

Porast plazmatske koncentracije laktata tijekom terapije antipsihoticima

Glavina, Trpimir

Doctoral thesis / Disertacija

2012

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:129135>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-08**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Mr. sc. Trpimir Glavina, dr. med.

PORAST PLAZMATSKE KONCENTRACIJE LAKTATA TIJEKOM TERAPIJE
ANTIPSIHOTICIMA

DOKTORSKA DISERTACIJA

SPLIT, 2012.

KLINIKA ZA PSIHIJATRIJU
KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR SPLIT

VODITELJ RADA:

Prof. dr. sc. Goran Dodig, dr. med.

Predstojnik Klinike za psihijatriju,

Klinički bolnički centar Split

Ovaj rad sa zahvalnošću i ponosom posvećujem dobrim i dragim ljudima; onima koji su bili, jesu i bit će dio mog života. Sami će se prepoznati... moji učitelji, moji prijatelji i moja obitelj.

SADRŽAJ

1.UVOD.....	1
1.1.Psihoze.....	1
1.2. Antipsihotici.....	2
1.2.1. Indikacije antipsihotika.....	2
1.2.2.Antipsihotici prve generacije.....	2
1.2.3. Antipsihotici druge generacije.....	3
1.2.4. Mehanizam djelovanja antipsihotika.....	5
1.2.5.Nuspojave antipsihotika.....	6
1.3.Stanično disanje.....	19
1.3.1.Aerobni i anaerobni metabolizam.....	24
1.3.2.Acidobazna ravnoteža u krvi.....	25
1.4.Laktati.....	29
1.4.1.Metabolizam i klinički značaj laktata.....	29
2.HIPOTEZA.....	33
3.CILJ RADA.....	34
4.ISPITANICI I METODE.....	35
5.STATISTIKA.....	39
6.REZULTATI.....	40
7.RASPRAVA.....	67
8.ZAKLJUČCI.....	77
9.SAŽETAK.....	80
10.SUMMARY	82

11.LITERATURA.....	84
12. ŽIVOTOPIS.....	104

KRATICE

APG	antipsihotik prve generacije
ADG	antipsihotik druge generacije
EPS	ekstrapiramidne smetnje (nuspojave)
ADH	antidiuretski hormon
pH	mjera kiselosti ili bazičnosti
ADP	adenozin difosfat
ATP	adenozin trifosfat
NADH	nikotinamid adenin dinukleotid
pO ₂	parcijalni tlak kisika
pCO ₂	parcijalni tlak ugljičnog dioksida
ABS	acidobazni status
O ₂	kisik
CO ₂	ugljični dioksid
Na	natrij
K	kalij
Cl	klor
DNA	deoksiribonukleinska kiselina
HIV	virus humane imunodeficijencije
CPK	kreatin fosfokinaza
GUK	glukoza u krvi
MKB	međunarodna klasifikacija bolesti
ESRS	extrapiramidal symptoms rating scales
BB	puferska baza
BE	bazni višak

PORAST PLAZMATSKE KONCENTRACIJE LAKTATA TIJEKOM TERAPIJE ANTIPSIHOTICIMA

1. UVOD

1.1. PSIHOZE

Psihoze su teški psihički poremećaji, a neke od njih su i prave duševne bolesti u medicinskom smislu tog pojma. Radi se o dubokim oštećenjima psihičkih funkcija koje se manifestiraju kvalitativno izmijenjenim odnosom prema vlastitom «ja» i/ili prema objektima vanjskog svijeta. Kvalitativno su promijenjena osnovna obilježja osobnosti (njeno jedinstvo i integriranost) i/ili doživljaji komunikacije kao i odnosi takve osobe sa njenom socijalnom sredinom. U nekim slučajevima izraženo je i povlačenje iz realnog svijeta i prekid kontakta s njim. Objektivna realnost se često zamjenjuje bolesnim (sumanutim) idejama i osjetnim obmanama u vidu halucinacija. Kod povlačenja iz realnog svijeta u vlastiti imaginarni svijet (autizam), bolesnik razvija tzv. „autističko" ili „derealističko" mišljenje koje ne vodi računa o činjenicama i zakonitostima koje vladaju u realnom svijetu. Mišljenje se odvija u skladu sa željama, odnosno strahovanjima autistične osobe. Zbog iskrivljenog doživljavanja vlastitog „ja" i objektivne realnosti kao i zbog povlačenja iz nje, bolesnik se neobično i neadekvatno ponaša, pa je po tome često upadljiv čak i laicima (1,2).

Psihoze i psihotični poremećaji obuhvaćaju vrlo heterogenu grupu psihičkih poremećaja i bolesti koje bi se, s obzirom na temeljnu etiološku odrednicu, mogli svrstati u tri grupe: organske (simptomatske) psihoze, endogene psihoze i reaktivne psihoze.

Organske (simptomatske) psihoze (sinonimi: akutni i kronični moždani sindromi) počivaju na organskom i/ili funkcionalnom oštećenju mozga, čime se remeti i normalno psihičko funkcioniranje. Ove promjene mogu biti reverzibilne i ireverzibilne. U pitanju su primarne bolesti i oštećenja mozga ili somatske bolesti i poremećaji koji sekundarno oštećuju mozak. Oštećenja mozga mogu biti izazvana heredo-degenerativnim procesima, poremećajima moždane cirkulacije, fizičkom traumom, djelovanjem mikroorganizama i njihovih toksina, egzogenim i endogenim intoksikacijama, malnutricijom i drugim činiteljima. Psihoze, koje se razvijaju uslijed organskih promjena i disfunkcija mozga, ne ovise isključivo od prirode čimbenika koji su te poremećaje izazvali. Na njih utječe i lokalizacija patološkog procesa, brzina razvoja bolesti, kao i njen tijek i trajanje. Isti uzroci mogu davati različite

kliničke slike i sasvim različiti etiološki činitelji mogu dovoditi do sličnih kliničkih manifestacija. Prema tome, nijedan od organskih čimbenika nije u dovoljnoj mjeri specifičan za psihički poremećaj koji izaziva (3,4).

Endogene psihoze nastaju pretežno iz «unutrašnjih», uglavnom nepoznatih razloga. Najčešća među njima je shizofrenija (5) uz afektivne psihoze te endogene neshizofrene psihoze i paranoja. Još su klasici psihijatrije Kraepelin i Bleuler, govorili o znatnom udjelu shizofrenih bolesnika koji su razvijali psihotični sindrom na vrlo različite načine, ovisno o karakteru i ponašanju kroz djetinjstvo i ranu mladost kao i o uvjetnom karakteru oznake endogeno. Iznijeli su mišljenje da će se tek novim naučnim saznanjima utvrditi prava priroda ovih poremećaja i bolesti, čiji uzrok treba tražiti i u nasljednoj osnovi (6-12).

Reaktivne psihoze su poremećaji za koje se danas u kliničkoj praksi često koristi i sinonim „psihotična reakcija“. Sam naziv govori o tome da je za nastanak ovih psihoza presudno snažnije djelovanje raznih nepovoljnih čimbenika psihosocijalne prirode, odnosno psihičkog traumatskog doživljaja ili događaja. Reaktivne psihoze se razvijaju neposredno poslije takvih događaja, traju ograničeno vrijeme te uglavnom imaju dobru prognozu. Pretpostavlja se da postoji određeni psihopatološki potencijal u osoba koje psihotično reagiraju. Taj potencijal je veoma različit kod ljudi i kreće se od zanemarljivo malog do ekstremno visokog. Klinička ispoljavanja reaktivnih psihoza ovise o specifičnim individualnim obilježjima strukture osobnosti (1,2,13,14).

1.2. ANTIPSIHOTICI

1.2.1. Indikacije antipsihotika

Antipsihotici su lijekovi, općenito djelotvorni u liječenju pozitivnih psihotičnih simptoma (halucinacije, bizarno ponašanje, sumanutosti i dr.) neovisno o dijagnostičkoj kategoriji. Antipsihotici druge generacije djelotvorni su i u poboljšavanju negativnih psihotičnih simptoma (npr. nemotiviranost, socijalno povlačenje, afektivna zaravnjenost). Antipsihotici se ponekad rabe i u liječenju nekih formi nepsihotičnih bihevioralnih poremećaja: organski psihosindrom, Alzheimerova demencija, mentalna retardacija, delirij, Touretov sindrom, posttraumatski stresni poremećaj, prolazni psihotični simptomi u bolesnika s poremećajem ličnosti (15-24).

1.2.2. Antipsihotici prve generacije (APG)

Suvremeno psihofarmakološko liječenje psihotičnih poremećaja započelo je 1952. godine otkrićem antipsihotičkih svojstava klorpromazina kojim su liječeni shizofreni bolesnici. U početku je klorpromazin nazvan neuroleptičkim lijekom zbog njegova učinka na psihomotornu imobilizaciju. Tada se pretpostavljalo da su terapijska antipsihotička svojstva i nepovoljni motorički efekti nužno povezani, pa se slijedom toga u bolesnika namjerno izazivao neuroleptički sindrom - stanje psihomotorne zakočenosti, što je za bolesnike bilo vrlo neugodno i neprihvatljivo (14, 25-28). Stoga su klorpromazin i brojni antipsihotički lijekovi što su ga slijedili, nazvani neuroleptici (levomepromazin, tioridazin, haloperidol, flufenazin i dr.). Primjenom ovih lijekova terapijski učinci bili su gotovo neodvojivi od ekstrapiramidnih nuspojava (EPS). Uglavnom je prihvaćeno mišljenje da je antipsihotički učinak antipsihotika prve generacije, posljedica njihova blokiranja D2 dopaminskih receptora u limbičkom sustavu, dok redukcija aktivnosti u strijatumu izaziva EPS, uključujući i tardivnu diskineziju. Blokada dopaminskih receptora u hipotalamičko-pituitarnoj osi dovodi do hiperprolaktinemije (29-32).

To je predstavljalo značajan razlog za stvaranje novih antipsihotika koji će svojom djelotvornošću i podnošljivošću značajno nadmašiti one iz prve generacije.

1.2.3. Antipsihotici druge generacije (ADG)

Kada je 60-ih godina prošlog stoljeća sintetiziran klozapin, ubrzo je otkriveno da ima dobro antipsihotičko djelovanje, ali bez izazivanja ekstrapiramidnih nuspojava. Stoga je klozapin, koji je po svom odsustvu EPS, "odstupao" od profila nuspojava ranijih antipsihotika i nazvan atipičnim antipsihotikom (15, 33,34). Klozapin je potom postao prototip druge generacije antipsihotika, pa je tako, praktički, usmjerio razvoj antipsihotika na traženje lijekova koji imaju iste povoljne kliničke učinke, a bez rizika javljanja agranulocitoze koja se može javiti pri terapiji klozapinom i bez EPS koje prate liječenje prvom generacijom antipsihotika (35, 36).

Antipsihotici, što su se pojavili na tržištu nakon klozapina, koji je bio prvi, a sintetizirani su na temelju opaženog kliničkog učinka i farmakološkog profila djelovanja klozapina, nazivani su različito: "noviji" antipsihotici, "novi antipsihotici", "atipični antipsihotici" i "antipsihotici druge generacije". Naziv antipsihotici druge generacije (ADG) je po svemu sudeći najprikladniji pa je taj naziv uglavnom i prihvaćen kad se govori o ovoj

heterogenoj skupini lijekova što se klinički koriste za gotovo iste indikacije. Nadalje, ni svi ovi lijekovi nisu više novi (ili noviji), niti farmakološki ili klinički identični, već imaju različite farmakološke i kliničke učinke. Međutim, ostaje činjenica da su svi oni pripadnici druge, pa i drugačije, generacije antipsihotičkih lijekova (37-40).

Otkrićem novih antipsihotika pokazalose da i oni imaju brojne nuspojave, koje se bitno razlikuju od nuspojava klasičnih ili tipičnih antipsihotika prve generacije. Po mehanizmu djelovanja novi antipsihotici pokazuju jaki afinitet za serotoninski i za dopaminski sustav. Razlike među pojedinim antipsihoticima te generacije su dosta velike, a očituju se primarno u djelovanju na dopaminski sustav. Dok je, na primjer, djelovanje risperidona na D2 receptore relativno jako prisutno (ali značajno manje nego kod antipsihotika prve generacije), kod olanzapina, klopazina i kvetiapina je relativno značajno slabije, a istovremeno je djelovanje risperidona na serotoninske receptore značajno slabije nego olanzapina, klopazina i kvetiapina, što se klinički jasno prepoznaje prema profilu nuspojava (41). Novi se antipsihotici razlikuju po djelovanju i na ostale neurotransmitore, pri čemu se porast tjelesne težine primarno povezuje s djelovanjem na H1 receptore, ali i mogućom interakcijom endogenih molekula s mogućim djelovanjem na homeostazu potrošnje energije (42). Razlike među tim lijekovima su zapravo klinički mnogo veće po profilu nuspojava nego po učinkovitosti (43, 44).

Po čemu se antipsihotici druge generacije (ADG) razlikuju od antipsihotika prve generacije (APG)? Razlike su velike i bitne i sastoje se u slijedećem:

1. Većina ADG djeluje blokirajući na dopaminske, ali i na serotoninske receptore, samo što je u principu blokiranje serotoninskih receptora znatno jače izraženo od blokiranja dopaminskih receptora (45-50).
2. ADG pokazuju određenu selektivnost za pojedine skupine neurona, pa tako znatno jače blokiraju dopaminske neurone u mezokortikolimbickom sustavu, za koji pretpostavljamo da je odgovoran za nastajanje shizofrenije, a znatno manje blokiraju neurone u strijatumu, što je odgovorno za nastajanje EPS (51-58).
3. Znatno bolje djeluju na negativne i kognitivne simptome, što je ključno za povoljan terapijski uspjeh (18, 19, 36, 59, 60-68).

Osim afiniteta za dopaminske i relativno većem afinitetu za receptore serotonina (5HT-1a ,2a ,c ,3 ,6 ,7) i noradrenalina (alfa 1,2), oni mogu utjecati na funkcije ponašanja

posredovane glutamatskim receptorima. Naglašeno farmakološko svojstvo kao ključno za određivanje atipične aktivnosti, jest omjer između antagonizma D2 i 5HT-2a receptora. Tipično je za ADG, s izuzetkom amisulprida, da oni znato jače blokiraju 5 HT-2a receptore od onih dopaminskih, D2 receptora (43, 44, 52, 53, 69, 70).

ADG nisu homogena skupina, već su farmakološki dosta različiti. Neki su od njih, strukturalno slični klopazinu (npr. olanzapin, kvetiapin i zotepin), dok drugi kao npr. risperidon i sertindol imaju različitu kemijsku strukturu.

Dostupne studije pokazuju da antipsihotici druge generacije imaju učinke koji se jasno mogu razlikovati od onih tradicionalnih antipsihotika, a u nekim slučajevima se mogu razlikovati i međusobno. Za ADG postoji jasna granica između doza prediktivnih za antipsihotički učinak i doza prediktivnih za ekstrapiramidne nuspojave. Očito je da ADG nemaju identični farmakološki profil i mogu imati različite mehanizme djelovanja (36, 64, 71-75).

1.2.4. Mehanizam djelovanja antipsihotika

Razvoj psihofarmakologije započinje 50-ih godina 20-og stoljeća, otkrićem klorpromazina kao prvog antipsihotika (76). U vrijeme kada je otkriven klorpromazin, mehanizam antipsihotičnog djelovanja bio je još sasvim nepoznat. Tek nekoliko godina poslije (1957.) otkriva se njegovo blokirajuće djelovanje na postsinaptičke dopaminske receptore. Tako je zapravo, *ex iuvantibus*, otkriven jedan od temeljnih poremećaja koji se dugi niz godina smatrao osnovnim za nastajanje shizofrenije tj. hiperaktivnost centralnog dopaminergičnog sustava. Ta spoznaja nazvana je dopaminskom teorijom shizofrenije (25-27,30).

Kada je godine 1958. otkriven klopazin, serotoninско-dopaminski antagonist, koji u pravilu nije izazivao ekstrapiramidne fenomene u bolesnika, a s druge strane imao je izrazitiji antipsihotički učinak, on je nazvan atipičnim neuroleptikom. Pokazalo se da je serotonin posebno važan za deficitarne tj. negativne simptome shizofrenije, a na snagu je stupila serotoninско-dopaminska teorija shizofrenije.

Slijedeće godine i desetljeća dovela su do pronalaska brojnih antipsihotika koji također nisu u velikoj mjeri izazivali ekstrapiramidne nuspojave (sulpirid, risperidon, olanzapin, kvetiapin, sertindol, ziprasidon, zotepin, amisulprid, aripiprazol, iloperidon i još mnogih drugih u fazi istraživanja). Danas je u kliničkoj primjeni veliki broj raznovrsnih antipsihotika, koje je vrlo

teško klasificirati, upravo zbog njihove heterogenosti. Ipak, recentno, najzastupljenija i najprihvaćenija podjela antipsihotika je na antipsihotike prve generacije i antipsihotici druge generacije, kod čega je jedan od osnovnih kriterija, incidencija ekstrapiramidnih nuspojava, odnosno antidopaminergička aktivnost (77).

Mehanizam djelovanja antipsihotika nije do kraja razjašnjen, iako su opisani brojni učinci ove skupine lijekova na različite procese u središnjem živčanom sustavu. Antipsihotici blokiraju brojne receptore za različite neurotransmitske sustave tako da među njima postoje značajne farmakološke razlike glede terapijskih učinaka, ali i u profilu nuspojava (78).

Terapijski učinci antipsihotika usko su povezani sa njihovim djelovanjem na različite tipove dopaminskih receptora. Antipsihotici prve generacijepokazuju 20-30 puta veći afinitet za D2 receptore nego za D3, dok antipsihotici druge generacije imaju 2-3 puta veći afinitet za D3 nego za D2 receptore. Terapijska učinkovitost i potentnost antipsihotika povezuje se sa učinkom na mezolimbički sustav preko D2 receptora za antipsihotike prve generacije, a preko D3 i D4 receptora, za antipsihotike druge generacije (43, 44, 70, 79-81).

Blokada 5-HT2 **serotoninskih** receptora povezana je sa antipsihotičnim učinkom, a posebice sa učinkom na negativne simptome psihoze.

Sedativni učinak antipsihotika je najviše povezan sa blokadom **alfa-1 adrenergičkih** receptora dok blokada **alfa-2 adrenergičkih** receptora dovodi do ublažavanja depresivnih simptoma.

Blokadom muskarinskih receptora (**kolinergički sustav**) postiže se ublažavanje ili nestanak ekstrapiramidnih nuspojava i nekih negativnih simptoma.

Djelovanjem antipsihotika na **glutaminergički** sustav dolazi do poboljšanja kognitivnih funkcija i otklanjanja ili ublažavanja negativnih simptoma psihotičnog poremećaja.

Blokadom **histaminskih H1** receptora kod primjene antipsihotika, doći će do pojačanog sedativnog učinka (31, 37, 69, 82-84).

1.2.5. Nuspojave antipsihotika

Tijekom terapije antipsihoticima mogu se javiti brojne nuspojave, različite po svom intezitetu, od kojih neke mogu imati ozbiljne posljedice.

Najčešće nuspojave antipsihotika su od strane središnjeg, perifernog i vegetativnog živčanog sustava, a njihova učestalost može biti i do 80 %, ovisno o vrsti antipsihotika, načinu njegove primjene i dozi (85).

Od samog otkrića prvih antipsihotika pokazalo se da oni imaju brojne nuspojave, koje su uglavnom neželjene, jer često dovode do vrlo neugodnih osjećaja bolesnika i narušavaju kvalitetu življenja te povećavaju stigmatiziranost bolesnika, narušavajući i njihov izgled. Mehanizam djelovanja klasičnih, odnosno antipsihotika druge generacije, primarno je u blokadi D2-receptora te u značajno manjem broju, blokadi alfa-adrenergičnih i histaminskih receptora. Za razliku od novih antipsihotika, njihovo je djelovanje na serotonin minimalno. Za antipsihotike prve generacije APG (klasične antipsihotike) obično se vežu ekstrapiramidne motoričke nuspojave, koje su u bitnome pridonijele dodatnoj stigmatizaciji shizofrenih bolesnika. Nakon ponekad i vrlo kratkog, a gotovo uvijek nakon višemjesečnog liječenja tim antipsihoticima (flufenazin, haloperidol i drugi), bolesnici su često razvijali ekstrapiramidne nuspojave, koje su posljedica antagonističkog djelovanja na D2-receptore bazalnih ganglija. APG mogu dovesti do amenoreje i galaktoreje djelujući aktivirajuće na tuberoinfundibularni put, a pripisuje im se i moguća kognitivna deterioracija. U skladu s primarnim djelovanjem na D2-receptore ti antipsihotici pokazuju veliku učinkovitost u otklanjanju produktivnih simptoma psihoze (86, 87, 88, 89).

APG nosili su sa sobom najveći rizik za ekstrapiramidne nuspojave, pretjeranu sedaciju i usporenje kognicije (90). S drugom generacijom antipsihotika porastao je rizik za cerebrovaskularne incidente, iznenadnu smrt, za pojavu metaboličkog sindroma s pojavom prekomjerne tjelesne težine, intolerancijom glukoze, rezistencijom na inzulin i dislipidemijom. Seksualna disfunkcija i problemi vezani uz trudnoću i dojenje, također su nepoželjne nuspojave antipsihotičnog liječenja. Posebni rizik u liječenju psihoza je hematotoksični učinak (38, 91).

Za nuspojave antipsihotika možemo reći da ekstrapiramidne nuspojave i metabolički sindrom predstavljaju značajan problem u kliničkoj praksi, dok se ostale nuspojave pojavljuju sporadično kod pojedinih bolesnika.

Metaboličke nuspojave prate pretežno liječenje drugom generacijom antipsihotika, a u kliničkoj praksi zauzimaju danas sve veće značenje, ne samo zbog zdravstvenih rizika, već i zbog estetskih i stigmatizirajućih obilježja, što našim bolesnicima onemogućava potpunu i kvalitetnu socijalnu reintegraciju.

