1-8.

4 Berghuis B, de Haan GJ, van den Broek MP, Sander JW, Lindhout D. Koeleman BP. Epi-

demiology, pathophysiology and putative ge­netic basis of carbamazepine- and oxcarba- zepine-induced hyponatremia. Eur J Neurol. 20l6;23(9):1393-9.

5 Bialer M, Yagen B. Valproic Acid: second ge­neration. Neurotherapeutics. 2007;4h):l30-7-

6. Calcaterra NE, Barrow JC. Classics in che­mical neuroscience: diazepam [valium). ALb Chem Neurosci. 2014;5(4)'.253'60.

1. Dell’osso B. Lader M. Do benzodiazepines still deserve a major role in the treatment of psychiatric disorders? A critical reappraisal. Eur Psychiatry. 2013;28(i):7-20.
2. Diaz-Gutierrez MJ, Martinez-Cengotita- bengoa M, Saez de Adana E, Cano Al, Mar- tinez-Cengotitabengoa MT, Besga A, Segarra

R, Gonzälez-Pinto A. Relationship between the use of benzodiazepines and falls in ol­der adults: A systematic review. Maturitas. 2017;101:17-22.

1. Eberhard-Gran M, Eskild A, Opjordsmoen

S. Treating mood disorders during pre­gnancy: safety considerations. Drug Saf. 2005;28(8):695-706.

1. Fawcett JA, Kravitz HM. Alprazolam: pharma­cokinetics, clinical efficacy, and mechanism of action. Pharmacotherapy. 1982:2(51:243-54.
2. Freeman MP, Geienberg AJ. Bipolar disor­der in women: reproductive events and tre­atment considerations. Acta Psychiatr Scand. 2005;112[2):88-96.
3. Fuller MA, Dostrow V, Gupta S, Gazda TD. Practical considerations for carbamazepine use in bipolar disorder. Expert Opin Drug Saf. 2006 ;5(4):501-9.
4. Gajwani P, Kemp DE, Muzina DJ, Xia G, Gao K, Calabrese JR. Acute treatment of mania: an update on new medications. Curr Psychia­try Rep. 2006;8[6):504-9-
5. Geddes JR, Briess D. Bipolar disorder. BMJ Clin Evid. 2007. pii: 1014.
6. GerstnerT, Büsing D, Bell N, Longin E, Kas­per JM, Klostermann W, Hebing B, Hanefeld F, Eckel U. Hoffmann R, Bettendorf U, Weid­ner B, Wiemer-Kruel A, Brockmann K, Ne­umann FW, SandrieserT, Wolff M, König S. Valproic acid-induced pancreatitis: 16 new cases and +a review of the literature. J Ga­stroenterol. 2007;42(l):39-48.
7. Giles JJ, Bannigan JG. Teratogenic and de­velopmental effects of lithium. Curr Pharm Des. 2006;12(12):1531-41.
8. Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. Int J Bipolar Disord. 2016;4(1):27.
9. Goldsmith DR, Wagstaff AJ, Ibbotson T, Perry CM. Spotlight on lamotrigine in bipolar disor­der. CNS Drugs. 2004;i8(l):63-7-
10. Grünfeld JP, Rossier BC. Lithium nephrotoxici­ty revisited. Nat Rev Nephrol. 2009:5(51:270-6.
11. Haddad PM, Das A, Ashfaq M, Wieck A. A review of valproate in psychiatric pra­ctice. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2009;5151:539-51-
12. Hasnain M, Vieweg WV. Weight considera­tions in psychotropic drug prescribing and switching. Postgrad Med. 2013:125(5)-117-29-
13. Hood SD, Norman A, Hince DA, Melichar JK, Hulse GK. Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose flumazenil. Br J Clin Pharmacol. 2014:77(21:285-94.
14. Jha KK, Chaudhary DP, Rijal T. Dahal S. De­layed Stevens-Johnson Syndrome Secondary to the Use of Lamotrigine in Bipolar Mood Di­sorder. Indian J Psychol Med. 2017:39(21:209- 212.
15. Keck PE, McElroy SL. Bipolar disorder, obe­sity, and pharmacotherapy-associated weight gain. J Clin Psychiatry. 2003:64(12):1426-35-
16. Lucca JM, Ramesh M, Parthasarathi G, Ram D. Lorazepam-induced diplopia. Indian J Pharmacol. 2014:46(21:228-9.
17. Mancuso CE, Tanzi MG, Gabay M. Paradoxi­cal reactions to benzodiazepines: literature review and treatment options. Pharmacothe­rapy. 2004:24(91:1177-85-
18. Mago R, Borra D, Mahajan R. Role of ad­verse effects in medication nonadherence in bipolar disorder. Harv Rev Psychiatry. 2014:22(61:363-6.
19. Michael Kaplan E. DuPont RL. Benzodia­zepines and anxiety disorders: a review for the practicing physician. Curr Med Res Opin. 2005:21(61:941-50.
20. Mimica N, Folnegovic-Smalc V, Uzun S, Rusi- novic M. Benzodiazepini: za i protiv. Medicus 2002; 11(21:183-8.
21. Munjack DJ. Baltazar PL. Bohn PB, Cabe DD. Appleton AA. Clonazepam in the treatment of social phobia: a pilot study. J Clin Psychiatry. 1990:51 Suppl:35-40; discussion 50-3­
22. McKinney PA. Finkenbine RD, DeVane CL.