Ekstrapiramidne nuspojave (EPS)

Ove su nuspojave predstavljale veliki problem u terapiji jer su svojim neugodnim učinkom na bolesnika djelovale odbijajuće i smanjivale dalju suradljivost bolesnika, stigmatizirali su ih zbog čega su bolesnici često prekidali terapiju s konsekvativnim pogoršanjem psihoze i ponovnom potrebom hospitalizacije. Stope prevalencije za različite oblike EPS jako variraju, budući da pojavnost tih nuspojava ovisi o brojnim kliničkim i terapijskim varijablama. Procjenjuje se da će se te nuspojave javiti u 15-31 % bolesnika, iako prevalencija može biti mnogo viša, čak u do 60 % bolesnika liječenih antipsihoticima prve generacije (92, 93). EPS uključuju parkinsonizam, distoniju i akatiziju, a najteži je oblik EPS je tardivna diskinezija, koja je najčešće ireverzibilna. Njena je incidencija oko 5 % godišnje, tijekom prvih 5 godina liječenja, a u starijoj populaciji raste i preko 50% (54, 90, 94, 95).

EPS su najviše prisutne tijekom primjene antipsihotika prve generacije (haloperidol, flufenazin) zbog njihove neselektivne dopaminergičke blokade (54, 90). Očituju se u poremećaju motorike, kretnji i držanja bolesnika u obliku hipokinezije i akinezije, distonije, diskinezije, hipertonije (rigor) i neuroleptičkog parkinsonizma pa sve do tardivne diskinezije i malignog neuroleptičkog sindroma (76, 96, 97). Ove nuspojave se rjeđe pojavljuju kod uzimanja antipsihotika druge generacije kod kojih je izraženija dopaminsko-serotoninska ravnoteža kao i dopaminsko-kolinergički sklad (78, 98-100).

Ekstrapiramidne nuspojave mogu biti rane i kasne. ***Rane ekstrapiramidne nuspojave*** uključuju **distoničke reakcije, akatiziju i Parkinsonov sindrom**, dok je **tardivna diskinezija, kasna ekstrapiramidna nuspojava** (90).

Motoričke nuspojave nastaje primarno zbog blokade dopaminergičkih receptora u nigrostriatumu i posljedične hiperfunkcije acetilkolinergičkog sustava, što se klinički prezentira kao ekstrapiramidne nuspojave. Ove nuspojave jako su kompromitirale antipsihotičnu terapiju i dovodile do prekida uzimanja lijekova i učestalih recidiva bolesti. Za razliku od ranih ekstrapiramidnih nuspojava, tardivna diskinezija nastaje kod dugotrajne primjene antipsihotične terapije koja uzrokuje hipersenzibilizaciju receptora (101).

Rane ekstrapiramidne nuspojave pojavljuju se uobičajeno kod primjene viših doza klasičnih visokopotentnih APG kao što su haloperidol i flufenazin. Smanjuju se ili potpuno nestaju smanjenjem doze lijeka. Međutim, kod pojedinih bolesnika su zapažene značajne EPS i kod primjene nižih doza APG. EPS se mogu javiti i kod terapije ADG, čak i kod terapije antidepresivima (89, 91, 93, 102-106).

Akutne distoničke reakcije javljaju se u približno 10% bolesnika. Radi se o sporoj, trajnoj mišićnoj kontrakciji ili spazmu, koji zahvaća vrat (tortikolis), čeljust (trismus), jezik (protruzija), oči (okulogirne krize) i cijelo tijelo (opsitotonus). Mogu se javiti i kombinirane distoničke reakcije. Češće su kod mlađih muškaraca, ali se mogu pojaviti u oba spola (107, 108).

„**Zečji sindrom**“ javlja se kasnije tijekom liječenja antipsihoticima, a karakteriziran je perioralnim tremorom. Neki autori smatraju da je preteča tardivne diskinezije, te ga je potrebno što prije riješiti mijenjanjem antipsihotika (109, 110).

Akatizija je subjektivni osjećaj nemira, naročito prisutnog u nogama, te u svezi s tim i jake potrebe za stalnim kretanjem. Može se pojaviti bilo kada tijekom liječenja antipsihoticima i diferencijalno dijagnostički ju je teško razlučiti od nemira uslijed psihičkog stanja ili nekog drugog neurološkog zbivanja (111-114).

Parkinsonov sindrom sastoji se od trijasa simptoma: rigor, tremor i akinezija. Žene su pogođene češće. Poremećaj se može javiti bilo kada tijekom terapije, ali je najčešći u 40-im godinama života. Javlja se u 15% bolesnika.

Rigor je krutost mišića poput olovne cijevi. Mišić se opire pokretu i najbolje se ispituje na podlaktici, gdje se podlaktica pomiče po tipu „zupčanika“.

Akinezija je karakterizirana licem poput maske, bradikinezijom i nedostatkom pokreta. Može se zamijeniti s negativnim shizofrenim simptomima, tako da se dijagnoza mora temeljiti na više izvora informacija.

Tremor čine ujednačeni ritmični oscilirajući pokreti, koji su tipično sporiji od drugih tremora i vidljiv je u mirovanju. Tremor može biti unilateralan i bilateralan. Treba ga razlikovati od tremora drugih uzroka npr. Parkinson-ove bolesti, Wilson-ove bolesti i sl. Neparkinsonski tremor je finiji, brži i sklon je pogoršanju kod voljnih pokreta. Tremor zbog cerebralne bolesti je upravo takav i često ga prati nistagmus, ataksija i brzi govor (115-119).

Kasna ekstrapiramidna nuspojava je **tardivna diskinezija** koja se javlja s nevoljnim koreoatetoidnim pokretima, osobito lica, usana i jezika, pri dugotrajnoj primjeni antipsihotika (rijetko kraće od 6 mjeseci). U dugotrajnom liječenju klasičnim antipsihoticima vjerojatno i do 20% bolesnika razvije tardivnu diskineziju, a od toga 10% u teškom obliku. U povećanoj opasnosti su djeca, žene, starije osobe i osobe s poremećajem raspoloženja. Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze Huntingtonova bolest, Wilson-ova bolest, Tourettov poremećaj i sl. Jednom razvijena tardivna diskinezija je najčešće ireverzibilna i progresivna. Treba

razmisliti o prekidanju dosadašnje terapije, jer u 5-40% bolesnika dolazi do relativnog povlačenja kliničke slike (97, 120, 121). Kliničko iskustvo upućuje na podatak da klopazin ne dovodi do tardivne diskinezije i da primjena klopazina može ublažiti simptome. Pretpostavlja se da sama primjena klopazina ne smanjuje tardivnu diskineziju, već omogućava spontano povlačenje simptoma. To je u suglasju s literaturnim prikazima, koji upućuju da i klopazin u određenoj dužoj primjeni (preko dvije godine), može izazvati tardivnu diskineziju (122-124).

Od ostalih nuspojava treba naglasiti kardiovaskularne neželjene učinke tipičnih antipsihotika, hematološke nuspojave (leukopenija kod klopazina), gastrointestinalne smetnje, seksualne i urološke disfunkcije (pad libida, erektilne disfunkcije, smetnje ejakulacije, smetnje mokrenja, retencija urina) (89, 125, 126).

Hiperprolaktinemija kao nuspojava antipsihotične terapije je posljedica dopaminolitičkog učinka antipsihotika na tuberoinfundibularni sustav gdje dopamin djeluje kao inhibitorni faktor lučenja prolaktina. Galaktoreja i ginekomastija su posljedica povećane razine prolaktina (127, 128).

Polidipsija (ekscesivno pijenje velikih količina tekućine) je također jedna od nuspojava koja se može utvrditi u čak do 20% bolesnika na dugotrajnoj terapiji antipsihoticima, a posljedica je ili «sušenja» sluznica uzrokovanih atikolinergičkim efektom antipsihotika ili učinkom istih na lučenje ADH i aldosterona što uzrokuje osjećaj žeđi uz zadržavanje vode u organizmu (127, 129).

Antipsihotici i metabolički poremećaji

Posebnu pozornost, danas, zaslužuju učinci antipsihotika na metaboličke poremećaje. Brojne studije su pokazale da terapija antipsihoticima može dovesti do metaboličkih promjena, posebice promjena regulacije glukoze, razine lipida i tjelesne težine.

Liječenje ADG također se povezuje s porastom tjelesne težine i drugim metaboličkim nuspojavama. Posebno se istražuje pojava metaboličkog sindroma i liječenja antipsihoticima. Dodatni čimbenici rizika su genetska predispozicija, promjena u prehranbenim navikama, abnormalnost u zgrušavanju krvi, pušenje, zlouporaba alkohola, učestali stresovi, hipofizno-hipotalamička disfunkcija, povišen kardiovaskularni rizik i dr. (91, 130).

Metabolički sindrom je skup poremećaja koji uključuje poremećaj regulacije masti u tijelu, neosjetljivost na inzulin, povišen krvni tlak i trbušni tip debljine. Naziv inzulinska rezistencija i sindrom x, često se koriste za ovo stanje. Bolesnici koji pate od ovog sindroma

imaju povećan rizik za oboljevanje od bolesti srca i krvnih žila kod dijabetesa tip II. Metabolički sindrom nije jedna bolest već skup više njih: prekomjerna težina, poremećaj lipida u krvi, poremećen metabolizam glukoze, hipertenzija, upala koja pogoduje razvoju ateroskleroze, genetički čimbenici, povišene vrijednosti nekih enzima jetre i mokraćne kiseline (131-134). Vodeće zdravstvene institucije nisu suglasne oko točne definicije ovog poremećaja. Američka organizacija NCEP (National Cholesterol Education Program, 2001.) metabolički sindrom definira postojanjem trbušne debljine sa strukom većim od 104 cm (muškarci) i većim od 88 cm (žene), uz barem tri slijedeća kriterija:

- razine glukoze na tašte ≥ 6.1 mmol/L
- serumski trigliceridi ≥ 1.7 mmol/L
- serumski HDL kolesterol < 1.03 mmol/L (m) < 1.29 mmol/l (ž)
- krvni tlak $\geq 130/85$ mm Hg (135).

Svjetska zdravstvena organizacija definira metabolički sindrom postojanjem netolerancija glukoze ili rezistencija na inzulin zajedno s dva ili više od slijedećih kriterija:

- hipertenzija $> 160/90$ mm Hg
- trigliceridi > 1.7 mmol/l i/ili HDL < 0.9 (muškarci) i < 1.0 (žene)
- struk /bokovi > 0.9 (muškarci) i 0.85 (žene) i/ili $> ITM$ (indeks tjelesne mase) 30
- albuminurija > 20 mg/min ili albuminurija/kreatinurija > 20 mg/g (136).

Internacionalno udruženje za dijabetes predlaže slijedeće kriterije: centralna debljina je odraz inzulinske rezistencije, ali mjere su etnički specifične. Glikemija natašte odraz je inzulinske rezistencije. Glavni kriterij je opseg struka > 94 cm za muškarce i > 80 cm za žene uz 2 od 4 dodatna kriterija:

- HDL $< 1,03$ mmol/l za muškarce; $< 1,29$ mmol/l za žene
- trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/l
- RR ≥ 130 mm Hg sistolički; ≥ 85 mm Hg dijastolički
- GUK $> 5,6$ mmol/l. (137).

Većina istraživanja upućuje na činjenicu da primjena antipsihotika uzrokuje porast tjelesne težine. Porast tjelesne težine i metabolički poremećaji javljaju se upotrebom ne samo druge, već i prve generacije antipsihotika (138-140). Mehanizam porasta tjelesne težine dovodi se u vezu sa histaminskim receptorima, 5HT_{2C} i M₃ receptorma, kao i za sada nepoznatim X receptorima. Tako npr. porast tjelesne težine uz terapiju sulpiridom - selektivnim dopaminskim antagonistom, ukazuje da i bez utjecaja na dosad poznate receptore može doći do porasta tjelesne težine (141-143). Antagonizam 5HT_{2C} i H₁ veže se za porast tjelesne težine, a antagonizam M₃ receptora može mijenjati inzulinsku regulaciju. Receptor X može povećati inzulinsku rezistenciju, uvjetujući porast plazma triglicerida na tašte (144). Ovakvi podaci pokazuju nam da je mehanizam metaboličkih promjena kompleksan i pod uplivom različitih čimbenika.

Odnos između porasta tjelesne težine uzrokovanog antipsihoticima i pojave dislipidemije nije još uvijek sasvim jasan. Neka istraživanja upućuju na zaključak da povećanje tjelesne težine i metabolički sindrom nisu sigurno povezani s liječenjem s antipsihoticima, ali pojava dislipidemije je značajno povezana s antipsihotičnim liječenjem (145-148).

Antipsihotici se značajno razlikuju glede potencijala porasta tjelesne težine i uzrokovanja metaboličkog sindroma. Klozapin i olanzapin izazivaju značajan porast tjelesne težine, dok je porast tjelesne težine uzrokovan risperidonom i kvetiapiinom umjeren. Ziprasidon i aripiprazol imaju vrlo mali rizik za porast tjelesne težine (144, 149-152). Klozapin i olanzapin značajno povećavaju rizik pojave diabetesa i dislipidemije, kod risperidona i kvetiapina taj je rizik moguć, a ziprasidon i aripiprazol nemaju rizik za pojavu diabetesa i dislipidemiju (153-164.) Zaključno možemo reći da je populacija bolesnika koji se liječe antipsihoticima opterećena rizikom za razvoj metaboličkih promjena, što u konačnici rezultira većim rizikom za umiranje, ne samo od srčanih bolesti, već i od drugih uzroka. Zbog toga moramo povećati napore da spriječimo metaboličke promjene pravovremenom i sustavnom edukacijom naših bolesnika o ovom problemu.

Druge nuspojave antipsihotika

Kardiovaskularne nuspojave

Hipotenzivni učinak i tahikardija prate cirkulatorni kolaps. Ovakav razvoj može uzrokovati respiratornu depresiju i arest (89). **Ortostatska hipotenzija** prati primjenu antipsihotika cuklopentiksola i kvetiapina (91). Kardijalni učinci prisutni su u smislu prolongirane ventrikularne repolarizacije, kojim se posebno odlikuje tioridazin, zbog čega se sredinom 2005. godine potpuno povlači iz uporabe. Klinička istraživanja pokazala su utjecaj ziprasidona i sertindola na produženje QT intervala (100, 165, 166, 167, 168)

Mogući kardijalni učinci antipsihotika su: depresija ST spojnice, prolongirani T valovi i sl. U literaturi se opisuje i *iznenadna smrt kod primjene antipsihotika* (169). Ne postoje sigurni dokazi koji bi povezali primjenu antipsihotika i povećanje incidencije iznenadne smrti kod shizofrenih bolesnika (170).

Endokrinološke nuspojave

Hiperprolaktinemija je nuspojava koju prati galaktoreja, menstrualni poremećaji, amenoreja i anovulacija kod žena. Kod muškaraca posljedica je impotencija i azospermija sa ili bez galaktoreje i ginekomastije. Najveći utjecaj na hiperprolaktinemiju ima sulpirid, haloperidol, risperidon, olanzapin i klopazapin. Ziprasidon prolazno povišuje nivo prolaktina (171-177).

Seksualne nuspojave

Seksualne disfunkcije posljedica su hiperprolaktinemije, ali i adrenolitičkog i antikolinergičkog učinka antipsihotika (178). Tijekom terapije flufenazinom, haloperidolom i pimozidom česta je impotencija. Prijapizam, poremećaji ejakulacije i bol pri orgazmu mogu se javiti pri primjeni klorpromazina, flufenazina, klopazapina i dr. Sertindol i risperidon dovode do smanjenja ejakulatornog volumena. Seksualne nuspojave često dovode do odbacivanja i neprihvatanja antipsihotične terapije (179-181).

Trudnoća i dojenje

Budući da ne postoje studije, koje bi nam jasno ukazale na sigurnu primjenu antipsihotika tijekom trudnoće i dojenja, možemo se osloniti samo na naše kliničko iskustvo i pojedinačna klinička izvješća. Prema preporuci FDA, jedino je klorzapin lijek, koji spada u B skupinu po sigurnosti primjene u trudnoći. To znači da nema dokazano teratogeni učinak na životinjama, a da kontroliranih kliničkih studija nema. Većina ostalih antipsihotika, pripada u C skupinu lijekova. Ti lijekovi imaju teratogeni učinak na životinjama, a kontroliranih kliničkih studija nema. Antipsihotici se smiju primijeniti samo u slučaju kad je korist veća od mogućeg rizika. Opća je preporuka da se liječenje antipsihoticima treba izbjegavati tijekom trudnoće, a naročito u prvom trimestru trudnoće kao i tijekom dojenja (182-186).

Kožne nuspojave

Osip, fotosenzitivnost, kožne pigmentacije i lupusu nalik sindrom, također se mogu naći kod primjene pojedinih antipsihotika. Klorpromazin dovodi do specifičnih promjena na koži koje se ispoljavaju plavo-sivo-metalnom obojenošću kože na mjestima izloženim djelovanju sunčevih zraka. Alergijski dermatitis i fotosenzitivnost mogu se također pojaviti na početku liječenja i spontano se povući (89, 100, 187-189).

Očne nuspojave

Primjena klorpromazina, niskopotentnog APG, izaziva nakupljanje smeđih zrnaca u prednjem i stražnjem dijelu rožnice, a možda i leće. Nema oštećenja vida. Zamagljen vid i midrijaza, kao periferni antikolinergički učinci, češći su kod promjene klorpromazina i tioridazina. Zamagljen vid se može naći i kod primjene cuklopentiksola i risperidona, ali i kod flufenazina i haloperidola u kombinaciji s antikolinergikom (89, 100, 107, 190-193).

Gastrointestinalne nuspojave

Periferni antikolinergički učinci mogu uzrokovati gastrointestinalne nuspojave poput suhoće ustiju, opstipacije, mučnine i povraćanja. Antikolinergički učinak uzrokuje hipotoniju i usporava peristaltiku crijeva, što vodi u opstipaciju, ali i pojavu paralitičkog ileusa.

U početku liječenja zapažen je prolazan porast jetrenih transaminaza kod primjene nekih antipsihotika. Žutica je posljedica holestaze, zbog disfunkcije žučnih puteva, češća je kod primjene klorpromazina i fenotiazina (89, 99, 100, 188).

Hematološke nuspojave

Pri liječenju antipsihoticima mogu se javiti **leukopenija** sa smanjenjem broja leukocita ispod $3.5 \times 10^9/l$ i brojem granulocita do $1.5 \times 10^9/l$. **Granulocitopenija** se javlja pri smanjenju granulocita ispod $1.5 \times 10^9/l$, a **agranulocitoza** ispod $0.5 \times 10^9/l$. Klasični antipsihotici dovode do leukopenije i granulocitopenije u oko 5-15% bolesnika. Usporedne studije pokazuju da je incidencija klopazinom uzrokovane leukopenije i granulocitopenije niža nego pri liječenju haloperidolom i klorpromazinom (29). Incidencija agranulocitoze uzrokovane klopazinom je 1-2%, za razliku od 0,04-0,05% pri liječenju klasičnim antipsihoticima. Najčešće se javlja u prvih 18 tjedana liječenja, ali se može javiti bilo kada tijekom liječenja (194). Čini se da kombinacije dvaju i više antipsihotika predstavljaju značajan faktor rizika za hematološke nuspojave (195, 196). Novi antipsihotici također nisu lišeni rizika pojave agranulocitoze, koja je opisana pri primjeni risperidona (197).

Tijekom liječenja fenotiazinskim antipsihoticima moguća je pojava trombocitopeničke i netrombocitopeničke purpore, hemolitičke anemije i pancitopenije. Mihaljević-Peleš i suradnici, opisali su slučaj trombocitopenije uzrokovane kombinacijom klopazina i flufenazina (196). U literaturi se također nalaze izvješća o trombocitopeniji na sam klopazin.

Zaključno možemo reći da su hematološke nuspojave potencijalno opasna komplikacija antipsihotičnog liječenja i potreban je oprez i praćenje krvne slike, obavezno kod klopazina. Agranulocitoza kad se pojavi karakterizirana je naglim početkom – soorom, ulceracijama usne šupljine, povećanom tjelesnom temperaturom, petehijama i malaksalošću. Letalitet je visok i može biti do 30%. Treba promptno prekinuti antipsihotično liječenje, izolirati bolesnika i intenzivno liječiti infekciju (198-200).

Maligni neuroleptički sindrom

Maligni neuroleptički sindrom (MNS) predstavlja idiosinkratsku, rijetku i nerijetko, fatalnu komplikaciju liječenja antipsihoticima. Prema procjenama, javlja se u oko 1% bolesnika na antipsihoticima, a muškarci su pod veći rizikom od žena. Češće se javlja pri primjeni potentnih APG (haloperidol, flufenazin), zatim kod kombinacija antipsihotika,

posebice pri parenteralnoj terapiji antipsihotika, a posljedica je jake dopaminergičke inhibicije. Klinički znaci su: ekstrapiramidni simptomi (rigor do stupora), povišena tjelesna temperatura (preko 38⁰C), promjena svijesti, vegetativne disfunkcije, hipertenzija, tahikardija, tahipneja, znojenje, inkontinencija) i karakteristični laboratorijski nalazi (porast CPK, LDH, leukocitoza, mioglobinurija, acidoza). Smrtnost je između 10 i 20%, a po nekim izvješćima i do 50%. Smrt nastupa zbog kardijalne dekompenzacije ili respiratorne insuficijencije. Komplikacije mogu biti, bubrežna insuficijencija, rabdomioliza i respiratorne krize (97, 201-204). Bolesnika je potrebno zbrinuti u jedinici intenzivne skrbi i primijeniti opću rehidraciju bolesnika uz praćenje vitalnih znakova. Glede terapije, najvažnije je što prije klinički posumnjati na MNS, promptno isključiti antipsihotik iz terapije te ordinirati bromergon i dantrolen. Bromergon, kao dopaminski agonist, međutim, može ponovo akutizirati psihotičnu sliku, što otežava zbrinjavanje ovakvog bolesnika (96, 205).

Neurološke i psihičke nuspojave

Snižavanja epileptičkog praga također je jedna od češćih neuroloških nuspojava antipsihotične terapije. O njoj naročito treba voditi računa kod primjene klopazina. Psihičke komplikacije očituju se u vidu agitacije, depresivnog pomaka, hipersedacije i medikamentoznog delirija. Depresivni pomak je relativno česta pojava nakon liječenja klasičnim antipsihoticima, ali se može vidjeti i pri liječenju s drugom generacijom antipsihotika. Nastupa obično nakon floridne, jako produktivne kliničke slike psihoze. Nije poznata prava etiologija ovog poremećaja. Antidepresivi kao dodatna terapija antipsihoticima, mogu biti od koristi pri olakšavanju tegoba bolesniku, ali je isto tako primjećeno, da depresivni pomak ima svoje trajanje od oko godine dana. Tada treba biti posebno oprezan jer u tom razdoblju postoji opasnost od pokušaja suicida. Hipersedacija je posljedica blokade histaminskih H1 receptora što je najčešće kod klorpromazina, klopazina, olanzapina i kvetiapina. Medikamentozni delirij javlja se pri liječenju s antipsihoticima koji imaju jaki antikolinergički učinak (89, 100, 129, 188, 194, 206).

Ostale nuspojave

Retencija urina posljedica je antikolinergičkog učinka i češća je kod primjene klorpromazina i tioridazina (207).

Salivacija i sijaloreja s hipertermijom i vrtoglavicom javljaju se pri liječenju klopazinom (126). Premda se radi o benignim nuspojava, one bitno narušavaju izgled i kvalitetu života psihotičnih bolesnika.

Brojna su istraživanja i radovi koji opisuju nuspojave antipsihotika prve i druge generacije, ukazujući tako na iznimno ozbiljan problem s kojim se svaki psihijatar kliničar svakodnevno suočava i o čemu treba voditi brigu, jednako kao i o simptomima bolesti koja se liječi.

Kod terapije klorpromazinom i drugim tipičnim nisko potentnim fenotijazinskim antipsihoticima, pokazana je abnormalna regulacija glukoze (153). Kod istih antipsihotika, studija koju je još šezdesetih godina prošlog stoljeća radio Thonnard-Neumann, bilježi prevalenciju dijabetesa od 4,2% do 17,2 % (208).

Također su potvrđene i promjene u plazmatskoj koncentraciji lipida i povećanju tjelesne težine kod bolesnika koji su na terapiji nisko potentnim fenotijazinima (138, 209).

Koller i suradnici su opisali 20 slučajeva hiperglikemije kod terapije haloperidolom (154).

O pojavi dijabetesa, hiperglikemije te poremećaju u regulaciji glukoze i lipida govori više studija. U meta analizi Allison-a i suradnika prikazano je prosječno povećanje tjelesne težine od 4 kg kod bolesnika koji su bili na terapiji klopazinom (atipični antipsihotik) preko 10 tjedana, dok je duži tretman (6-12 mjeseci) sa klopazinom povezan sa daljnjim povećanjem tjelesne težine (6-12 kg) (210). Neke studije opisuju i značajno veći porast u tjelesnoj težini, pa su Bustillo, Buchanan, Irish i Breier pokazali da je čak više od 20 % bolesnika dobilo više od 20 % na težini nakon 52 tjedna terapije klopazinom(139).

Neki radovi su pokazali povezanost terapije klopazinom i novootkrivenog dijabetesa kao i poboljšanje istog nakon prekida terapije klopazinom. Težina hiperglikemije udružena sa terapijom klopazinom može varirati od blage intolerancije glukoze pa do ketoacidoze i hiperosmolarne kome. (155-157).

Mnoga istraživanja i radovi o antipsihoticima i njihovim neželjenim učincima su nekonzistentni i kontraverzni. O tome nedvojbeno svjedoči kompleksnost mehanizama djelovanja kao i niz drugih čimbenika koji se upliću u djelovanje i ispoljavanje nuspojava kod ovih lijekova.

Pokazan je statistički značajno veći rizik od razvoja dijabetesa kod terapije klozapinom nego sa tipičnim antipsihoticima (158), risperidonom ili kod ispitanika bez antipsihotične terapije (159). S druge strane više studija nije pokazalo značajne razlike glede rizika od pojave dijabetesa u svezi sa terapijom klozapinom, haloperidolom ili drugim tipičnim antipsihoticima (147, 160).

U analizi 39 bolesnika liječenih klozapinom pokazano je statistički značajno povećanje razine triglicerida u odnosu na početak liječenja, a koje je bilo opet statistički značajno veće od razine triglicerida skupine bolesnika koji su liječeni haloperidolom (146). Dvije kontrolirane studije su također pokazale promjene u razini lipida (kolesterol i trigliceridi) kod bolesnika tretiranih tipičnim (haloperidol) i atipičnim (klozapin, olanzapin, risperidon, kvetiapin) antipsihoticima gdje je pokazano značajnije povećanje razine lipida u grupi bolesnika liječenih klozapinom, posebice u odnosu na risperidon (161, 162).

Jedna velika analiza koja je uključila 38 632 shizofrena bolesnika, tretirana prvom (n=15 984) ili drugom (n=33 648) generacijom antipsihotika, je pokazala da su bolesnici liječeni olanzapinom (k tome još i mlađi od 40 godina) imali značajno veći rizik od oboljevanja od dijabetesa nego oni liječeni tipičnim antipsihoticima (158).

U velikoj retrospektivnoj analizi u Velikoj Britaniji, mjeren je rizik od pojave hiperlipidemije kod shizofrenih bolesnika liječenih risperidonom, olanzapinom (ADG) i APG. Koristili su se podaci dobiveni između 1997. i 2000. godine, gdje je kod 1268 bolesnika, od ukupno analiziranih 18 309, utvrđena hiperlipidemija i to najviše (807) kod onih tretiranih prvom generacijom antipsihotika (tipični). Incidencija za hiperlipidemiju je bila 17,04 na 1000 bolesnika godišnje (163).

U preglednom članku Newcomer-a iz 2005. godine, o metaboličkim nuspojavama antipsihotika, bilježi se povećani broj radova koji opisuju dijabetes, ketoacidozu, hiperglikemiju i disregulaciju lipida u bolesnika koji su liječeni atipičnim antipsihoticima. To povećava sve veću zabrinutost o vezi između metaboličkih promjena i liječenja atipičnim antipsihoticima (klozapin, risperidon, olanzapin, kvetiapin, amisulprid, ziprazidon, zotepin i aripiprazol (130).

1.3. STANIČNO DISANJE

Stanice dobivaju energiju iz hranjivih tvari: ugljikohidrata, masti i bjelančevina. Ugljikohidrati se razgrađuju na monosaharide, masti na glicerol i masne kiseline, a bjelančevine na aminokiseline. Glukoza predstavlja gotovo 80% konačnog proizvoda probave ugljikohidrata, a uz nju fruktoza i galaktoza. Skoro sva galaktoza i veliki dio fruktoze se u jetri također pretvaraju u glukozu što u konačnici znači da više od 95 % svih monosaharida postaju glukoza. U slučajevima kada se koncentracija glukoze u krvi smanji ispod normalne vrijednosti, jetra glikoneogenezom počinje aminokiseline i glicerol iz triglicerida pretvarati u glukozu. Kako bi se iz hranjivih tvari stvorila energija, one kemijski reagiraju s kisikom unutar stanice i to nazivamo staničnim disanjem. Pri tome se sintetizira adenozin-trifosfat (ATP), tzv. «energetski novac stanice».

Mitohondriji

95 % ATP stvorenog u stanici nastaje u mitohondrijima. To su organeli koji se nalaze u staničnoj citoplazmi i u kojima se iz hranjivih tvari stvara energija. U stanici ih može biti više desetaka do nekoliko tisuća što ovisi o energetske potrebama stanice. Kad u stanici postoji potreba za većom količinom ATP, od jednog mitohondrija može nastati više njih.

Mitohondrij je građen od:

- vanjske membrane,
- vanjske komore,
- unutrašnje membrane s policama na kojima su pričvršćeni oksidacijski enzimi,
- matriksa u kojem su otopljeni enzimi potrebni za dobivanje energije.

Stanično disanje počinje ulaskom glukoze u stanicu. Glukoza u stanicu ulazi mehanizmom olakšane difuzije tj. difuzijom posredovanom nosačem. U lipidnom matriksu stanične membrane je veliki broj bjelančevinastih molekula (nosača) koje vezuju glukozu i prenose je s jedne na drugu stranu membrane te je zatim otpuste. Glukoze se tim mehanizmom prenosi iz područja veće koncentracije u područje manje koncentracije. Inzulin povećava prijenos glukoze olakšanom difuzijom. Kad gušterača ispušta veće količine inzulina, prijenos glukoze se ubrzava u mišićnim stanicama čak 15 puta nego kad se inzulin ne luči.

Fosforilacija glukoze

Odmah po ulasku u stanicu, glukoza se spaja s fosfatnim radikalom uz pomoć enzima glukokinaze ili heksokinaze te nastaje glukoza-6-fosfat. Taj se proces zove fosforilacija i služi za zadržavanje glukoze u stanici jer bi u protivnom, glukoza mogla difundirati iz stanice. Za taj proces se potroše dvije molekule ATP. Reakcija je potpuno ireverzibilna, osim u stanicama jetre, bubrežnih kanalića i crijevnog epitela, u prisustvu enzima glukoza fosfataze.

Glukokinaza ili heksokinaza + 2 ATP

Glukoza 
glukoza – fosfataza (u jetri)

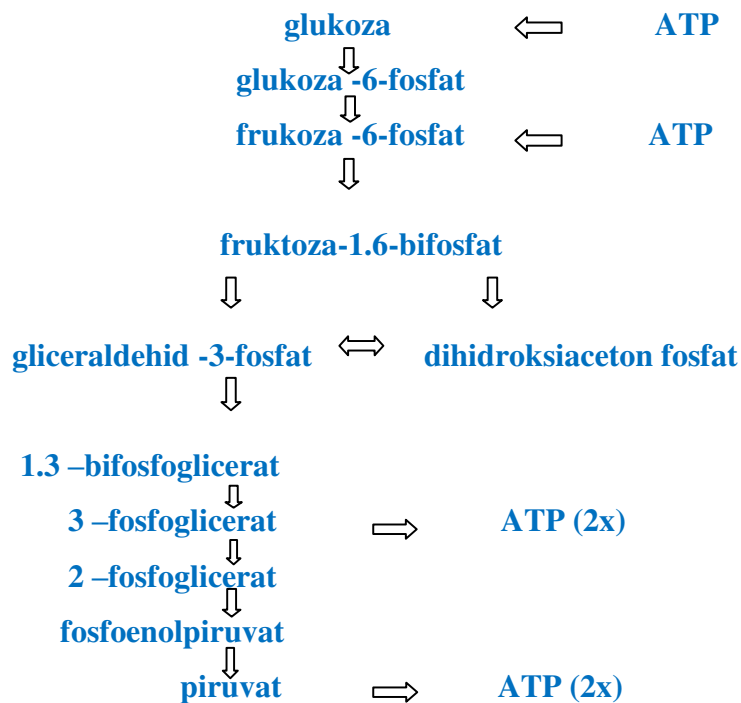
Glikogeneza i glikogenoliza

Ukoliko se monosaharidi (npr. glukoza) pri ulasku u stanicu odmah ne iskoristi za stvaranje energije, povećana koncentracija topljivih monosaharida bi prouzročila težak poremećaj osmotskih tlakova unutar i izvan stanice. Zbog toga se glukoza, koje se ne treba odmah upotrijebiti za oslobađanje energije, pohranjuje u obliku glikogena tj. velikog polimera glukoze. Glikogeneza je proces stvaranja glikogena iz bilo kojeg oblika monosaharida, mliječne kiseline, glicerola, pirogroždane kiseline i nekih deaminiranih kiselina koji se mogu pretvoriti u glukozu. Tom se pretvorbom omogućuje pohranjivanje golemih količina ugljikohidrata bez znatnije promjene osmotskog tlaka u staničnoj tekućini. Obrnuti proces je glikogenoliza odnosno proces razgradnje pohranjenog glikogena u glukozu. Molekule glukoze se postupno otcjepljuju na svakom ogranku glikogenskog polimera postupkom fosforilacije. Taj proces katalizira enzim fosforilaza, a njega mogu specifično aktivirati adrenalin i glukagon.

Glikoliza

Najvažniji način oslobađanja energije iz molekule glukoze počinje glikolizom. Konačni proizvodi glikolize kasnije se oksidiraju kako bi dali energiju. Glikoliza znači razgradnju molekule glukoze na dvije molekule pirogroždane kiseline što se zbiva u deset uzastopnih kemijskih reakcija. Svaku reakciju katalizira najmanje jedan specifični

bjelančevinasti enzim. Glukoza se najprije pretvara u fruktoza-1,6-difosfat i za taj proces utroše se dva ATP. Zatim se razgrađuje u dvije molekule sa tri ugljikova atoma (gliceraldehid-3-fosfat), od kojih se svaka dalje u pet uzastopnih reakcija pretvara u pirogroždanu kiselinu. U glikolitičkom se procesu iz molekule glukoze u većini koraka oslobađa malo slobodne energije. Ipak u fazama između 1,3-difosfoglicerolske kiseline i 3-fosfoglicerolske kiseline, a i kasnije između fosfoenol pirogroždane kiseline i pirogroždane kiseline, oslobađaju se količine energije veće od 50 kJ po molu koliko je potrebno za tvorbu ATP. Tako iz svakog mola fruktoza-1,6-difosfata koji se razgradi do pirogroždane kiseline, nastaje ukupno 4 mola ATP. Prije nego što započme glikoliza, 2 se mola ATP moraju potrošiti za fosforilaciju ishodišne glukoze da bi nastala fruktoza-1,6-difosfat. Dakle, u glikolitičkom procesu dobijaju se samo 2 mola ATP na svaki mol iskorištene glukoze što znači da se u obliku ATP pohrani 100 kJ energije.



Slika 1. Glikoliza se sastoji od dvije faze: ulaganja energije i oslobađanja energije.

Pretvorba pirogroždane kiseline u acetil-koenzim A

Pretvaranje dviju molekula pirogroždane kiseline u dvije molekule acetil-koenzima A obavlja se u dva koraka i pri tome se oslobađaju dvije molekule CO₂ i četiri vodikova atoma. Dvije molekule pirogroždane kiseline spajaju se s koenzimom-A tvoreći acetil-koenzim A (acetil-CoA) pri čemu se ne stvara energija. Šest molekula ATP dobivamo kasnije pri oksidaciji tih četiriju atoma vodika.



Ciklus limunske kiseline (Krebsov ciklus)

Ciklus limunske kiseline je slijed kemijskih reakcija u kojima se acetil-CoA razgrađuje do CO₂ i vodikovih atoma, a CoA se odvaja kako bi se opet mogao upotrijebiti u pretvorbi pirogroždane kiseline. Sve te reakcije se zbivaju u matriksu mitohondrija. Oslobodeni vodikovi atomi kasnije oksidiraju oslobađajući pri tome ogromne količine energije potrebne za tvorbu ATP.

Na svaku metaboliziranu molekulu glukoze, u Krebsov ciklus ulaze dvije molekule acetil-CoA i šest molekula vode. Oni se razgrade na 4 molekule CO₂, 16 molekula vodika i 2 molekule koenzima A, pri čemu nastaju dvije molekule ATP.

Reakcija:



Pri otcjepljivanju CO₂ od supstrata pomažu bjelančevinasti enzimi nazvani dekarboksilaze. CO₂ se zatim otapa u tjelesnim tekućinama i prenosi u pluća gdje se izdiše. Tada nastaje 16 vodikovih iona što uz 4 nastala u glikolizi i 4 tijekom stvaranja acetil CoA iz pirogroždane kiseline, daje ukupno 24 vodikova iona na jednu molekulu glukoze. Ti vodikovi ioni se, uz pomoć specifičnih bjelančevinastih enzima dehidrogenaze, otpuštaju u paru u staničnu tekućinu, od kojih se 20 odmah spaja s nikotinamid-adenin-dinukleotidom (NAD), a

preostala 4 vodikova iona pomoću specifične dehidrogenaze prelaze izravno u proces oksidacije. Dakle kod glikolize se stvaraju dvije molekule ATP, u ciklusu limunske kiseline još dvije, a 90 % ukupnog ATP stvorenog metabolizmom glukoze, nastaje naknadnom oksidacijom vodikovih atoma koji se oslobađaju pri razgradnji glukoze.

Oksidacija vodika

Oksidacija vodika se odvija u mitohondrijima u nizu reakcija, uz pomoć katalizatora tj. enzima, a naziva se još i oksidativna fosforilacija prilikom koje se stvara velika količina energije za tvorbu ATP. U tim reakcijama:

1. Od svakog vodikovog atoma nastaju vodikov ion i 1 elektron,

- pošto se vodikovi atomi iz hranjivih tvari oslobađaju u parovima od jednog odmah nastaje vodikov ion H^+ a drugi se spoji s NAD^+ pa nastaje NADH koji zatim oslobađa i taj vodikov atom u obliku iona H^+ (tako se obnavlja i NAD koji se može neprestano opet obnavljati).

- elektroni koji su otpušteni iz tih atoma vodika ulaze u prijenosni lanac elektrona sastavljen od primatelja elektrona koji se mogu naizmjenice reducirati ili oksidirati primanjem ili otpuštanjem elektrona. Lanac se nalazi u unutrašnjoj membrani mitohondrija. Na kraju lanca nalazi se citokrom – oksidaza koji otpuštanjem dvaju elektrona reducira elementarni kisik u ionski oblik koji se zatim s vodikovim ionima spaja u molekulu vode.

2. Pomoću tih elektrona kisik otopljen u tekućinama spaja se s molekulama vode pri čemu nastaju hidroksidni ioni,

3. Vodikovi i hidroksidni ioni međusobno se spajaju tvoreći vodu.

4. Tijekom tih oksidacijskih reakcija stvara se velika količina energije za tvorbu ATP.

Energetika staničnog disanja

Tvorba ATP

Cijelom unutrašnjom stranom mitohondrija proteže se velika bjelančevinasta molekula ATPaza koja se u unutrašnji matriks izbočuje zadebljanjem. Pošto je koncentracija pozitivno nabijenih iona vodika u vanjskoj komori velika oni se vraćaju u matriks mitohondrija prolazeći pri tom kroz ATPazu. ATPaza iskorištava energiju nastalu prolazom vodikovih iona kroz nju za pretvaranje ADP u ATP, spajajući ADP sa slobodnim ionskim fosfatnim radikalom P. Nakon toga se ATP iz unutrašnjosti mitohondrija olakšanom difuzijom prenose

kroz unutrašnju membranu, a jednostavnom difuzijom kroz propusnu vanjsku membranu mitohondrija. U isto vrijeme ADP se prenosi u drugom smjeru tako da se neprestano može ponovo pretvarati u ATP. Na svaka dva vodikova atoma nastanu do 3 molekule ATP.

Iskoristivost staničnog disanja

Potpunom oksidacijom jednog mola glukoze oslobađa se 2872 kJ energije, a samo je 50 kJ potrebno za stvaranje 1 mola ATP. Na koncu, od svakog mola glukoze koji se razgradi u stanici, nastane 38 mola ATP. U svakoj peptidnoj vezi ATP pohranjena je velika količina energije (oko 50 kJ). Dakle, oksidacijom mola glukoze pohrani se 1400 kJ energije. To čini 48,7 % iskoristivosti, a ostatak (51,3%) se izgubi u obliku topline (211-216).

1.3.1. AEROBNI I ANAEROBNI METABOLIZAM

U većine živih organizama glavni izvor energije osigurava se oksidacijom supstrata molekularnim kisikom pri čemu se energija pohranjuje u obliku ATP (adenozin trifosfat). Reakcije tog procesa odigravaju se u mitohondrijima, koji se mogu smatrati biološkim prenositeljima energije i u određenom smislu “elektranama stanice”, jer su u njima povezani najvažniji oksidativni metabolički procesi, a pri čemu se iskorištava više od 75 % ukupne stanične potrošnje kisika .

Funkcija mitohondrija temelji se na njihovoj strukturi koja omogućava oksidaciju supstrata. Mitohondrij ima dvije neisprekidane membrane. Jedna je vanjska, koja je ravna i unutrašnja, koja se uvlači između niza nabora. Unutrašnja membrana okružuje polutekuću materiju nazvanu matriks. Enzimi Krebsova ciklusa se nalaze u u matriksu, dok su enzimi koji neposredno sudjeluju u respiraciji lokalizirani na unutrašnjoj membrane, u prostoru gdje se i odigravaju kemijske reakcije. Pomoću Krebsova ciklusa, proteini, masti i ugljikohidrati oksidiraju se do ugljičnog dioksida i vode. Tijekom svih promjena u Krebsovom ciklusu, ne stvara se odmah energija, već se osiguravaju elektroni koji se zatim koriste u energijskim transformacijama. Izravna opskrba energijom u obliku ATP odigrava se u transportnom lancu elektrona koji se sastoji od niza citokroma i enzima koji mogu sudjelovati u reverzibilnim oksidoredukcijskim reakcijama (217, 218).

Dakle, dišni (respiracijski) lanac ili process oksidativne fosforilacije se odvija na unutarnjoj membrane mitohondrija gdje povećana količina vodikovih iona uzrokuje stvaranje protonskog gradijenta zbog kojeg se vodikovi ioni izbacuju preko membrane. Isti oni se

vraćaju kroz membranu gdje se nalaze ATP sintetaze. Povratak iona oslobađa energiju koja se pohranjuje u obliku ATP-a. Konačno, staničnim disanjem, uz glikolizu i Krebsov ciklus od jednog mola glukoze nastaje ukupno 38 molekula ATP.

U slučaju kada je opskrba energijom iskorištavanjem kisika u mitohondrijima nedovoljna, odnosno, kada se stanice izlože anaerobnim uvjetima, dodatna energija se osigurava procesom glikolize koji se tada naglo ubrzava. Tijekom tog procesa, glukoza se oksidira do piruvata i laktata. Ovaj put oksidacije ima više važnih funkcija:

- predstavlja dodatni izvor energije u normalnim uvjetima kada opskrba kisikom ne zadovoljava metaboličke potrebe;
- u nekim vrstama stanica (npr. zreli eritrociti sisavaca) je jedini izvor stanične energije;
- služi kao važan izvor piruvata za Krebsov ciklus i krajnju oksidaciju supstrata do ugljičnog dioksida i vode (218).
- proces glikolize podrazumijeva razgradnju glukoze do piruvata i to gotovo potpuno jednako u aerobnim i anaerobnim uvjetima, a ne kako se prije držalo da je glikoliza anaerobna razgradnja ugljikohidrata do laktata (mliječne kiseline). U daljnjoj pretvorbi piruvata razdvaja se aerobni i anaerobni put razgradnje. Pri aerobnom procesu piruvat ulazi u ciklus limunske kiseline (Krebs) i u respiratorni lanac, a pri anaerobnom procesu se koenzim NAD⁺ regenerira u reakciji koja u mišiću hidrogeniranjem daje laktat (219).

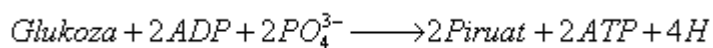
1.3.2. ACIDOBAZNA RAVNOTEŽA U KRVI

Želimo li jednom rečenicom opisati fiziološka događanja u organizmu tijekom napora, opisali bi ih kao poremećaj homeostaze vodika odnosno stupnja kiselosti organizma (pH).