Alopecia and mood stabilizer therapy. Ann Clin Psychiatry. 1996:8(31:183-5.

1. Oruch R, Elderbi MA, Khattab HA, Pryme IF, Lund A. Lithium: a review of pharmacology, clinical uses, and toxicity, fur J Pharmacol. 2014;740:464-73-
2. Pomara N, Lee SH, Bruno D, Silber T, Greenblatt DJ, Petkova E, Sidtis JJ. Adver­se performance effects of acute lorazepam administration in elderly long-term users: pharmacokinetic and clinical predictors.

Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2015;56:129-35-

1. Post RM, Ketter TA. Uhde T, Ballenger JC. Thirty years of clinical experience with car- bamazepine in the treatment of bipolar ill­ness: principles and practice. CNS Drugs. 2007;21 (11:47-71 -
2. Szalat A, Mazeh H, Freund HR. Lithium-asso­ciated hyperparathyroidism: report of four cases and review of the literature. Eur J En­docrinol. 2009;160(2]:317‘23-
3. Thase ME. Pharmacotherapy of bipolar de­pression: an update. Curr Psychiatry Rep. 2006;8(6):478-88.

37 Vasudev K, Goswami U, Kohli K. Carbamaze- pine and valproate monotherapy: feasibility, relative safety and efficacy, and therapeutic drug monitoring in manic disorder. Psychop­harmacology (BerL). 2000;150(l):15-23-

1. Wang PW, Ketter TA. Clinical use of carba- mazepine for bipolar disorders. Expert Opin Pharmacother. 2005 Dec;6(l6):2887-902.
2. Wolf B, Griffiths RR. Physical dependence on benzodiazepines: differences within the class. Drug Alcohol Depend. 1991:29l2):153-6.
3. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z. Leibenluft E, Cohen L, Miller L, Manber R, Viguera A. Su- ppes T, Altshuler L. Management of bipolar di­sorder during pregnancy and the postpartum period. Am J Psychiatry. 2004;l6ll4):6o8-20.
4. Yosselson-Superstine S. Lipman AG. San­ders SH. Adjunctive antianxiety agents in the management of chronic pain. Isr J Med Sci. 1985:21 (2):113-7.

Kada je ri nih poren ili vrlo če prema po čenju nav Posljednji stajalište neka novi i doživotn tjelesnih „nepropis Farm; nastaju di plikacija t komorbid mećaji, pc uvijek pot Predu svrha je d hofarmaci liječenja i > i 0 moguć navedeno, te je nužne ali i djelov spojava kc