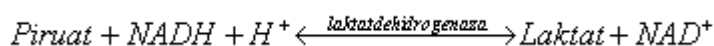
Homeostaza vodikovih iona jedan je od triju mehanizama fiziološke organizacije organizma. Druga dva zakona su zakon izoosmolarnosti i zakon elektroneutralnosti.

Zakoni homeostaze se zbivaju na razini stanice, te su upravo zbog toga veoma važni fiziološki procesi i njihov poremećaj dovodi organizam u teška stanja, često bez mogućnosti prognoze stanja. Upravo stoga, veći poremećaj i jednog od ovih mehanizama spada u područje hitne medicine.

Visoki napor remeti homeostazu vodika stvarajući energiju anaerobnim metabolizmom što za posljedicu ima povećanje koncentracije vodika unutar stanice:



Povećanje koncentracije vodika u mišićnoj stanici reducira stvaranje ATP, pomičući ravnotežu kemijske reakcije u lijevo. Kako bi se održala ravnoteža, stanica uklanja višak vodika stvarajući laktate.



Nastali laktati izlaze iz stanice u izvanstaničnu tekućinu te u krvotok, odakle se pohranjuju u jetri i ostalim stanicama s manjom koncentracijom lakata (220).

Stupanj kiselosti ili pH, je logaritamska funkcija koncentracije vodikovih iona. Karakteristika logaritamskih funkcija je što mala promjena logaritma (odnosno pH) označava veliku promjenu varijable (odnosno koncentracije vodikovih iona [H+]). Normalna razina stupnja kiselosti arterijske krvi iznosi 7,35-7,45. Stanje kad je pH arterijske krvi manji 7,35 nazivamo acidoza.

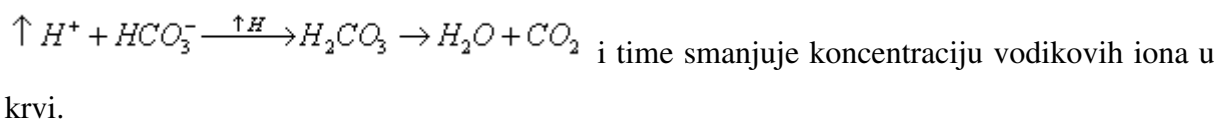
Kako bi se održala normalna razina stupnja kiselosti u organizmu djeluju kontrolni mehanizmi koji nas štite od promjene pH.

Kemijski pufer

Puferi su otopine koje se „protive“ promjeni pH prilikom dodavanja kiseline ili lužine. U organizmu pufere možemo podijeliti na intracelularne i ekstracelularne. Intracelularni puferi su proteini, fosfatne skupine i bikarbonati. Ekstracelularni puferi su bikarbonati, hemoglobin i krvni proteini.

Skup svih anionskih komponenti u krvi koji vežu vodik (bikarbonati, kloridi, fosfati, sulfati..) zajedničkim imenom zovu se puferske baze. Suma puferskih baza u našem organizmu iznosi 48meq /l , od toga najzastupljenija ekstracelularna puferska baza je bikarbonat (oko 35%), a njegova razina u krvi iznosi oko 24-28 meq/l.

Kada koncentracija vodika u krvi raste bikarbonatni pufer reagira na slijedeći način



Puferi su izuzetno brz mehanizam obrane organizma od promjene pH (221).

Regulacija bikarbonatnog pufera u organizmu

Pluća čuvaju organizam od promjene kiselosti izbacivanjem ugljičnog dioksida. Kada koncentracija vodika u krvi raste bikarbonatni pufer reagira te se povećava razina CO₂ u krvi. Promjena pH i povećanje CO₂ u krvi ubrzava plućnu respiraciju, podražujući centralne i periferne kemoreceptore, koji reguliraju disanje. Ubrzana respiracija dovodi do smanjenja razine CO₂ u krvi a time i do smanjenja koncentracije vodikovih iona u krvi. Ovo se naziva respiracijska kompenzacija acidoze. Točku respiracijske kompenzacije možemo mjeriti, pomoću spiroergometrijskog aparata, analizirajući razinu CO₂ i O₂ koju ispitanik izdahne prilikom napora. Učinak pluća je brz, ali kapacitet regulacije je mali.

Bubrezi, štite organizam od promjene pH na način da otpuštaju vodikove ione, a zadržavaju bikarbonate u stanju acidoze ili pak otpuštaju bikarbonate u stanju alkaloze. Najjače kompenziraju promjenu stupnja kiselosti, ali su spori stoga ne igraju važnu ulogu u regulaciji pH tijekom napora.

Promjena stupnja kiselosti u aerobnom i anaerobnom metabolizmu

Stupanj kiselosti se mijenja ovisno o energetskej potrebi organizma i opskrbljenosti stanice mišića kisikom. Ukoliko stanica ima dovoljno kisika za rad, metabolizam se odvija potpunom oksidacijom piruata u CO₂ i H₂O (metabolizam glukoze), što je (uz metabolizam masti i proteina) poznat kao aerobni metabolizam.

Ukoliko stanica nema dovoljno kisika za rad ili rad prelazi mitohondrijalni kapacitet proizvodnje energije, dolazi do prelaska pirogroždane kiseline u laktate kao što je opisano u uvodu. Mliječna kiselina prelaze u krv gdje disocijacijom oslobađa laktatni ion i vodik koji je iznijela iz stanice.

Vodikov ion poremećuje homeostazu te se pH krvi smanjuje ispod razine od 7.35, a organizam ulazi u stanje koje se zove acidoza. Kako je acidoza nastala metabolizmom, zove se metabolička ili laktatna acidoza.

Laktati u zdravih netreniranih osoba tijekom napora počinju rasti pri naporu koji troši oko 60% maksimalne potrošnje kisika, ali ta razina može biti viša što ovisi o aerobnoj formi. Mišićni pH je za 0.4 do 0.6 pH jedinica niži u odnosu na stupanj kiselosti krvi. Razlog tome je što je koncentracija mliječne kiseline u mišićima veća nego u krvi, a puferski kapacitet u mišićima je niži nego u krvi.

Nastali vodik iz mliječne kiseline u krvi neutralizira se bikarbonatnim ionom (puferska baza) te dolazi do respiracijske kompenzacije. Respiracijska kompenzacija ovisi o ventilaciji pluća, te osobe koje su slabije ventilacijski, teže podnose visoke anaerobne napore i ranije dolazi do odustajanja.

Mjerenjem koncentracije laktata u krvi aproksimiramo trenutno acidobazno stanje organizma. Različite sposobnosti respiracijske kompenzacije acidoze u organizmu, različita razina puferske baze te ovisnost o aerobnom kapacitetu organizma (ventilacija, difuzija, kemijska kinetika hemoglobina i kisika), znatno utječu na očekivane razine laktata u aerobno/anaerobnom metabolizmu pa se stoga ne smije osloniti na koncentraciju laktata kao stupanj utreniranosti sportaša. Ovo se mora uvijek imati u vidu, a naročito kod svih onih koji imaju slabiji aerobni kapacitet.

Kardiovaskularni i respiracijski sustav reagiraju na pojačane potrebe organizma za kisikom kao i na povećano stvaranje CO₂ i H⁺ iona, kao posljedice mišićnog metabolizma. Za postizanje homeostaze u prijenosu CO₂ i O₂ između mitohondrija i vanjskog okoliša potrebna je dobro koordinirana kontrola kardiovaskularni i ventilacijskih mehanizama, koji povezuju staničnu respiraciju sa plućnom, što se ne može zaključiti samo mjerenjem razine laktata u krvi.

Zbog netočno izmjerene kiselosti, nemamo signala opasnosti kojega imamo prilikom direktnog mjerenja pH krvi. Nekompenzirana acidoza dovodi do slabije ekscitacije mišića, pretreniranosti, te čitavog niza promjena u metabolizmu stanice. Jedan od najvažnijih je stanični ionski poremećaj (poremećaj potencijala srca, što može biti jedan od uzroka zatajena srca i iznenadne smrti).

Upravo stoga indirektno određivanje razine kiselosti mjerenjem laktata je orijentacijski pokazatelj stanja i indirektna procjena anaerobnog praga, a nikako osnova za programiranje treninga. (222-224)

1.4. LAKTATI

1.4.1. Metabolizam i klinički značaj lakata

Nastajanje laktata je slijepi put metabolizma (219).

Anaerobna glikoliza je jedini izvor energije pri manjku kisika jer omogućuje stvaranje energije dok se kisik ne dopremi do mitohondrija. Laktat koji napušta tkiva u kojima se odvija anaerobna glikoliza, krvotokom dolazi u jetru gdje procesom glukoneogeneze prelazi u glukozu-6-fosfat ili glikogen, koji se potom mogu pretvoriti u glukozu koja može otići u krv (Corijev ciklus). Glukoneogeneza se ne može odvijati anaerobno. Kada proizvodnja laktata (mliječne kiseline) nadmaši sposobnost jetre da se njome koristi za glukoneogenezu, povisuje se njena koncentracija u krvi i razvija se laktatna acidoza (218, 225).

Laktat se može metabolitski razgraditi i u srčanom mišići koji također radi aerobno, ali samo ako prijeđe u piruvat. Tu se piruvat oksidira u Krebsovom ciklusu i respiracijskom lancu uz dobivanje ATP (219).

U normalnim okolnostima laktate stvaraju skeletni mišići, mozak i eritrociti, a metaboliziraju se u jetri i bubrezima. Laktati nastaju u stanjima, kako je prethodno napisano, kada na razini stanice (mitohondriji) nema dovoljno kisika za oksidaciju. Tada dolazi do stvaranja mliječne kiseline (acidum lactaticum) koja je jaka organska kiselina. Vodikov ion koji nastaje disocijacijom mliječne kiseline, ubacuje se u krv i uzrokuje laktatnu acidozu (metabolička acidoza). Odgovor organizma na nastalo stanje je hiperventilacija. Hiperventilacijom se izbacuje CO₂ (ugljični dioksid) te se njegova razina u krvi smanjuje, a time i razina H⁺ (vodika) što se u fiziologiji naziva respiracijska kompenzacija nastale metaboličke acidoze.

U fiziološkim uvjetima povećana razina laktata u krvi se nalazi kod pojačanog tjelesnog vježbanja kada je poluzivot serumskog laktata oko 60 minuta.

Kliničko značenje laktatne razine u perifernoj krvi

- kod normalnih zdravih (odraslih) ljudi: < 1,5 mmol/L
- tijekom velikog napora: <10-15 mmol/L
- patološke laktatne razine kod kritično bolesnih ljudi:
 - umjereni porast 2,0-4,0 mmol/L
 - ozbiljno visoki >4,0 mmol/L

- metabolička bolest kod novorođenih: 5-15 mmol/L (226).

Patološko stvaranje laktata se dešava kada je neadekvatna opskrba tkiva kisikom ili kada se pojavljuje povećanje produkcije piruvata te je u tim situacijama poluživot serumskog laktata značajno duži. Laktat je prepoznat je kao važan pokazatelj ishemije tkiva i dobar predskazatelj ishoda u kritično bolesnih. Obično se koristi u stanjima generalizirane tkivne hipoperfuzije i korelira s težinom stanja (227).

Laktatnom acidozom smatra se stanje kod kojeg su koncentracije laktata veće od 5 mmol/L uz pridruženu metaboličku acidozu. Podjela laktatneacidoze prema Cohen-u i Woods-u na tip A i tip B temeljena je na pretpostavci da do nakupljanja laktata može doći u stanjima hipoksije tkiva, ali i bez klinički jasnih pokazatelja koji upućuju na ishemiju (228).

Tip A laktacidoze je vezan uz kliničke znakove generalizirane hipoperfuzije i tkivne hipoksije što se najčešće javlja u raznim šoknim stanjima (kardiogeni, septički, hipovolemijski i drugi oblici šoka), stanja sa regionalnom hipoperfuzijom (ishemija okrajina, mezenterijalna ishemija), jakoj anemiji, teškoj hipoksemiji, trovanju ugljičnim monoksidom, teškoj astmi.

U **laktacidozi tip B** ne nalaze se jasni klinički pokazatelji tkivne hipoperfuzije iako se smatra da hipoperfuzija igra ponegdje važnu ulogu u nastanku laktata i u nekima od uzroka laktacidoze tipa B, samo današnje mogućnosti detekcije tkivne hipoksije nisu dostatne.

Laktacidoza tip B javlja se pridružena uz neke bolesti (**Tip B1**), te se opaža i javlja u bolesnika sa šećernom bolešću, bolestima jetre, malignim bolestima, u sepsi, stanju deficita tiamina, grand mal epileptički napadi i drugo. Bolesnici s cirozom jetre imaju normalne bazalne vrijednosti laktata u krvi, ali zbog smanjene sposobnosti jetre da metabolizira laktata u stanjima povećanog stvaranja laktata vidi se hiperlaktatemija radi usporene eliminacije (229).

Takoder se pojava laktacidoze tip B povezuje s uzimanjem nekih lijekova, preparata ili otrova (**Tip B2**) kao što su salicilati, adrenalin, bigvanidi, nitroprusid, acetaminofen, nalidiksična kiselina, streptozocin, teofilin, kateholamini, papaverin, cijanidi, analogni nukleozidi za liječenje HIV, etanol, metanol, etilenglikol, kokain, fruktoza, sorbitol, i drugi. Laktacidoza tip B javlja se takoder i uz neke prirodene greške metabolizma; deficit glukoza-6-fosfataze, deficit fruktoza-1,6-difosfataze, deficit piruvat karboksilaze, deficit piruvat dehidrogenaze i u stanjima defektne oksidativne fosforilacije.

O pojavi porasta laktata, kao metaboličkog poremećaja, tijekom terapije antipsihoticima, u literaturi nije pisano, što predstavlja osnovu ovog istraživanja.

Mnogi autori kroz niz istraživanja pokazuju iznimno veliki značaj laktatne razine u krvi te posljedično njen utjecaj na homeostatske mehanizme organizma kod velikog broja poremećaja, bolesti i stanja.

Pinti i suradnici u svom radu o anti-HIV lijekovima i njihovom utjecaju na mitohondrije, dolaze do zaključka da neki među tim lijekovima (nukleozidni inhibitori virusne povratne transkriptaze) mijenjaju mitohondrijalnu funkciju inhibirajući mitohondrijalnu gama polimerazu koja je odgovorna za replikaciju mt DNA. Smanjenje sadržaja mt DNA izaziva sintezu lanca respiratornih enzima. Oni su odgovorni za različite nuspojave koje se javljaju u HIV + bolesnika koji su na toj terapiji, kao što je hiperlaktatemija i laktatna acidoza, lipodistrofija, hiperlipidemija (230).

Rollema i suradnici u svojoj studiji na miševima, govore o dopaminergičkom i serotoninergičkom neurotoksičnom potencijalu piridinskog metabolita 4-(4-klorfenil)-1-/4-(4-fluorfenil)-4-oksobutil/ (HPP+) tipičnog antipsihotika haloperidola i također piridinskog metabolita MPTP-a (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) koji inducira parkinsonizam. Bilježe da je HPP+ manje potentan prema dopaminergičkom sustavu od MPP+. HPP+ je također ispitan in vivo kao slabiji inhibitor mitohondrijalne respiracije nego MPP+ što je mjereno povećanjem ekstracelularne razine laktata. S druge strane potvrđuju da je HPP+ „in vitro“ značajno potentniji inhibitor mitohondrijalne respiracije nego MPP+. U zaključku navode da rezultati iz njihove studije daju podršku razmišljanjima da HPP+ može doprinosti nekim od perzistirajućih ekstrapiramidalnih nuspojava koje su udružene sa dugotrajnim liječenjem antipsihotikom haloperidolom (231).

Petzer i suradnici su pokazali značajno povećanje eliminacije laktatne kiseline u štakora koji su tretirani 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-om (MPTP) ili HPTP (tetrahidropiridinom-analogom haloperidola). Uzeli su model miša i htjeli pokazati mehanizam mitohondrijskog disanja i greške koje nastaju u mitohondrijskom disanju kao posljedica tretiranja miševa sa MPTP-om i HPTP-om. Usporedili su produkciju stanične energije (ATP-adenozin 3-fosfat i CP-kreatin fosfat) sa neurološkim ispadima. Promatrali su energetske deficit i njegove posljedice, ciljano na neurološke (simpatičke) promjene. Osim navedenog parametra praćena je i ekskrecija laktatne kiseline i 2-etilhidrakilne kiseline što se u konačnici sugerira kako je jedno od mogućih rješenja ravnoteže metabolizma laktata sa posebnim naglaskom na mitohondrijalnu energetske inhibiciju.(232).

U studiji koju su objavili Auriacombe i suradnici 2000. godine, pokazano je, da bi intezivna agitacija nakon elektrokonvulzivne terapije (EKT) mogla biti uzrokovana povećanjem razine laktata zbog insuficijentne neuromuskularne blokade (233).

Zabilježeno je povećanje serumskog laktata i u bolesnika sa paničnim smetnjama koje su slijedile nakon hiperventilacije tijekom infuzije glukozom (234).

Kliegel i suradnici (2004.) su istraživali povezanost između razine laktata i posljedica u 394 bolesnika koji su preživjeli prvih 48 sati nakon srčanog infarkta. Pokazali su da razina laktata veća od 2 mmol/L nakon 48 sati predodređuje smrtnost sa 86% specifičnošću i neurološke posljedice u 87 % slučajeva. Perzistiranje hiperlaktatemije nakon 48 sati od infarkta, loš je prognostički znak (235).

U radu Macmillan-a i suradnika opisuje se povezanost valproične kiseline sa povećanjem laktata u cerebrospinalnom likvoru (CSL) štakora, a da istovremeno nema povećanja laktata u u krvi i tkivima. Autori su administriranjem valproične kiseline i/ili probenecida našli značajno povećanje 5-hidroksiindolactone kiseline(5-HIAA) i homovanilične kiseline (HVA) u cerebrospinalnom likvoru štakora. Također navode da i anksiolitik diazepam dovodi do progresivnog povećanje koncentracije 5-HIAA i HVA u cerebrospinalnom likvoru, dok antikonvulzivi fenitoin i fenobarbital selektivno povećavaju koncentraciju 5-HIAA, a bazalni antipsihotik klorpromazin izaziva povećanje HVA. Zaključno sugeriraju da valproična kiselina kao i probenecid, a tako i diazepam i antipsihotik klorpromazin mogu inhibirati transportni sistem monokarboksilne kiseline koji eliminira laktate iz cerebrospinalnog likvora (236). Iako je ovo istraživanje vrlo zanimljivo, uzorkovanje cerebrospinalnog likvora bolesnicima u mom istraživanju prije svega nije medicinski indicirano, neprihvatljivo je i etički upitno, a posebice jer se radi o invazivnoj dijagnostičkoj metodi.

2. HIPOTEZA

1. Antipsihotici utječu na povećanje razine laktata u krvi, ali u homeostatskim granicama puferske rezerve organizma i ne mijenjaju stupanj kiselosti.
2. Između antipsihotika prve i druge generacije postoje razlike u odnosu na povećanje razine laktata u krvi.
3. Postoji pozitivna korelacija nastanka ekstrapiramidnih smetnji (EPS) s nastankom laktata.

3. CILJ RADA

Pregledom literature nismo pronašao studije koje bi pokazale utjecaj terapije antipsihoticima na laktate niti da su takve promjene u metabolizmu laktata opisivane u sklopu drugih poznatih nuspojava antipsihotika.

Cilj ovog istraživanja je bio:

1. ocijeniti utjecaj antipsihotika na dinamiku nastanka laktata kao specifičnu nuspojavu,
2. odrediti acidobazno stanje (pH i pufersku bazu-BB), plinove u krvi (pO₂-parcijalni tlak kisika, pCO₂-parcijalni tlak ugljičnog dioksida, saturaciju O₂), elektrolite (Na, K, Cl) i biokemijske parametre (GUK-i, ureu, kreatinin, CPK, kolesterol, trigliceride) kod osoba koje su na terapiji antipsihotikom, a u odnosu na promjene laktata,
3. usporediti dinamiku porasta laktata sa pojavom ekstrapiramidnih nuspojava antipsihotika.

4. ISPITANICI I METODE

Istraživanjem su bile obuhvaćene dvije skupine bolesnika koji su u terapiji uzimali antipsihotike. U jednoj skupini su bili bolesnici koji su u terapiji uzimali antipsihotik prve generacije haloperidol, a u drugoj skupini su bili bolesnici koji su u terapiji uzimali antipsihotik druge generacije olanzapin.

U obe ispitivane skupine, bolesnicima se, antipsihotična terapija ordinirala sukladno kliničkoj indikaciji te nađenim i dijagnosticiranim simptomima, poremećaju ili bolesti po Međunarodnoj klasifikaciji bolesti MKB-10 (2).

Svi bolesnici prethodno nisu bili liječeni antipsihotikom najmanje mjesec dana prije početka ispitivanja.

Kroz cijelo vrijeme istraživanja (šest mjeseci), bolesnici su liječeni sa istom, ekvivalentnom dozom antipsihotika. Skupina liječena haloperidolom uzimala je 10 mg dnevno, podijeljeno na dvije doze, 5 mg ujutro i 5 mg navečer, a skupina liječena olanzapinom uzimala je 10 mg dnevno, podijeljeno na dvije doze, 5 mg ujutro i 5 mg navečer.

Obe ispitivane skupine su bile homogenizirane s obzirom na kriterije uključenja i isključenja ovog istraživanja.

U prvoj i drugoj skupini je bilo po 40 ispitanika. Istraživanje je trajalo šest mjeseci. Uključivanje bolesnika je započelo u lipnju 2008. i trajalo je do srpnja 2010.

Svim ispitanicima se sukladno protokolu ispitivanja, uzimala i analizirala krv na laktate, acidobazni statusa-ABS (pH, BB, BE) i plinove (pO₂-parcijalni tlak kisika i pCO₂-parcijalni tlak ugljičnog dioksida). Prije uzimanja uzorka krvi za određivanje ABS i plinova, bolesnike se akomodiralo u ambulantnim uvjetima tijekom 30 minuta. Stabilnost bolesnika se određivala mjerenjem pulsa, tlaka i frekvencije disanja.

Uz navedeno mjerila se aktivnost izoenzima kreatin-fosfo-kinaze (CPK), GUK-i, urea, kreatinin, trigliceridi, kolesterol, Na⁺, K⁺, kloridi, te se mjerila tjelesna temperatura i težina ispitanika.

Navedene analize su se radile prije početka liječenja (bazalno mjerenje), nakon mjesec dana liječenja, nakon tri mjeseca i poslije šestog mjeseca liječenja.

Prethodno se svakog bolesnika upoznalo o sadržaju istraživanja i zatražilo njegov pristanak kojeg je i potpisao u obliku pisanog informiranog pristanka.

1. Ispitanici

- 2 skupine po 40 ispitanika,

prva skupina bolesnika je u terapiji uzimala antipsihotik prve generacije haloperidol, a

druga skupina bolesnika je u terapiji uzimala antipsihotik druge generacije olanzapin.

Kriteriji uključivanja i isključivanja u istraživanje

- muškarci (kod žena se mogu naći značajnije oscilacije u koncentraciji laktata u plazmi tijekom menstruacijskog ciklusa zbog čega žene neće biti ispitanici u ovom istraživanju)(237-239)
- dob 20-50 godina
- nepušači
- ambulantni ili hospitalizirani bolesnici sa relapsom bolesti i novo dijagnosticirani bolesnici kojima je psihijatrijskim pregledom postavljena dijagnoza psihotičnog poremećaja ili bolesti po MKB X revizija, (Međunarodna Klasifikacija Bolesti) sa šifrom od F 20-F 29 (2).
- ne boluju od dijabetesa
- ne uzimaju kontinuirano nikakve lijekove mjesec dana prije početka istraživanja niti za vrijeme istraživanja osim ordiniranog antipsihotika
- jednu skupinu tvore bolesnici kojima je propisana antipsihotična monoterapija antipsihotikom prve generacije, haloperidolom, u nepromijenjenoj dozi od 10 mg/dan tijekom šest mjeseci ispitivanja
- drugu skupinu tvore ispitanici-bolesnici koji uzimaju monoterapiju antipsihotikom druge generacije, olanzapinom, u nepromijenjenoj dozi od 10 mg/dan tijekom šest mjeseci ispitivanja
- kod prve analize krvi, dakle prije ordiniranja terapije, nalaz laktata nije smio biti veći od 2,0 mmol/l
- nalaz acidobaznog statusa i plinova te CPK, GUK-a, uree i kreatinina, Na, K i klorida je bio unutar referentnih vrijednosti prije ordiniranja antipsihotika.

2. Postupci

Od ispitanika se uzimala kapilarna krv iz jagodice prsta standardnim postupkom (sterilnom lancetom, kapilarna cjevčica). Analizirana je u Središnjem laboratoriju i Respiracijskom laboratoriju Kliničkog bolničkog centra Split, gdje su se određivale vrijednosti laktata (Accutrend Lactate, Roche), acidobaznog statusa i plinova (ABL1 Radiometer Copenhagen). ABS i plinovi su reproducibilni u relativnim mjerenjima iz kapilarne krvi. NA+, K+ i kloridi, CPK, GUK, urea, kreatinin, trigliceridi i kolesterol su se analizirali u istom laboratoriju, biokemijskim analizatorom Architect ci 8200 integrated system, tvrtke Abbott, a krv se dobivala standardnim postupkom iz kubitalne vene.

Kako bi se prevenirala nekontrolirana i prekomjerna tjelesna aktivnost uoči mjerenja biokemijskih pokazatelja poduzimalo se nekoliko mjera:

1. Dio bolesnika koji je bio obrađivan tijekom hospitalizacije, gdje je bolesnik pod nadzorom, a sami način rada i života na odjelu ne dopušta prekomjernu tjelesnu aktivnost.

2. Kod obrade u ambulantnim uvjetima, bolesnici su, kao i njihova pratnja, bili zamoljeni i bilo im je sugerirano da barem dva dana prije posjete liječniku, izbjegnu svaku veću tjelesnu aktivnost. Kako bi se osigurala suradljivost ispitanika po ovom pitanju, u istraživanje su se uključivali bolesnici čiji intezitet simptoma je definirao blažu do umjerenu kliničku sliku psihotičnog poremećaja ili bolesti, a koji su ujedno imali primjerenu socijalnu i obiteljsku potporu.

Usporedili smo razinu laktata i acidobazni status u krvi uzetoj iz uške i iz jagodice prsta te smo našli visok stupanj povezanosti korelacije ($r = 0,95$), a i drugi autori sugeriraju visoki stupanj povezanosti korelacije razine laktata u arterijskoj, venskoj i kapilarnoj krvi (240).

Dodatni razlog zbog čega je prihvatljivije krv uzimati iz jagodice prsta, iako isto nema znanstvenu utemeljenost, je specifičnost strukture ispitanika (duševni bolesnici) kod kojih je uobičajeni način uzimanja krvi praktički neupitani i prihvatljiv, no svako, pa i najmanje odstupanje od toga, nailazi na očekivanu negativnu percepciju što je svakako trebalo izbjeći kako bi se ovo istraživanje moglo provesti.

ESRS (extrapiramidal symptom rating scale) standardiziranom ocjenskom ljestvicom (autori: Guy Chouinard i Howard C. Margolese) ocjenjivali su se 4 vrste, lijekovima (antipsihoticima) uzrokovani, poremećaja kretnji: parkinsonizam, akatizija, distonija i tardivna diskinezija (241).

Procjenu ekstrapiramidnih nuspojava (EPS) lijekova prema standardiziranoj ESRS ljestvici, provodio je neovisni procjenitelj, «slijep»na terapiju koju bolesnik prima.

Procjenitelj je bio kvalificirani, iskusni stručnjak, psihijatar, koji je već sudjelovao u kliničkim studijama ispitivanja lijekova gdje je korištena ista ljestvica.

5. STATISTIKA

U obradi podataka iz ovog istraživanja koristili smo se statističkim paketom Statistica 7.0. Upotrijebili smo korelacijsku analizu, Friedman-ov test te Mann Whitney-ev test. Rezultati su prikazani tablično i grafički te su interpretirani na razini značajnosti $P < 0,05$.

6. REZULTATI

U skupini od 40 bolesnika koji su uzimali haloperidol, medijan dobi je iznosio 33,5 godine (min.-maks: 20-49 god.).

U skupini od 40 bolesnika koji su uzimali olanzapin, medijan dobi je iznosio 31 godinu (min.-maks: 19-50 god.).

LAKTATI

Bazalne vrijednosti (0) laktata u obje skupine se nisu statistički značajno razlikovale na početku istraživanja ($z=1,53$; $p=0,125$).

Vrijednosti laktata mjerene prije uzimanja lijeka haloperidola (bazalne vrijednosti), mjesec dana, tri mjeseca i šest mjeseci nakon uzimanja lijeka su se statistički značajno razlikovale ($\chi^2=65,8$; $p<0,001$).

Nakon prvog mjeseca medijan laktata je porastao za 1,35 puta prema bazalnoj vrijednosti ($z=4,9$; $p<0,001$), nakon tri mjeseca medijan laktata je bio veći 1,95 puta prema bazalnoj vrijednosti ($z=5,3$; $p<0,001$), a nakon šest mjeseci liječenja, medijan laktata je također bio 1,95 puta veći u odnosu na bazalnu vrijednost ($z=5,5$; $p<0,001$).

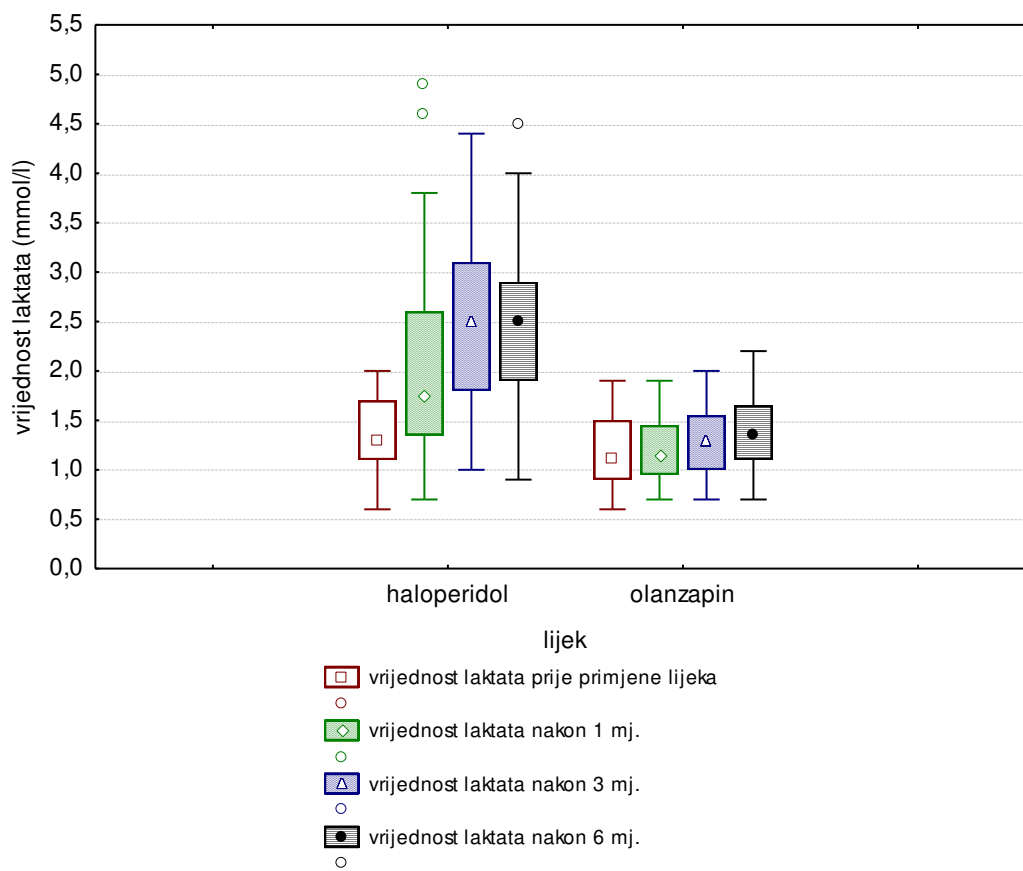
Nije bilo statistički značajne razlike vrijednosti laktata između trećeg i šestog mjeseca u skupini bolesnika koja je uzimala lijek haloperidol.

Vrijednosti laktata mjerene prije uzimanja lijeka olanzapina (bazalne vrijednosti), mjesec dana, tri mjeseca i šest mjeseci nakon uzimanja lijeka su se statistički značajno razlikovale ($\chi^2=26,8$; $p<0,001$).

Nakon prvog mjeseca medijan laktata se nije statistički značajno promijenio u odnosu na bazalnu vrijednost u skupini bolesnika koja je uzimala lijek olanzapin ($z=0,929$; $p=0,353$), nakon tri mjeseca medijan laktata je bio veći 1,20 puta prema bazalnoj vrijednosti ($z=3,05$; $p=0,002$), a nakon šest mjeseci liječenja, medijan laktata je 1,23 puta bio veći u odnosu na bazalnu vrijednost ($z=4,16$; $p<0,001$).

Medijan laktata u skupini bolesnika koja je uzimala lijek olanzapin izmjeren nakon šest mjeseci od početka uzimanja lijeka, se razlikuje od medijana laktata izmjerenog nakon tri mjeseca ($z=2,80$; $p<0,005$). (Graf 1., Tablica 1.)

Graf 1. Prikaz vrijednosti laktata prema vrsti primjenjenog lijeka i vremenu mjerenja



Tablica 1. Prikaz medijana (min.-maks.) laktata prema vrsti primjenjenog lijeka i vremenu mjerenja

Bolesnici liječeni	Vrijeme mjerenja (mjeseci)		P*
haloperidolom	0	1,3 (0,6-2)	<0,001
	1	1,75 (0,7-4,9)	
	3	2,5 (1-12,4)	
	6	2,5 (0,9-4,5)	
Bolesnici liječeni olanzapinom	0	1,1 (0,6-1,9)	<0,001
	1	1,15 (0,7-1,9)	
	3	1,3 (0,7-2)	
	6	1,35 (0,7-2,2)	

*Friedman test

Medijan razlike mjerenja laktata nakon prvog mjeseca liječenja u odnosu prema bazalnoj vrijednosti je za 4 puta veći u skupini bolesnika koji su liječeni haloperidolom nego medijan razlike mjerenja laktata nakon prvog mjeseca liječenja u odnosu na bazalnu vrijednost u skupini bolesnika liječenim olanzapinom ($z=4,9$; $p<0,001$).

Medijan razlike mjerenja laktata nakon trećeg mjeseca liječenja u odnosu prema bazalnoj vrijednosti je za 7 puta veći u skupini liječenoj haloperidolom nego medijan razlike mjerenja laktata nakon trećeg mjeseca liječenja u odnosu na bazalnu vrijednost u skupini liječenoj olanzapinom ($z=5,6$; $p<0,001$).

Medijan razlike mjerenja laktata nakon šestog mjeseca liječenja u odnosu prema bazalnoj vrijednosti je za 5,6 puta veći u skupini bolesnika koja je uzimala haloperidol nego medijan razlike mjerenja laktata nakon šestog mjeseca liječenja u odnosu na bazalnu vrijednost u skupini koja je uzimala lijek olanzapin ($z=6,1$; $p<0,001$). (Tablica 2.)

Tablica 2. Prikaz medijana (min.-maks.) razlike laktata u vrijeme mjerenja u odnosu na bazalnu vrijednost s obzirom na primijenjenu terapiju.

	Razlika vrijednosti laktata			P*
	Ukupno	Skupina bolesnika liječenih		
		haloperidolom	olanzapinom	
Razlika mjerenja nakon prvog mjeseca i bazalnog mjerenja	0,1 (-0,5 do 3,1)	4 (-0,3 do 3,1)	0 (-0,5 do 0,6)	<0,001
Razlika mjerenja nakon trećeg mjeseca i bazalnog mjerenja	0,55 (-0,4 do 1,3)	1,4 (-0,1 do 11,3)	0,2 (-0,4 do 0,9)	<0,001
Razlika mjerenja nakon šestog mjeseca i bazalnog mjerenja	0,7 (-0,4 do 3,4)	1,4 (-0,2 do 3,4)	0,25 (-0,4 do 1,1)	<0,001

- Mann Whitney test

EKSTRAPIRAMIDNE (EPS) NUSPOJAVE

Iz tablice 3 je vidljivo da se nuspojava tardivna diskinezija tijekom liječenja pojavila samo u skupini koja se liječila haloperidolom.

Nuspojava akatizija se tijekom šest mjeseci liječenja zabilježila u 6 slučajeva u skupini liječenoj olanzapinom i to intenziteta 1, dok se u skupini koja je liječena haloperidolom, akatizija zabilježila 19 puta i to intenziteta od 1 do 3.

Nuspojava distonija se tijekom šest mjeseci liječenja zabilježila 35 puta, intenziteta od 1 do 3 kod bolesnika koji su uzimali lijek haloperidol, dok je u istom razdoblju u skupini liječenoj olanzapinom, nuspojava distonija zabilježena 4 puta intenziteta 1.

Parkinsonizam se kao nuspojava 54 puta zabilježio tijekom šest mjeseci liječenja u skupini koja je liječena haloperidolom u intenzitetu od 1 do 3, a u skupini liječenoj olanzapinom je zabilježen 22 puta i to intenziteta od 1 do 2.

Iz tablice 3 je razvidno da se nuspojave puno češće pojavljuju u skupini bolesnika koji su na terapiji haloperidolom nego u skupini bolesnika koja se liječi olanzapinom te da su veći intenziteti nuspojava manje zastupljeni u skupini liječenoj olanzapinom. (Tablica 3.)

Tablica 3. Prikaz broja ekstrapiramidnih (EPS) nuspojava na primjenjene lijekove prema intenzitetu (ESRS) i vremenu mjerenja u odnosu na početak terapije.

ESRS	Bolesnici liječeni s haloperidolom				Bolesnici liječeni s olanzapinom			
	Mjeseci od početka terapije				Mjeseci od početka terapije			
	0	1	3	6	0	1	3	6
Tardivna diskinezija								
0	40	37	36	36	40	40	40	40
1		3	4	2				
2				2				
3								
4								
Parkinsonizam								
0	40	23	21	22	38	35	32	29
1		9	8	8	2	5	6	8
2		4	8	10			2	3
3		4	3					
4								
Akatizija								
0	40	36	32	33	40	40	37	37
1		2	4	4			3	3
2		2	3	3				
3			1					
4								
Distonija								
0	40	30	27	28	40	39	39	38
1		5	6	9		1	1	2
2		4	6	3				
3		1	1					
4								

Zbog različite dinamike promjena laktata koja je izraženija u početnoj fazi terapije haloperidolom (nakon 1. i 3. mjeseca), a intenzivnija kod skupine 2 (liječeni olanzapinom) u završnoj fazi liječenja, analizu nastavljamo u smislu usporedbe nuspojava nakon šest mjeseci uzimanja terapije u odnosu na bazalnu vrijednost.

U skupini bolesnika liječenih haloperidolom, nakon šest mjeseci, kod 4 bolesnika je došlo do pojave diskinezije. U skupini bolesnika liječenih olanzapinom diskinezija se nije pojavljivala kao nuspojava.

Između skupina bolesnika liječenih haloperidolom i olanzapinom postoji 90% vjerojatnost razlike u pojavnosti nuspojave parkinsonizma šest mjeseci nakon liječenja u odnosu na bazalnu vrijednost ($z=1,62$; $p=0,106$). Medijan intenziteta parkinsonizma je u obe skupine 0, ali je prosječna vrijednost u skupini liječenim olanzapinom iznosila 0,35, a 0,70 u skupini liječenim haloperidolom. Iz tablice 4 vidljivo je da je u skupini bolesnika koji su liječeni haloperidolom, 10 bolesnika bilo sa parkinsonizmom intenziteta 2, a u skupini bolesnika koji su liječeni olanzapinom, njih samo 3. U skupini liječenim haloperidolom do promjene intenziteta parkinsonizma došlo je kod 18 bolesnika, a skupini liječenim olanzapinom kod njih 11.

Između skupina bolesnika liječenih haloperidolom i olanzapinom nema statistički značajne razlike u pojavnosti i intenzitetu nuspojave akatizije nakon šest mjeseci liječenja u odnosu na bazalnu vrijednost ($z=0,813$; $p=0,416$).

Između skupina bolesnika liječenih haloperidolom i olanzapinom postoji statistički značajna razlika u pojavnosti i intenzitetu nuspojave distonije ($z=1,95$; $p=0,051$). Medijan intenziteta distonije u obe skupine je 0. Prosjek intenziteta distonije u skupini koja je liječena olanzapinom je 0,05, a 0,38 u skupini koja je liječena haloperidolom. U skupini bolesnika koji su liječeni haloperidolom kod 12 bolesnika je došlo do nuspojave distonije dok je u skupini bolesnika koji su liječeni olanzapinom kod samo 2 bolesnika zabilježena distonija i to intenziteta 1 prema ESRS. (Tablica 4.)

Tablica 4. Prikaz vrijednosti i broja promjena ekstrapiramidnih (EPS) nuspojava nakon šest mjeseci liječenja u odnosu na bazalnu vrijednost s obzirom na primijenjenu terapiju.

Promjena inteziteta EPS nakon šest mjeseci prema bazalnoj vrijednost (ESRS)	Ukupno	Broj		P*
		Bolesnici liječeni haloperidolom	Bolesnici liječeni olanzapinom	
Diskinezija				
0	76	36	40	
1	2	2	0	
2	2	2	0	
Parkinsonizam				
0	51	22	29	0,106
1	16	8	8	
2	13	10	3	
Akatizija				
0	70	33	37	0,416
1	7	4	3	
2	3	3	0	
Distonija				
0	66	28	38	0,051
1	11	9	2	
2	3	3	0	

* Mann Whitney test

POVEZANOST LAKTATA I EKSTRAPIRAMIDNIH NUSPOJAVA

Nalazimo jaku i značajnu pozitivnu korelaciju između laktata i nuspojave parkinsonizam nakon prvog mjeseca liječenja ($\rho=0,65$, $p<0,001$), umjerenu i značajnu pozitivnu korelaciju nakon tri ($\rho=0,46$, $p=0,003$) i šest mjeseci liječenja ($\rho=0,44$, $p=0,005$) u bolesnika koji su liječeni haloperidolom.

Također, u istoj skupini bolesnika nalazimo jaku i značajnu pozitivnu korelaciju između laktata i nuspojave distonije nakon prvog mjeseca ($\rho=0,53$, $p<0,001$), slabu povezanost nakon tri mjeseca ($\rho=0,36$, $p=0,023$) i umjerenu i značajnu korelaciju nakon šest mjeseci ($\rho=0,43$; $p=0,005$).

Nalazimo umjerenu pozitivnu povezanost nuspojave diskinezije sa laktatima nakon prvog mjeseca ($\rho=0,45$, $p=0,004$) i slabu pozitivnu povezanost nakon tri mjeseca u skupini bolesnika koji su liječeni haloperidolom ($\rho=0,32$; $p=0,05$). (Tablica 5).

Tablica 5. Korelacija između laktata i ekstrapiramidnih nuspojava u bolesnika koji su liječeni haloperidolom (N=40)

EPS nuspojave	laktati							
	0 (bazalno)		mjesec 1		mjesec 3		mjesec 6	
	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p
<i>Parkinsonizam</i>								
0 (bazalno)	0*							
mjesec 1			0,65	<0,001				
mjesec 3					0,46	0,003		
mjesec 6							0,44	0,005
<i>Akatizija</i>								
0 (bazalno)	-0,03	0,865						
mjesec 1			-0,12	0,45				
mjesec 3					-0,17	0,299		
mjesec 6							-0,12	0,462
<i>Distonija</i>								
0 (bazalno)	0							
mjesec 1			0,53	0,001				
mjesec 3					0,36	0,023		
mjesec 6							0,43	0,005
<i>Tardivna diskinezija</i>								
0 (bazalno)	0							
mjesec 1			0,45	0,004				
mjesec 3					0,32	0,05		
mjesec 6							0,21	0,203

*U bolesnika nema simptoma

Nalazimo umjerenu i značajnu pozitivnu korelaciju između laktata i nuspojave parkinsonizam nakon prvog mjeseca liječenja ($\rho=0,42$, $p=0,007$), umjerenu i značajnu pozitivnu korelaciju nakon tri ($\rho=0,42$, $p=0,007$) i šest mjeseci liječenja ($\rho=0,48$, $p=0,002$) u bolesnika koji su liječeni olanzapinom. Potrebno je napomenuti da se nuspojava parkinsonizam i to inteziteta 1 po ESRS, zabilježila kod 2 bolesnika kod bazalnog mjerenja, dakle prije početka liječenja. Postoji umjerena i značajno pozitivna korelacija nakon šest mjeseci između laktata i nuspojave distonija ($\rho=0,42$; $p=0,007$). (Tablica 6).

Tablica 6. Korelacija između laktata i ekstrapiramidnih (EPS) nuspojava u bolesnika koji su liječeni olanzapinom (N=40)

EPS nuspojave	laktati							
	0 (bazalno)		mjesec 1		mjesec 3		mjesec 6	
	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p
<i>Parkinsonizam</i>								
0 (bazalno)	0,44	0,016						
mjesec 1			0,42	0,007				
mjesec 3					0,42	0,007		
mjesec 6							0,48	0,002
<i>Akatizija</i>								
0 (bazalno)	0*							
mjesec 1			0					
mjesec 3					-0,023	0,886		
mjesec 6							0,09	0,569
<i>Distonija</i>								
0 (bazalno)	0							
mjesec 1			0,18	0,27				
mjesec 3					0			
mjesec 6							0,419	0,007
<i>Tardivna diskinezija</i>								
0 (bazalno)	0							
mjesec 1			0					
mjesec 3					0,25	0,121		
mjesec 6							0	

*U bolesnika nema simptoma

KORELACIJA RAZLIKE LAKTATA SA RAZLIKOM EKSTRAPIRAMIDNIH NUSPOJAVA

Nismo dokazali statistički značajnu povezanost razlike diskinezije i akatizije šest mjeseci nakon liječenja i bazalne vrijednosti s razlikom laktata šest mjeseci nakon liječenja i bazalne vrijednosti.

Postoji pozitivna korelacija razlike parkinsonizma s razlikom laktata šest mjeseci nakon početka liječenja i bazalne vrijednosti u obje skupine. Između koeficijenata korelacije 0,436 i 0,480 nema statistički značajne razlike ($p=0,811$).

Postoji pozitivna korelacija razlike distonije s razlikom laktata šest mjeseci nakon početka liječenja i bazalne vrijednosti u obje skupine. Između koeficijenata korelacije 0,431 i 0,419 nema statistički značajne razlike ($p=0,950$). (Tablica 7)

Tablica 7. Prikaz koeficijenata korelacije ρ (p) između razlike laktata šest mjeseci nakon liječenja prema bazalnoj vrijednosti u obe skupine.

	Svi (N=80)	Bolesnici liječeni haloperidolom (N=40)	Bolesnici liječeni olanzapinom (N=40)
	Koeficijent korelacije ρ (p) razlike vrijednosti ispitivanih varijabli nakon šest mjeseci i bazalnih vrijednosti s razlikom laktata nakon šest mjeseci liječenja i bazalne vrijednosti		
Diskinezija	0,278 (0,013)	0,206 (0,203)	
Parkinsonizam	0,476 (<0,001)	0,436 (0,005)	0,480 (0,002)
Akatizija	0,068 (0,557)	-0,119 (0,462)	0,093 (0,569)
Distonija	0,519 (<0,001)	0,431 (0,005)	0,419 (0,007)

U ovom istraživanju smo radili smo i mjerenja acidobaznog statusa, plinova, elektrolita i nekih biokemijskih parametara.

ACIDOBAZNI STATUS I PLINOVI U KRVI

Iz tablice 8. je razvidno da su vrijednosti pH, HCO₃, BB, BE, pO₂, pCO₂ i saturacije O₂ na početku ispitivanja (liječenja), prije primjene lijeka bile u referentnim granicama normale u obe ispitivane skupine bolesnika.

Tablica 8. Prikaz medijana (min.-maks.) pH, HCO₃, BB, BE, pO₂, pCO₂ i saturacije O₂ prije početka liječenja (bazalna vrijednost) prema vrsti primjenjenog lijeka.

	Bolesnici liječeni haloperidolom (N=40) 0 (bazalno)	Bolesnici liječeni olanzapinom (N=40) 0 (bazalno)
Ph	7,37 (7,34-7,42)	7,40 (7,35-7,44)
HCO ₃	24 (23-25)	24 (23-25)
BB	46,5 (45-49)	47 (45-49)
BE	1,6 (1,5-1,7)	1,6 (1,5-1,7)
pO ₂	10,7 (10,6-11)	10,8 (10,6-11)
pCO ₂	4,6 (4,5-4,9)	4,6 (4,5-4,8)
Saturacija O ₂	95 (93-95)	95 (94-95)

Razlika vrijednosti plinova i acidobaznog statusa nakon šest mjeseci u odnosu na bazalnu vrijednost.

Razlika pH vrijednosti nakon šest mjeseci liječenja u skupini liječenim haloperidolom je statistički značajno manja u odnosu na promjenu pH vrijednosti u skupini liječenim olanzapinom ($z=6,58$; $p<0,001$).

Razlika vrijednosti HCO_3 nakon šest mjeseci liječenja je statistički značajno veća u skupini liječenim olanzapinom nego u skupini bolesnika liječenim haloperidolom (prosječna vrijednost u skupini liječenim olanzapinom iznosi 1,05, a u skupini liječenim haloperidolom je 0,03. ($z=2,5$; $p=0,012$).

Razlika vrijednosti pCO_2 nakon šest mjeseci liječenja je statistički značajno veća u skupini bolesnika koji su uzimali lijek haloperidol u odnosu na razliku u skupini koja je liječena olanzapinom ($z=4,99$; $p<0,001$).

Razlika vrijednosti pO_2 nakon šest mjeseci liječenja u skupini liječenoj haloperidolom je statistički značajno manja u odnosu na razliku u skupini liječenoj olanzapinom ($z=2,07$; $p=0,039$).

Razlika vrijednosti saturacije krvi O_2 nakon šest mjeseci liječenja u skupini liječenoj haloperidolom ne pokazuje statističku značajnost u odnosu na razliku u skupini liječenoj olanzapinom ($z=1,72$; $p=0,085$).

Nema statistički značajne razlike vrijednosti BE nakon šest mjeseci liječenja u skupini koja je uzimala lijek haloperidol u odnosu na razliku vrijednosti BE u skupini bolesnika koja je uzimala lijek olanzapin. Prosječna vrijednost u skupini liječenoj haloperidolom iznosi 0,09, a u skupini liječenoj olanzapinom 0,07 ($z=0,93$; $p=0,351$).

Razlika vrijednosti BB nakon šest mjeseci liječenja statistički je značajno veća u skupini bolesnika liječenim olanzapinom nego u skupini liječenim haloperidolom ($z=4,29$; $p<0,001$) (Tablica 9).

Tablica 9. Prikaz medijan (min.-maks.) razlike pH, HCO₃, BB, BE, pO₂, pCO₂ i saturacije O₂ nakon šest mjeseci liječenja u odnosu na bazalnu vrijednost s obzirom na primijenjeni lijek.

	Vrijednost razlike			P*
	Ukupno	Bolesnici liječeni haloperidolom	Bolesnici liječeni olanzapinom	
Razlika vrijednosti nakon šest mjeseci u odnosu na bazalnu vrijednost				
pH	0 (-0,1 do 0,08)	-0,02 (-0,1 do 0,05)	0,04 (-0,02 do 0,08)	<0,001
HCO ₃	1,0 (-5,0 do 2,0)	1,0 (-5,0 do 2,0)	1,0 (-1,0 do 2,0)	0,012
BB	0,5 (-6,0 do 3,0)	0 (-6 do 3,0)	1,0 (-1,0 do 3,0)	<0,001
BE	0,1 (-0,1 do 0,4)	0,1 (-0,1 do 0,4)	0,1 (-0,1 do 0,2)	0,351
pO ₂	0,1 (-0,1 do 0,3)	0,05 (0 do 0,3)	0,1 (-0,1 do 0,3)	0,039
pCO ₂	0,1 (-0,1 do 0,8)	0,2 (0 do 0,8)	0 (-0,1 do 0,3)	<0,001
Saturacija O ₂	1,0 (-1,0 do 1,0)	0 (-1,0 do 1,0)	1 (-1,0 do 1,0)	0,085

- Mann Whitney test

ELEKTROLITI U KRVI

Iz tablice 10. je razvidno da su vrijednosti elektrolita Na, K i Cl na početku ispitivanja (liječenja), dakle prije primjene lijeka, bile u referentnim granicama normale u obe ispitivane skupine bolesnika.

Tablica 10. Prikaz medijana (min.-maks.) elektrolita u krvi prije početka liječenja prema vrsti primjenjenog lijeka.

	Bolesnici liječeni haloperidolom (N=40) 0 (bazalno)	Bolesnici liječeni olanzapinom (N=40) 0 (bazalno)
Na	140 (137-146)	138 (134-144)
K	4,5 (3,8-5,1)	4,1 (3,6-4,8)
Cl	101 (97-108)	105 (101-110)

Razlika vrijednosti natrija nakon šest mjeseci liječenja u skupini bolesnika liječenim haloperidolom je statistički značajno veća u odnosu na razliku vrijednosti Na u skupini bolesnika liječenim olanzapinom ($z=4,74$; $p<0,001$).

Razlika vrijednosti kalija nakon 6 mjeseci liječenja u skupini koja je uzimala haloperidol je statistički značajno veća u odnosu na razliku vrijednosti K u skupini koja je uzimala olanzapin ($z=4,04$; $p<0,001$).

Razlika vrijednosti klora nakon 6 mjeseci liječenja u skupini liječenoj haloperidolom je statistički značajno manja u odnosu na razliku vrijednosti Cl u skupini liječenoj olanzapinom ($z=4,10$; $p<0,001$) (Tablica 11.)

Tablica 11. Prikaz medijan (min.-maks.) razlika elektrolita (Na, K, Cl) nakon 6 mjeseci liječenja u odnosu na bazalnu vrijednost s obzirom na primijenjenu terapiju u obe skupine.

	Vrijednost razlike			P*
	Ukupno	Bolesnici liječeni haloperidolom	Bolesnici liječeni olanzapinom	
Razlika vrijednosti nakon 6 mjeseci u odnosu na bazalnu vrijednost				
Na	1,0 (-5,0 do 7,0)	3,0 (-1,0 do 7,0)	-0,5 (-5,0 do 5,0)	<0,001
K	0,2 (-0,5 do 0,9)	0,45 (-0,2 do 0,9)	0 (-0,5 do 0,9)	<0,001
Cl	4,0 (-2,0 do 12,0)	3,0 (-2,0 do 8,0)	5,5 (-2,0 do 12,0)	<0,001

- Mann Whitney test

BIOKEMIJSKI PARAMETRI U KRVI

Iz tablice 12. je razvidno da su vrijednosti GUK-a, uree, kreatinina, triglicerida, kolesterola i CPK na početku ispitivanja (liječenja), dakle prije primjene lijeka, bile u referentnim granicama normale u obe ispitivane skupine bolesnika.

Tablica 12. Prikaz medijana (min.-maks.) GUK-i, uree, kreatinina, triglicerida, kolesterola i CPK prije početka liječenja prema vrsti primjenjenog lijeka.

	Bolesnici liječeni haloperidolom (N=40) 0 (bazalno)	Bolesnici liječeni olanzapinom (N=40) 0 (bazalno)
GUK	5,3 (4,1-6,0)	5,3 (4,7-6,1)
urea	5,8 (4,1-8,4)	6,5 (3,9-8,2)
kreatinin	80 (58-111)	76 (54-97)
trigliceridi	1,6 (0,6-2,3)	1,7 (0,7-2,7)
kolesterol	4,8 (3,8-6,2)	4,9 (4,0-6,2)
CPK	96 (58-145)	79 (53-156)

Razlika vrijednosti GUK-i nakon šest mjeseci liječenja u skupini bolesnika koji su uzimali lijek haloperidol je statistički značajno manja u odnosu na razliku vrijednosti GUK-i u skupini bolesnika koji su uzimali lijek olanzapin ($z=2,12$; $p=0,034$).

Razlika vrijednosti uree nakon šest mjeseci liječenja u skupini liječenim haloperidolom u odnosu na razliku u skupini liječenim olanzapinom ne pokazuju statistiku značajnost ($z=1,70$; $p=0,089$).

Nema statistički značajnosti u razlikama vrijednosti kreatinina u skupini koja se liječila haloperidolom u odnosu na razliku u skupini koja je liječena olanzapinom nakon šest mjeseci liječenja ($z=0,69$; $p=0,491$).

Nema statistički značajnosti u razlikama vrijednosti triglicerida u skupini liječenoj haloperidolom u odnosu na razliku vrijednosti triglicerida u skupini liječenoj olanzapinom nakon šest mjeseci liječenja ($z=1,18$; $p=0,238$).

Nema statistički značajne razlike u razlikama vrijednosti kolesterola u skupini bolesnika liječenih haloperidolom u odnosu na razlike vrijednosti kolesterola u skupini bolesnika liječenih olanzapinom nakon 6 mjeseci liječenja ($z=0,98$; $p=0,326$).

Razlika vrijednosti CPK nakon 6 mjeseci liječenja u skupini liječenoj haloperidolom je statistički značajno veća od razlike u skupini liječenoj olanzapinom ($z=4,45$; $p<0,001$) (Tablica 13).

Tablica 13. Prikaz medijana (min.-maks.) razlike GUK, uree, kreatinina, triglicerida, kolesterola i CPK nakon šest mjeseci liječenja u odnosu na bazalne vrijednosti s obzirom na primjenjenu terapiju u obe skupine.

	Vrijednost razlike			P*
	Ukupno	Bolesnici liječeni haloperidolom	Bolesnici liječeni olanzapinom	
Razlika vrijednosti nakon 6 mjeseci u odnosu na bazalnu vrijednost				
GUK	0,9 (-0,3 do 2,2)	0,85 (-0,3 do 1,9)	1,0 (0,2 do 2,2)	0,034
urea	1,2 (-1,0 do 2,5)	0,9 (-1,0 do 2,2)	1,4 (-0,8 do 2,5)	0,089
kreatinin	12,5 (-15,0 do 43,0)	13 (-3,0 do 36,0)	11,0 (-15,0 do 43,0)	0,491
trigliceridi	0,5 (-0,4 do 17,9)	0,45 (-0,4 do 17,9)	0,6 (-0,3 do 1,5)	0,238
kolesterol	1,0 (-3,9 do 2,3)	0,95 (0 do 2,2)	1,0 (0,3 do 2,3)	0,326
CPK	20,0 (-67,0-114,0)	48,0 (-7,0 do114,0)	9,5 (-67,0 do 44,0)	<0,001

- Mann Whitney test

U ovom radu smo mjerili i bilježili tjelesnu temperaturu, tjelesnu masu, frekvenciju pulsa i disajne. Iz tablice 14. je razvidno da su vrijednosti tjelesne temperature, tjelesne mase, frekvencije pulsa I frekvencije disanja na početku ispitivanja (liječenja), dakle prije primjene lijeka, bile u referentnim granicama normale u obe ispitivane skupine bolesnika.

Tablica 14. Prikaz medijana (min.-maks.) tjelesne temperature, tjelesne mase, frekvencije pulsa i disanja prije početka liječenja prema vrsti primjenjenog lijeka.

	Bolesnici liječeni haloperidolom (N=40) 0 (bazalno)	Bolesnici liječeni olanzapinom (N=40) 0 (bazalno)
tjelesna temperatura	36,6 (36,0-37,0)	36,6 (36,3-36,9)
tjelesna masa	87,5 (64-111)	88 (65-106)
frekvencija pulsa /min	76 ((66-84)	78 (64-82)
frekvencija disanja/min	13 (11-15)	13 (11-15)

Nema statistički značajnosti u razlikama vrijednosti tjelesne temperature ispitanika u skupini koja je liječena haloperidolom u odnosu na razlike vrijednosti tjelesne temperature u skupini koji su liječeni olanzapinom nakon 6 mjeseci liječenja ($z=0,11$; $p=0,916$).

Nema statistički značajnosti u razlikama vrijednosti tjelesne mase ispitanika u skupini liječenih haloperidolom u odnosu na razlike vrijednosti tjelesne temperature u skupini liječenih olanzapinom nakon 6 mjeseci liječenja ($z=0,04$; $p=0,965$).

Nema statistički značajnosti u razlikama vrijednosti frekvencije pulsa u minuti kod ispitanika u skupini bolesnika liječenih haloperidolom u odnosu na razlike vrijednosti frekvencije pulsa u minuti kod ispitanika liječenih olanzapinom nakon 6 mjeseci liječenja ($z=1,07$; $p=0,283$).

Nema statistički značajnosti u razlikama vrijednosti frekvencije disanja u minuti kod ispitanika u skupini bolesnika liječenih haloperidolom u odnosu na razlike vrijednosti frekvencije pulsa u minuti kod ispitanika liječenih olanzapinom nakon 6 mjeseci liječenja ($z=0,399$; $p=0,689$) (Tablica 15).

Tablica 15. Prikaz medijana (min.-maks.) razlike tjelesne temperature, tjelesne mase i frekvencije pulsa i frekvencije disanja bolesnika nakon 6 mjeseci liječenja u odnosu na bazalne vrijednosti s obzirom na primijenjenu terapiju u obe skupine.

	Ukupno	Vrijednost razlike		P*
		Bolesnici liječeni haloperidolom	Bolesnici liječeni olanzapinom	
Razlika vrijednosti nakon šest mjeseci u odnosu na bazalnu vrijednost				
tjelesna temperatura	0 (-0,3 do 0,6)	0,05 (-0,3 do 0,5)	0 (-0,2 do 0,6)	0,916
tjelesna masa	12,0 (-12,0 do 122,0)	10,0 (-12,0 do 122,0)	13,0 (-9,0 do 31,0)	0,965
frekvencija pulsa	-2,0 (-14,0 do 8,0)	-1,0 (-12,0 do 8,0)	-2,0 (-14,0 do 8,0)	0,283
frekvencija disanja	1 (-1 do 3)	1 (-1 do 3)	1 (-1 do 3)	0,689

- Mann Whitney test

LAKTATI, ACIDOBAZNI STATUS I PLINOVI U KRVI

Korelacija razlike laktata sa razlikom acidobaznog statusa i plinova u krvi.

Iako su sve vrijednosti ispitivanih varijabli bile u granicama normale u svim navedenim mjerenjima, ipak postoji statistički značajna povezanost razlike ispitivanih varijabli sa razlikom laktata u smislu porasta BE i pCO₂ sa porastom laktata kao i pada vrijednosti pH, HCO₃ i BB sa porastom laktata kod svih bolesnika.

U skupini bolesnika koji su liječeni haloperidolom postoji povezanost razlike pH sa razlikom laktata dok je u skupini bolesnika koji su liječeni olanzapinom nismo dokazali.

Razlika HCO₃ je statistički značajno povezana sa razlikom laktata u obe skupine, ali je koeficijent korelacije za 1,4 puta veći u skupini liječenim haloperidolom nego u skupini liječenim olanzapinom (p=0,003).

Razlika pCO₂ je statistički značajno povezana sa razlikom laktata u obe skupine, ali je u skupini koja je liječena haloperidolom koeficijent korelacije 2 puta veći nego u skupini koja je liječena olanzapinom (p=0,054).

Koeficijent korelacije razlike BB je povezan sa razlikom laktata u obe skupine, ali je u skupini liječenim haloperidolom za 2,2 puta veći nego u skupini liječenim olanzapinom (p<0,001). Tablica 16.

Tablica 16. Prikaz koeficijenata korelacije ρ (p) između razlike laktata nakon šest mjeseci liječenja prema bazalnoj vrijednosti i razlike pH, HCO₃, pO₂, pCO₂, BE, BB i saturacije O₂ nastalih nakon šest mjeseci liječenja prema bazalnoj vrijednosti u obe skupine bolesnika.

	Svi (n=80)	Bolesnici liječeni haloperidolom	Bolesnici liječeni olanzapinom
Koeficijent korelacije ρ (p) razlike ispitivanih varijabli nakon šest mjeseci liječenja prema bazalnoj vrijednosti s razlikom laktata šest mjeseci nakon liječenja i bazalne vrijednosti			
pH	-0,750 (<0,001)	-0,873 (<0,001)	0,058 (0,723)
HCO ₃	-0,742 (<0,001)	-0,904 (<0,001)	-0,647 (<0,001)
pO ₂	-0,124 (0,273)	0,069 (0,674)	-0,028 (0,866)
pCO ₂	0,696 (<0,001)	0,657 (<0,001)	0,321 (0,044)
BE	0,426 (<0,001)	0,925 (<0,001)	-0,119 (0,464)
BB	-0,792 (<0,001)	-0,904 (<0,001)	-0,417 (0,007)
Saturacija O ₂	-0,220 (0,050)	0,222 (0,168)	-0,378 (0,016)

Nismo dokazali statistički značajnu povezanost razlike Cl šest mjeseci nakon liječenja i bazalne vrijednosti s razlikom laktata šest mjeseci nakon liječenja i bazalne vrijednosti.

Postoji pozitivna korelacija razlike Na i K šest mjeseci nakon liječenja i bazalne vrijednosti s razlikom laktata šest mjeseci nakon i bazalne vrijednosti u obje skupine.

Tablica 17.

Tablica 17. Prikaz koeficijenta korelacije ρ (p) između razlike laktata nakon šest mjeseci liječenja prema bazalnoj vrijednosti i razlike Na, K i Cl nastalih nakon šest mjeseci liječenja prema bazalnoj vrijednosti u obe skupine bolesnika.

	Svi (N=80)	Bolesnici liječeni haloperidolom	Bolesnici liječeni olanzapinom
	Koeficijent korelacije ρ (p) razlike ispitivanih varijabli šest mjeseci nakon liječenja i bazalne vrijednosti s promjenom laktata nakon šest mjeseci liječenja i bazalne vrijednosti		
Na	0,369 (<0,001)	0,011 (0,949)	-0,031 (0,851)
K	0,476(<0,001)	0,183 (0,260)	0,323 (0,042)
Cl	-0,171 (0,129)	0,091 (0,576)	0,433 (0,005)

LAKTATI I BIOKEMIJSKI PARAMETRI

Korelacija razlike laktata sa razlikom biokemijskih parametara u krvi.

Nismo dokazali statistički značajnu povezanost razlike GUK, uree, triglicerida i kolesterola šest mjeseci nakon liječenja i bazalne vrijednosti s razlikom laktata šest mjeseci nakon i bazalne vrijednosti.

Postoji pozitivna korelacija razlike CPK šest mjeseci nakon početka liječenja i bazalne vrijednosti s promjenom laktata šest mjeseci nakon i bazalne vrijednosti u skupini bolesnika liječenim haloperidolom, dok u skupini bolesnika liječenim olanzapinom nije dokazana povezanost.

Razlika kreatinina šest mjeseci nakon liječenja i bazalne vrijednosti je statistički značajno povezana sa razlikom laktata šest mjeseci nakon liječenja i bazalne vrijednosti, samo u skupini 2. (Tablica 18.)

Tablica 18. Prikaz koeficijenata korelacije ρ (p) između razlike laktata nakon šest mjeseci liječenja prema bazalnoj vrijednosti i razlike GUK, uree, kreatinina, CPK, triglicerida i kolesterola nastalih nakon šest mjeseci liječenja prema bazalnoj vrijednosti.

	Svi (N=80)	Bolesnici liječeni haloperidolom	Bolesnici liječeni olanzapinom
	Koeficijent korelacije ρ (p) razlike ispitivanih varijabli s razlikom laktata šest mjeseci nakon početka liječenja i bazalne vrijednosti		
GUK	0,052 (0,647)	0,178 (0,273)	0,367 (0,020)
urea	0,068 (0,550)	0,050 (0,762)	0,111 (0,497)
kreatinin	0,244 (0,030)	-0,005 (0,975)	0,501 (<0,001)
CPK	0,444 (<0,001)	0,417 (0,007)	-0,201 (0,214)
trigliceridi	0,219 (0,051)	0,366 (0,020)	0,436 (0,005)
kolesterol	0,124 (0,273)	0,257 (0,110)	0,401 (0,010)

LAKTATI, TJELESNA TEMPERATURA, TJELESNA MASA, FREKVENCIJA PULSA I DISANJA

Korelacija razlike laktata sa razlikom tjelesne temperature, tjelesne mase, frekvencije pulsa i disanja u minuti.

Nismo dokazali statistički značajnu povezanost razlike tjelesne temperature, tjelesne mase i frekvencije pulsa šest mjeseci nakon liječenja i bazalne vrijednosti s razlikom laktata šest mjeseci nakon liječenja i bazalne vrijednosti u obe ispitivane skupine bolesnika kao ni povezanost razlike frekvencije disanja u skupni koja je liječena olanzapinom.

Postoji slaba pozitivna korelacija razlike frekvencije disanja šest mjeseci nakon početka liječenja i bazalne vrijednosti sa razlikom laktata šest mjeseci nakon liječenja i bazalne vrijednosti u skupini bolesnika koji su liječeni haloperidolom. (Tablica 19.)

Tablica 19. Prikaz koeficijenata korelacije ρ (p) između razlike laktata nakon šest mjeseci liječenja prema bazalnoj vrijednosti i razlika tjelesne temperature, tjelesne mase i frekvencije pulsa nastalih nakon šest mjeseci liječenja prema bazalnoj vrijednosti u obe skupine bolesnika.

	Svi (n=80)	Bolesnici liječeni haloperidolom	Bolesnici liječeni olanzapinom
	Koeficijent korelacije ρ (p) razlike ispitivanih varijabli šest mjeseci nakon početka liječenja s razlikom laktata šest mjeseci nakon početka liječenja i bazalne vrijednosti		
tjelesna temperatura	-0,143 (0,205)	-0,296 (0,064)	-0,084 (0,604)
tjelesna masa	0,068 (0,548)	0,035 (0,831)	0,203 (0,209)
frekvencija pulsa	0,147 (0,193)	0,035 (0,828)	0,208 (0,198)
frekvencija disanja	0,22 (0,048)	0,328 (0,039)	0,146 (0,368)

7. RASPRAVA

U dosadašnjoj kliničkoj praksi, istraživanja u kojima se analiziraju laktati kod terapije antipsihoticima nisu nađena, pa će za usporedbu i tumačenje koristiti druga stanja koja izazivaju poremećaj laktatnog sustava u organizmu te će se na osnovu istih moći procijeniti težina i stupanj oštećenja.

Do 1990-ih, tijekom više od 80 godina, široko je bila prihvaćena hipoteza da skeletni mišići proizvode laktatnu (mliječnu) kiselinu tijekom visokog intenziteta vježbanja. Opća pretpostavka je bila da je disocijacija mliječne kiseline u laktat i vodik (H⁺) odgovorna za mišićnu acidozu tijekom visokog intenziteta vježbanja, uzrokujući pri tome umor mišića (242,243). Temeljem ovakvog objašnjenja, ako bi produkcija laktata bila velika, kapacitet staničnog H⁺ pufera bi mogao biti povećan rezultirajući tako smanjenjem staničnog pH. Ovakva biokemijska događanja su nazivana laktatnom acidozom.

U dva članka, koja su objavljena 2000. i 2004., Robergs (244) i Robergs i sur. (245), se pokazalo da anaerobna glikoliza proizvodi laktat, ali ne i mliječnu kiselinu za vrijeme intenzivnog vježbanja. Dakle, novije znanstvene biokemijske spoznaje jasno govore da se ne može podržati mišljenje da laktati uzrokuju acidozu već da laktati usporavaju acidozu. Objašnjenje se nalazi u činjenici da se razina laktata povećava pod specifičnim staničnim okolnostima kako bi spriječila nakupljanje piruvata i opskrbu NAD⁺ koji je potreban za drugu fazu glikolize. Takvo povećanje laktata praktički koincidira sa staničnom acidozom i postaje dobar neizravni marker staničnog metabolizma koji uzrokuje metaboličku acidozu. Ukoliko mišići ne proizvode laktate, acidoza i mišićni umor će se pojavljivati mnogo brže, a vježbanje će biti značajno oštećeno.

Lucia, Hoyos i suradnici su istraživali i određivali utjecaj laktatne acidoze, Bohr-ovog efekta i hiperkalemije inducirane vježbanjem profesionalnih biciklista na odstupanja u srčanoj akciji (Heart Rate Deflection Point-HRDP). Našli su da je HRDP fenomen povezan sa hiperkalemijom koja je nastala vježbanjem, ali ne i sa laktatnom acidozom i Bohr-ovim efektom kako se sugerirali neki drugi autori (246, 247).

Paracetamol (acetaminofen) može uzrokovati laktatnu acidozu na dvije različite razine toksičnosti. Prvo, bolesnici predozirani paracetamolom mogu prije početka hepatotoksičnosti reagirati poremećajem svijesti do kome uz povišen serumski laktat. To se događa zato što toksični metaboliti paracetamola spriječavaju mitohondrijsko disanje. Drugo, u kasnijim

fazama paracetamolske toksičnosti, zatajenje jetre smanjuje laktatno raščišćavanje. Osim toga, hipotenzija, te smanjena perfuzija može povećati proizvodnju laktata. U tom slučaju, značajno povišen laktat sugerira lošu prognozu stanja (248).

Kod pacijenata akutno intoksiciranih alkoholom, dolazi do inhibicije glukoneogeneze, a kako je laktat glavni supstrat za istu, dolazi do porasta laktata u plazmi uz mogući razvoj acidoze mliječnom kiselinom. U radu Frančišković i suradnika našla se statistički značajna korelacija između koncentracije plazmatskih laktata i koncentracije alkohola u krvi kod pacijenata akutno intoksiciranih alkoholom, koji su bili bez somatskih bolesti. Zaključno, prema rezultatima ovog istraživanja, bolesnici intoksicirani alkoholom su pod rizikom razvoja laktatne (mliječne) acidoze (249).

U recentnom radu ter Avest i suradnici istražuju bolesnike sa psihogenom hiperventilacijom kod kojih je često povećana razina laktata. Dok su visoki laktati obično povezani sa acidozom i povećanim rizikom od loše prognoze, u bolesnika sa psihogenom hiperventilacijom, visoki laktati su povezani sa hipokapnijom i alkalozom. Zbog toga, povećana razina laktata ne bi trebala biti shvaćena kao nuspojava (250).

Vrlo zanimljive rezultate daju i neke postmortem studije čiji rezultati sugeriraju antipsihoticima (haloperidol, klopazin) uvjetovano povećanje koncentracije laktata u mozgovima shizofrenih bolesnika što može rezultirati nižim vrijednostima pH. Nesumnjivo su potrebne daljnje studije i istraživanja kako bi se rasvijetlio mehanizam antipsihotikom izazvanih promjena u metabolizmu ugljikohidrata kao i naknadne promjene u postmortem koncentraciji laktata (251).

Postavlja se pitanje kako antipsihotici mogu dovesti do povećanja koncentracije laktata u mozgu postmortem. Poznato je da monoamin ireguliraju metabolizam ugljikohidrata ne samo u jetri i srcu (252) nego i u mozgu (253). Također, blokiranje monoamina dovodi do povećanja moždanog glikogena (254, 255) iako postoje i izvještaji koji sugeriraju značajno složenije odnose, osobito in vivo (256). Dakle, antipsihotici, u mjeri u kojoj oni blokiraju dopaminski prijenos, mogu povećati razinu glikogena u mozgu, a koji se nakon smrti brzo pretvori u laktat. Unatoč jasnim učincima klopazina i haloperidola na povećanje koncentracije laktata u frontalnom korteksu štakora, nije nađena ekvivalentna korelacija između razine laktata i antipsihotika u bolesnika, bez obzira na dozu lijeka i dugotrajnost

terapije. Poznata je činjenica da je potrebna blokada najmanje 65% dopaminskih D2 receptora za klinički odgovor na antipsihotike (257). Stoga, ne bi bilo čudno da većina bolesnika liječenih antipsihoticima, dok je živa, ima povišene razine glikogena u mozgu, a nakon smrti se povećava koncentracija laktata.

Laktati

Kod naših bolesnika sa psihotičnim smetnjama, koje smo podijelili u dvije skupine, mjerili smo laktate. Jedna skupina je u terapiji uzimala antipsihotik prve generacije-haloperidol, a druga skupina bolesnika je uzimala antipsihotik druge generacije-olanzapin. Doze antipsihotika su bile ekvivalentne, nepromijenjene tijekom cijelog ispitivanja (10mg/dan podijeljeno u dvije doze, ujutro i uvečer po 5 mg). U svakoj skupini je bilo po 40 bolesnika.

Bazalne vrijednosti laktata, na početku istraživanja, (mjereno na nultom danu, prije ordiniranje terapije) u obje skupine nisu se statistički značajno razlikovale ($p=0,125$).

Medijan bazalnih vrijednosti laktata u skupini bolesnika liječenih haloperidolom je iznosio 1,3 mmol/l dok je u skupini koja je liječena olanzapinom medijan vrijednosti laktata bio 1,1 mmol/l. Razina laktata u obje skupine nije se statistički značajno razlikovala kod bazalnog (početnog) mjerenja. Ovakva razina laktata odgovara homeostatskoj granici koja je izražena stupnjem kiselosti tj. pH vrijednosti (medijan vrijednosti pH kod bazalnog mjerenja u bolesnika liječenih haloperidolom je 7,37, a u bolesnika liječenih olanzapinom 7,40), puferskom razinom BB (medijan vrijednosti puferske baze kod bazalnog mjerenja u bolesnika liječenih haloperidolom je 46,5, a u bolesnika liječenih olanzapinom 47), parcijalnim tlakom kisika pO_2 i parcijalnim tlakom ugljičnog dioksida pCO_2 čije vrijednosti i medijani su bili unutar referentnih vrijednosti kod obe ispitivane skupine bolesnika (medijan vrijednosti pO_2 pri bazalnom mjerenju kod bolesnika liječenih haloperidolom je 10,7, medijan vrijednosti pCO_2 pri bazalnm mjerenju kod liječenih haloperidolom je 4,6 dok je medijan vrijednosti pO_2 pri bazalnom mjerenju kod liječenih olanzapinom 10,8, a medijan CO_2 kod istih ispitanika 4,6).

Nakon jednog mjeseca terapije medijan laktata (1,75) je porastao za 1,35 puta u odnosu na bazalnu vrijednost u skupini bolesnika liječenih haloperidolom, a trend porasta je još više izražen nakon trećeg mjeseca terapije (medijan 2,5) što je 1,95 puta više od bazalne vrijednosti dok se taj trend zadržava nakon šestog mjeseca liječenja (medijan 2,5). Vrijednosti

laktata koje su mjerene prije terapije (bazalna vrijednost), mjesec dana, tri mjeseca i šest mjeseci nakon terapije haloperidolom su se statistički značajno razlikovale ($p < 0,001$). Usprkos statistički značajnoj razlici zadržana je homeostaza u pH vrijednostima, BB, pO₂ i pCO₂ u krvi.

U skupini bolesnika koja je liječena olanzapinom, nakon prvog mjeseca terapije medijan laktata je 1,15, nakon trećeg mjeseca liječenja medijan laktata (1,3) je porastao za 1,20 puta prema bazalnoj vrijednosti dok je nakon šest mjeseci medijan laktata (1,35) bio za 1,23 puta veći u odnosu na bazalnu vrijednost. Vrijednosti laktata koje su izmjerene prije početka liječenja olanzapinom, mjesec dana, tri mjeseca i šest mjeseci nakon početka terapije su se statistički značajno razlikovale ($p < 0,001$). I u ovoj skupini bolesnika usprkos statistički značajnoj razlici u vrijednostima laktata tijekom šest mjeseci terapije, nije došlo do poremećaja u homeostatskom mehanizmu (pH, BB, pO₂, pCO₂).

Kvalitetniju analizu dinamike laktata omogućava nam medijan razlike laktata nakon jednog, tri i šest mjeseci liječenja u obe skupine u odnosu na bazalne vrijednosti. Nakon prvog mjeseca liječenja medijan razlike laktata u odnosu na bazalnu vrijednost je bio 4 puta veći u bolesnika liječenih haloperidolom nego u bolesnika liječenih olanzapinom, dok je nakon tri mjeseca terapije medijan razlike laktata bio čak 7 puta veći u skupini bolesnika koja se liječila haloperidolom. I nakon šest mjeseci liječenja medijan razlike laktata je bio veći u skupini bolesnika koja se liječila haloperidolom i to za 5,6 puta u odnosu na liječene olanzapinom. Razlike u svim mjerenjima su bile statistički značajne ($p < 0,001$), što ukazuje da je kod bolesnika liječenih antipsihotikom prve generacije, haloperidolom, došlo do značajnog povećanja medijana razlike laktata u odnosu na bolesnike liječene olanzapinom iako još uvijek u granicama koje nisu poremetile homeostatski mehanizam.

Ekstrapiramidne smetnje

U ovom istraživanju, paralelno sa mjerenjem laktata bilježili smo pojavnost i intenzitet najčešćih ekstrapiramidnih smetnji (nuspojava) EPS, koje se mogu pojaviti tijekom antipsihotične terapije kao i njihovu povezanost sa dinamikom laktata.

Prije početka terapije (bazalno) zabilježila se EPS parkinsonizam u 2 bolesnika, blagog inteziteta 1 i to u skupini koja je liječena olanzapinom. Kod svih ostalih bolesnika, u obe skupine prije početka liječenja nisu zabilježene EPS.

U skupini bolesnika koji su liječeni haloperidolom sve promatrane i ocjenjivane ekstrapiramidne nuspojave su se pojavljivale češće i jačim intenzitetom nakon prvog, trećeg i šestog mjeseca liječenja u odnosu na skupinu bolesnika liječenu olanzapinom.

Nuspojava tardivna diskinezija intenziteta 1 se kod 3 bolesnika pojavila nakon prvog mjeseca liječenja u skupini koja je liječena haloperidolom, nakon trećeg mjeseca su zabilježena 4 bolesnika sa tardivnom diskinezijom intenziteta 1, a nakon šest mjeseci liječenja kod 2 bolesnika je tardivna diskinezija bila intenziteta 1, a kod 2 bolesnika, intenziteta 2.

Parkinsonizam se u skupini liječenoj haloperidolom očekivano s obzirom na relativno visoku incidenciju EPS kod liječenja APG (54, 90, 92, 93), pojavio već kod ocjenjivanja nakon prvog mjeseca terapije i to kod 9 bolesnika intenziteta 1, kod 4 bolesnika intenziteta 2 i kod 4 bolesnika intenziteta 3. Ukupno 13 bolesnika, od 40, u skupini liječenoj haloperidolom je pokazalo nuspojavu parkinsonizam. Kod sljedećeg mjerenja, nakon tri mjeseca terapije, u istoj skupini bolesnika, kod njih 19 se zabilježila nuspojava parkinsonizam. Kod 8 bolesnika je ocjenjen intenzitet 1, također kod 8 bolesnika intenzitet 2 te kod 3 bolesnika intenzitet 3. Nakon šest mjeseci terapije, u skupini bolesnika liječenoj haloperidolom našli smo 18 bolesnika sa parkinsonizmom, kod njih 8 intenziteta 1, a kod 10 intenziteta 2.

Akatizija kao EPS se u bolesnika liječenim haloperidolom pojavila nakon jednog mjeseca terapije kod 4 bolesnika i to kod 2 intenziteta 1 te također kod 2 intenziteta 2. Poslije tri mjeseca liječenja je 8 bolesnika pokazivalo akatiziju kao nuspojavu na haloperidol. Od njih 4 su ocjenjena intenzitetom 1, 3 intenzitetom 2 i 1 intenziteta 1 dok je nakon šest mjeseci terapije 7 bolesnika pokazivalo akatiziju. 4 bolesnika su bila sa akatizijom intenziteta 1 i 3 intenziteta 2.

EPS distonija se pojavila nakon jednog mjeseca terapije haloperidolom kod 10 bolesnika i to kod 5 intenziteta 1, kod 4 intenziteta 2 te kod 1 bolesnika intenziteta 3. Poslije tri mjeseca liječenja haloperidolom povećao se broj bolesnika sa zabilježenom nuspojavom distonijom. Bilo ih je 13. 6 bolesnika sa intenzitetom distonije 1, 6 sa intenzitetom 2 i 1 sa distonijom intenziteta 3.

Tijekom cijelog razdoblja liječenja i istraživanja, kod bolesnika liječenih olanzapinom nije se pojavila nuspojava tardivna diskinezija.

Parkinsonizam se nakon jednog mjeseca terapije pojavio kod 5 bolesnika i to intenziteta 1 kod svih 5.

Akatiziju nismo zabilježili kao nuspojavu nakon prvog mjeseca liječenja u skupini bolesnika liječenoj olanzapinom, dok se kod 3 bolesnika intenziteta 1 pojavila nakon tri mjeseca liječenja, te je isti broj bolesnika i intenzitet zabilježen i nakon šest mjeseci liječenja olanzapinom.

Nuspojava distonija se značajno rjeđe javljala u skupini bolesnika liječenoj olanzapinom u odnosu na bolesnike liječene haloperidolom. Nakon prvog i trećeg mjeseca terapije olanzapinom, distonija se zabilježila tek kod 1 bolesnika i to intenziteta 1, a nakon šest mjeseci 2 bolesnika sa distonijom su ocijenjena intenzitetom 1.

Kada smo usporedili broj i intenzitet EPS nuspojave zabilježenih nakon šest mjeseci liječenja u obe skupine bolesnika dobili smo rezultate koji ukazuju na veću incidenciju i intenzitet gotovo svih ocjenjivanih EPS (parkinsonizam, akatizija, distonija) u skupini liječenoj haloperidolom u odnosu na bolesnike liječene olanzapinom što je u suglasju sa brojnim dosadašnjim istraživanjima (54, 78, 90, 92, 93, 98-100)

Kod 18 bolesnika liječenih haloperidolom 8 njih je pokazivalo intenzitet 1 nuspojave parkinsonizma, a čak 10 intenzitet 2, dok se kod 11 bolesnika na terapiji olanzapinom našla nuspojava parkinsonizam i to kod 8 intenziteta 1, a kod 3 intenziteta 2. Statistički se našla 90 %-tna vjerojatnost razlike u pojavnosti nuspojave parkinsonizma nakon šest mjeseci liječenja u skupini liječenoj haloperidolom u odnosu na bolesnike liječene olanzapinom.

Distonija kao EPS se statistički značajno više puta pojavila i u jačem intenzitetu nakon šest mjeseci liječenja kod bolesnika liječenih haloperidolom nego kod bolesnika liječenih olanzapinom. Ukupno kod 12 od 40 bolesnika na terapiji haloperidolom je imalo distoniju, 9 intenziteta 1, a 3 intenziteta 2, dok se distonija kod liječenih olanzapinom pojavila kod 2 bolesnika intenziteta 1.

Nakon šestomjesečne terapije haloperidolom zabilježili smo EPS nuspojavu akatiziju kod 7 bolesnika od 40. Intenzitet 1 je ocijenjen kod 4 bolesnika, a intenzitet 2 kod 3 bolesnika dok se u bolesnika liječeni olanzapinom akatizija pojavila kod 3 bolesnika nakon šest mjeseci terapije, kod sve trojice intenziteta 1. Iako nije nađena statistička značajnost, razvidna je tendenca većoj pojavnosti ove nuspojave kod bolesnika liječenih haloperidolom.

Razvidno da su naši rezultati o pojavnosti i intenzitetu ekstrapiramidnih nuspojave kod bolesnika liječenih antipsihoticima, posebice antipsihoticima prve generacije (APG), slični mnogima u literaturi (54, 90, 92-95).

Laktati i ekstrapiramidne smetnje (EPS)

Tražeci moguću povezanost između laktata i EPS u odnosu na vrijeme liječenja, statistički smo ih korelirali i dobili rezultate koji govore o značajnijoj pozitivnoj korelaciji laktata i EPS u bolesnika liječenih haloperidolom nego u bolesnika liječenih olanzapinom. Jaka i značajno pozitivna korelacija je nađena kod laktata i nuspojava parkinsonizma i distonije već nakon prvog mjeseca liječenja haloperidolom. Kod istih bolesnika nakon tri mjeseca i nakon šest mjeseci liječenja nalazimo umjerenu i značajnu pozitivnu korelaciju između laktata i nuspojave parkinsonizma. Dinamika korelacije laktata i nuspojave distonije je, nakon jake i značajne pozitivne korelacije poslije prvog mjeseca terapije, pokazala slabu povezanost nakon trećeg mjeseca liječenja, ali je ponovno narasla na umjerenu i značajnu korelaciju nakon šest mjeseci liječenja haloperidolom. Nuspojava diskinezija i laktati su pokazali umjereno pozitivnu korelaciju nakon prvog mjeseca liječenja dok je nakon tri mjeseca terapije zabilježena slaba pozitivna korelacija kod bolesnika liječenih haloperidolom.

Kod bolesnika liječenih olanzapinom nismo zabilježili ni jednu jaku i značajno pozitivnu korelaciju laktata i EPS u bilo kojem vremenu mjerenja. Umjerena i značajna pozitivna korelacija nađena je između laktata i parkinsonizma kod svih mjerenja te kod laktata i distonije nakon šest mjeseci terapije. Korelirajući razliku laktata sa razlikom EPS nakon šest mjeseci liječenja i bazalne vrijednosti, nađena je pozitivna korelacija razlike nuspojava parkinsonizma i distonije s razlikom laktata u obje skupine. Nije dokazana statistički značajna povezanost razlike nuspojava diskinezije i akatizije i laktata nakon šest mjeseci i bazalne vrijednosti.

Statistički jaka i značajna povezanost ekstrapiramidnih nuspojave parkinsonizma i distonije sa razinom laktata već nakon prvog mjeseca liječenja bolesnika haloperidolom, a i u sljedećim mjerenjima nađena umjerena povezanost (i kod liječenih olanzapinom) upućuje na izvjestan međudnos antipsihotika, odnosno njihovih EPS nuspojave i porasta laktata u krvi.

Acidobazni status i plinovi u krvi

U ovom istraživanju analizirali smo i dinamiku vrijednosti acidobaznog statusa, plinova u krvi. Medijan pH, HCO₃, BB, BE, pO₂, pCO₂ i saturacije O₂ prije početka terapije (bazalno) je bio u referentnim granicama normale u obe ispitivane skupine bolesnika. Nakon

šest mjeseci terapije, analizirali smo razliku vrijednosti ovih parametara u odnosu na bazalne vrijednosti i s obzirom na primjenjeni lijek. Sve razlike i vrijednosti koje smo pronašli su i dalje bile unutar referentnih vrijednosti za pojedini parametar no neke su pokazivale i statističku značajnost razlike.

Razlika vrijednosti pH, HCO₃, pO₂ i BB je bila statistički značajno veća kod bolesnika liječenih olanzapinom nego kod bolesnika koji su liječeni haloperidolom.

Kod bolesnika koji su liječeni haloperidolom statistički značajno veća je bila razlika vrijednosti CO₂ nakon šest mjeseci u odnosu na bazalnu vrijednost.

Elektroliti

Analiza vrijednosti elektrolita (Na, K, Cl) u krvi na početku (bazalno mjerenje) istraživanja pokazala je da su sve vrijednosti u obe ispitivane skupine bolesnika bile u referentnim granicama normale. Također i sve promjene vrijednosti elektrolita u vremenima mjerenja tijekom šest mjeseci terapije su se kretale unutar granica referentnih vrijednosti, ali su ipak pokazale statistički značajne razlike između dviju ispitivanih skupina bolesnika.

U skupini bolesnika liječenih haloperidolom našli smo statistički značajno veću razliku vrijednosti Na i K u odnosu na skupinu bolesnika liječenu olanzapinom gdje je zabilježena statistički značajno veća razlika vrijednosti Cl u odnosu na bolesnike liječene haloperidolom nakon šest mjeseci liječenja.

Biokemijski parametri

U ovom istraživanju mjerili smo i neke biokemijske parametre (GUK, urea, kreatinin, trigliceridi, kolesterol, CPK). Kod mjerenja vrijednosti ovih biokemijskih parametara prije terapije (bazalno mjerenje), sve su bile unutar referentnih granica normale kod svih bolesnika u obe skupine. Nakon šest mjeseci terapije nađena je statistički značajno veća razlika vrijednosti GUK-i kod bolesnika liječenih olanzapinom u odnosu na bolesnike liječene haloperidolom dok je razlika vrijednosti CPK nakon šest mjeseci bila veća u skupini bolesnika liječenih haloperidolom nego u skupini bolesnika koji su liječeni olanzapinom. Kod ostalih biokemijskih parametara nisu nađene statistički značajne razlike u vrijednostima mjerenim bazalno i nakon šest mjeseci u obe ispitivane skupine.

Drugi parametri

U ovom istraživanju smo u istim vremenima, kao i sve druge parametre, mjerili tjelesnu temperaturu, tjelesnu masu, frekvenciju pulsa i disanja. Nakon šest mjeseci istraživanja nismo našli statističke značajnosti u razlikama vrijednosti tjelesne temperature, tjelesne mase, frekvencije pulsa i disanja u skupini liječenoj haloperidolom u odnosu na bolesnike liječene olanzapinom.

Laktati, acidobazni status i plinovi u krvi

Zanimljive rezultate pokazala nam je statistička analiza korelacije razlike laktata sa razlikom acidobaznog statusa i plinova u krvi nakon šest mjeseci liječenja prema bazalnim vrijednostima u obe ispitivane skupine bolesnika iako su sve vrijednosti ispitivanih varijabli bile u referentnim granicama normale. Statistički značajna povezanost razlike ispitivanih varijabli sa razlikom laktata je pronađena u smislu porasta BE i pCO₂ sa porastom laktata uz istovremeni pad vrijednosti pH, HCO₃ i BB sa porastom laktata. Zasigurno da bi dugotrajnije praćenje vrijednosti laktata i ispitivanih varijabli dalo još kvalitetniji uvid u dinamiku promjena i moguće kliničke posljedice.

Laktati i elektroliti

Korelirali smo i razlike vrijednosti elektrolita (Na, K i Cl) i laktata nakon šest mjeseci terapije u odnosu na bazalne vrijednosti i našli pozitivnu korelaciju (povezanost) razlike Na i K sa razlikom laktata u obje ispitivane skupine.

Laktati i biokemijski parametri

Razlika vrijednosti GUK-i, urea, triglicerida i kolesterola nakon šest mjeseci liječenja i bazalne vrijednosti s razlikom laktata šest mjeseci nakon liječenja i bazalne vrijednosti, nije pokazala statistički značajnu povezanost u obje skupine bolesnika. No, razlika vrijednosti kreatinina u istim vremenskim razdobljima je statistički značajno povezana s razlikom laktata samo kod bolesnika koji su liječeni olanzapinom. Vrijednosti CPK su tijekom istraživanja,

kod bolesnika liječenih haloperidolom, pokazivale dinamiku rasta te je nađena pozitivna korelacija razlike šest mjeseci nakon liječenja i bazalne vrijednosti dok iste povezanosti nije bilo kod bolesnika liječenih olanzapinom.

Laktati i drugi parametri

Na jednak način smo korelirali i razliku vrijednosti tjelesne temperature, tjelesne mase, frekvencije pulsa i disanja sa razlikom laktata (nakon šest mjeseci liječenja i bazalne vrijednosti) te našli tek slabu pozitivnu korelaciju razlike frekvencije disanja sa razlikom laktata i to kod bolesnika liječenih olanzapinom dok kod korelacije ostalih parametara nismo dokazali statističku značajnu povezanost razlike. I ovdje treba naglasiti da su se vrijednosti ovih parametara mijenjale tijekom šestomjesečnog ispitivanja no unutar referentnih granica normale, razumljivo, bez kliničkih implikacija.

S obzirom na dinamiku vrijednosti laktata tijekom istraživanja, koje su bile u granicama puferske rezerve organizma, nije dolazilo do poremećaja u acidobaznoj ravnoteži. No, da li se može iz ovih nalaza postaviti hipoteza o izvjesnoj prediktivnoj ulozi laktata u pojavnosti EPS kod antipsihotične terapije kao što sugeriraju drugi autori kod nekih teških somatskih stanja (258, 259, 260). Kojim mehanizmom antipsihotici dovode do relativnog povećanja laktatne razine u krvi? Dosadašnja, već spomenuta znanstvena dostignuća i objašnjenja glede utjecaja, mehanizma i nastanka laktata, kako u fiziološkim uvjetima, naporu ili bolesnim stanjima su dosta kontroverzna. Dakle, da li antipsihotici, na određen način remeteći stanično disanje ili preko svojih ekstrapiramidnih nuspojava koje se ispoljavaju preko aktivacije i kontrakcija mišića, potiču pojačano stvaranje laktata, pitanje je koje se otvara ovim istraživanjem. Zasigurno da je šestomjesečno praćenje ove dinamike u tom smislu insuficijentno, posebice prihvaćajući činjenicu da je terapija antipsihoticima često dugotrajna, pa i doživotna. Stoga ovi početni rezultati dinamike laktata tijekom terapije antipsihoticima imaju znanstvenu i kliničku važnost.

8. ZAKLJUČCI

Razina laktata u krvi kod bolesnika koji su liječeni antipsihotikom prve generacije (haloperidol) i antipsihotikom druge generacije (olanzapin) se statistički značajno razlikovala nakon prvog, trećeg i šestog mjeseca liječenja u odnosu na bazalne vrijednosti, prije uzimanja antipsihotika.

Kod bolesnika koji su liječeni haloperidolom, razina laktata u krvi je s vremenom statistički značajno bila veća u odnosu na bolesnike liječene olanzapinom. Medijan razlike vrijednosti laktata nakon prvog mjeseca liječenja je bio za 4 puta veći, nakon tri mjeseca 7 puta veći, a nakon šest mjeseci 5,6 puta veći kod bolesnika na terapiji haloperidolom u odnosu na bolesnike liječene olanzapinom.

Ekstrapiramidne nuspojave (akatzizija, distonija, parkinsonizam i tardivna diskinezija) su se razvidno češće pojavljivale kod bolesnika liječenih haloperidolom nego kod bolesnika koji su liječeni olanzapinom. Veći intenziteti nuspojava su bili više zastupljeni u bolesnika na terapiji haloperidolom.

Nakon šest mjeseci liječenja našla se statistički značajna razlika u pojavnosti i intenzitetu nuspojave parkinsonizma i distonije kod bolesnika liječenih haloperidolom u odnosu na liječene olanzapinom. Tardivna diskinezija se nakon šest mjeseci liječenja pojavila i to samo u skupini koja je liječena haloperidolom.

Rezultati u ovom istraživanju upućuju na jaku i značajnu pozitivnu povezanost (korelaciju) između nuspojave parkinsonizma, distonije i laktata, već nakon prvog mjeseca liječenja haloperidolom.

Umjerena i značajno pozitivna povezanost parkinsonizma i laktata se našla nakon trećeg i šestog mjeseca liječenja antipsihotikom haloperidolom.

Nuspojava distonija i laktati su pokazali slabu povezanost nakon tri mjeseca liječenja, a umjerenu i značajnu povezanost nakon šest mjeseci terapije haloperidolom.

Našla se i umjerena pozitivna povezanost nuspojave tardivne diskinezije sa laktatima nakon prvog mjeseca liječenja te slaba pozitivna povezanost nakon trećeg mjeseca liječenja haloperidolom.

U skupini bolesnika liječenih olanzapinom našla se umjerena i pozitivna povezanost parkinsonizma i laktata nakon prvog, trećeg i šestog mjeseca liječenja dok je umjerena i pozitivna povezanost nađena između nuspojave distonije i laktata nakon šest mjeseci liječenja.

Našli smo pozitivnu povezanost (korelaciju) razlike parkinsonizma i distonije s razlikom laktata, šest mjeseci nakon početka liječenja i bazalnih vrijednosti, u obe skupine bolesnika.

Razlike pH vrijednosti, HCO₃, BB i parcijalnog tlaka O₂ su bile statistički značajno veće nakon šest mjeseci liječenja bolesnika olanzapinom nego kod onih liječenih haloperidolom. Razlika vrijednosti pCO₂ nakon šest mjeseci liječenja je bila statistički značajno veća kod bolesnika liječenih haloperidolom. Dinamika vrijednosti i razlike ovih parametara nađenih tijekom šest mjeseci liječenja u vremenima mjerenja (1, 3, 6 mjeseci) u obe skupine bolesnika, su bile unutar referentnih granica i bez kliničkih implikacija.

Zabilježena je statistički značajna povezanost razlika varijabli iz acidobaznog statusa i plinova sa razlikom laktata u smislu porasta BE i pCO₂ sa porastom laktata, uz istovremeni pad vrijednosti pH, HCO₃ i BB sa porastom laktata kod svih bolesnika u ovom istraživanju.

U skupini bolesnika koji su liječeni haloperidolom, nakon šest mjeseci liječenja, nađena je statistički značajno veća razlika vrijednosti Na i K te statistički značajno manja razlika vrijednosti Cl, u odnosu na vrijednosti nađene kod bolesnika koji su uzimali olanzapin.

Razlika vrijednosti elektrolita Na i K nakon šest mjeseci liječenja i bazalnih vrijednosti je pozitivno korelirala sa razlikom vrijednosti laktata u obe skupine bolesnika nakon šest mjeseci liječenja i bazalnih vrijednosti.

Većina ispitivanih biokemijskih parametara (urea, kreatinin, trigliceridi, kolesterol) nije pokazala statistički značajne razlike vrijednosti nakon šest mjeseci liječenja u odnosu na bazalne vrijednosti. Razlika vrijednosti GUK-i nakon šest mjeseci liječenja bila je statistički značajno veća kod bolesnika koji su liječeni olanzapinom nego kod liječenih haloperidolom dok je razlika vrijednosti CPK bila statistički značajno veća kod bolesnika liječenih haloperidolom nego kod onih koji su liječeni olanzapinom.

Nađena je pozitivna korelacija razlike CPK i laktata nakon šest mjeseci liječenja i bazalne vrijednosti kod bolesnika koji su liječeni haloperidolom dok je kod liječenih olanzapinom, razlika kreatinina statistički značajno povezana sa razlikom laktata nakon šest mjeseci liječenja u odnosu na bazalne vrijednosti.

Nikakve značajnosti u dinamici vrijednosti tjelesne temperature, tjelesne težine, frekvencije pulsa i frekvencije disanja, nisu nađene tijekom ovog ispitivanja u obe skupine bolesnika.

Rezultati dobiveni u ovom istraživanju nedvojbeno upućuju na zaključak da se kod terapije antipsihoticima prve i druge generacije, bilježi postupni porast plazmatske

koncentracije laktata, posebice kod bolesnika liječenih antipsihotikom prve generacije, haloperidolom, i to u granicama puferske rezerve organizma.

Pozitivna povezanost ekstrapiramidnih nuspojava parkinsonizma i distonije sa dinamikom porasta laktata u obe skupine bolesnika, a posebice kod liječenih APG haloperidolom i to već nakon jednog mjeseca liječenja, ukazuje na izvjestan prediktivni značaj i potrebu za redovitim praćenjem plazmatske koncentracije laktata u odnosu na pojavnost ekstrapiramidnih nuspojava kod terapije antipsihoticima.

Dinamika promjena ABS, plinova u krvi, biokemijskih parametara (urea, kreatinin, trigliceridi, kolesterol, GUK), elektrolita (Na, K, Cl), tjelesne težine, tjelesne temperature, frekvencije pulsa i disanja, u odnosu na promjene vrijednosti laktata tijekom šest mjeseci istraživanja, se uglavnom dešavala unutar granica referentnih vrijednosti, bez kliničke značajnosti u obe ispitivane skupine bolesnika.

Za zabilježiti je značajniju dinamiku rasta CPK i značajnu pozitivnu povezanost razlike CPK i razlike laktata kod bolesnika liječenih APG haloperidolom što ima i svoj klinički korelat u mišićnoj kontrakciji i umoru kojim se ispoljava ekstrapiramidna nuspojava parkinsonizma i distonije.

Naravno da ovo, kao i većina istraživanje ima svoja ograničenja i nedostatke od kojih su neki već i elaborirani u prethodnom tekstu (uključeni samo muškarci). Razumljivo, da je, posebice nakon što su obrađeni i analizirani rezultati ovog istraživanja, šestomjesečno razdoblje praćenja ove problematike, relativno kratko, kako bi se mogli donijeti čvršći stavovi i zaključci. Tim više jer sama antipsihotična terapija, u pravilu, klinički iskustveno, a i prema algoritmima liječenja, najčešće treba trajati puno duže od šest mjeseci za psihotična stanja i premećaje koja su bila obuhvaćena kriterijima uključenja u ovo istraživanje. Terapijska suradljivost bolesnika je u svim istraživanjima ograničavajući čimbenik, posebice bi se mogli apostrofirati bolesnici sa psihotičnim smetnjama koji stanja po definiciji nose veći ili manji izostanak kritičnosti i realitetnog uvida u vlastito stanje.

Na koncu, dobiveni rezultati iz ovog rada, mogu ukazati na izvjesnu predikciju ozbiljnim nuspojavama antipsihotika te tako utjecati i na adekvatnije terapijsko promišljanje kada je u pitanju izbor antipsihotika u liječenju psihotičnih stanja. Time se otvara prostor i potreba za daljnjim istraživanjem ove problematike.

9. SAŽETAK

Tijekom terapije antipsihoticima opisane su brojne nuspojave, koje, kada se pojave, nerijetko znakovito ometaju terapijske učinke i ugrožavaju funkcionalnost bolesnika na svim razinama. Zato je iznimno važno pravovremeno prepoznavanje i moguća predikcija nuspojava.

Cilj ovog istraživanja je bio ocijeniti utjecaj antipsihotika prve i druge generacijena dinamiku nastanka laktata kao specifičnu nuspojavu. Daljnji cilj je bio odrediti acidobazno status (pH, BB, BE), plinove u krvi (pO₂, pCO₂, saturaciju O₂), elektrolite (Na, K, Cl) i biokemijske parametre (GUK-i, ureu, kreatinin, CPK, kolesterol, trigliceride) u odnosu na promjene laktata kod osoba koje su na terapiji antipsihotikom. Sljedeći cilj je bio usporediti dinamiku promjene laktata sa pojavom ekstrapiramidnih nuspojava antipsihotika.

Istraživanjem su bile obuhvaćene dvije skupine bolesnika sa psihotičnim smetnjama koji su u terapiji uzimali antipsihotike. Prethodno se svakog bolesnika upoznalo o sadržaju istraživanja i zatražilo njegov pristanak kojeg je i potpisao u obliku pisanog informiranog pristanka.

U jednoj skupini su bili bolesnici (N=40) koji su u terapiji uzimali antipsihotik prve generacije-haloperidol, a u drugoj skupini (N=40) su bili bolesnici koji su u terapiji uzimali antipsihotik druge generacije-olanzapin. Svi bolesnici prethodno nisu bili liječeni antipsihotikom najmanje mjesec dana prije početka ispitivanja.

Kroz cijelo vrijeme istraživanja (šest mjeseci), bolesnici su liječeni sa istom, ekvivalentnom dozom antipsihotika. Obe ispitivane skupine su bile homogenizirane s obzirom na kriterije uključenja i isključenja u ovo istraživanje. Istraživanje je trajalo šest mjeseci. Uključivanje bolesnika je započelo u lipnju 2008. i trajalo je do srpnja 2010.

Svim ispitanicima se sukladno protokolu ispitivanja, uzimala i analizirala krv (prije početka liječenja-bazalno mjerenje, nakon mjesec dana, nakon tri mjeseca i nakon šest mjeseci) na laktate, acidobazni status (pH, BB, BE) i plinove (pO₂ i pCO₂), CPK, GUK-i, urea, kreatinin, trigliceride, kolesterol, Na, K, Cl te se mjerila tjelesna temperatura i težina ispitanika. ESRS (extrapiramidal symptom rating scale) standardiziranom ocjenskom ljestvicom ocjenjivale su se ekstrapiramidne nuspojave (EPS) i to četiri vrste poremećaja kretnji: parkinsonizam, akatizija, distonija i tardivna diskinezija.

Rezultati ispitivanja su pokazali da razina laktata u krvi raste tijekom terapije antipsihoticima i to unutar granica puferske rezerve organizma.(2-4 mmol/l), statistički značajno više kod terapije APG haloperidolom nego ADG olanzapinom.

Pozitivna povezanost EPS parkinsonizma i distonije sa dinamikom porasta laktata u obe skupine bolesnika, a posebice kod liječenih APG haloperidolom i to već nakon jednog mjeseca liječenja, ukazuje na izvjestan prediktivni značaj i potrebu za redovitim praćenjem plazmatske koncentracije laktata u odnosu na pojavnost EPS kod terapije antipsihoticima.

Dinamika promjena ABS, plinova u krvi, biokemijskih parametara (urea, kreatinin, trigliceridi, kolesterol, GUK), elektrolita (Na, K, Cl), tjelesne težine, tjelesne temperature, frekvencije pulsa i disanja, u odnosu na promjene vrijednosti laktata nakon šest mjeseci istraživanja, su ostale unutar granica referentnih vrijednosti, bez kliničke značajnosti u obe ispitivane skupine bolesnika.

Nađena je statistički značajna dinamika rasta CPK i značajna pozitivna povezanost razlike CPK i razlike laktata kod bolesnika liječenih APG haloperidolom nego kod bolesnika liječenih ADG olanzapinom, što je u korelaciji sa kliničkim stanjem mišićne kontrakcije i umorom koji se ispoljava kao ekstrapiramidna nuspojava parkinsonizma i distonije.

Dobiveni rezultati iz ovog rada, uzimajući u obzir i relativna ograničenja istraživanja (trajanje studije, terapijska suradljivost bolesnika, uključeni samo muškarci), mogu ukazivati na izvjesnu predikciju ozbiljnim nuspojavama antipsihotika te tako utjecati na adekvatnije terapijsko promišljanje kada je u pitanju izbor i titriranje doze antipsihotika u liječenju psihotičnih stanja. Time se otvara prostor i potreba za daljnjim istraživanjem ove problematike.

10. SUMMARY

Numerous side-effects that can appear during the treatment with antipsychotics have been described in this study. When they appear they can significantly hinder the effects of the treatment and endanger patient's functionality on all levels. Therefore the recognition as well as the prediction of side-effects in due time are of an immense importance.

The aim of this research was to evaluate the influence of antipsychotics of the first and second generation on the dynamics of lactate production as a specific side effect. Further aim was to establish the acid-base status (pH, BB, BE), blood gases (pO₂, pCO₂, saturation O₂), electrolytes (Na, K, Cl) and biochemical parameters (GUK-i, urea, creatinine, CPK, cholesterol, triglyceride) in accordance to the lactate changes that affect patients taking the antipsychotics. The next step was to compare the dynamics of the lactate change with the appearance of the extrapyramidal side effects of antipsychotics.

The research included two groups of patients with psychotic disorders who had antipsychotics as a part of their therapy. All the patients were preliminary acquainted with the research content and they were asked to sign the informed consent.

In one group there were patients (N=40) who were taking the antipsychotic of the first generation-haloperidol during their treatment, and in the second group were (N=40) those who were taking antipsychotic of the second generation-olanzapine. All patients hadn't been exposed to any antipsychotic treatment one month before the examination started.

During the research period (six months), patients were being treated with the same, equivalent dose of antipsychotics. Both groups were homogeneous according to the inclusion and exclusion criteria for this examination. The research lasted for six months. The inclusion of the patients started in June 2008 and lasted until July 2010.

In accordance with the examination protocol all the examinees had their blood tested (before the beginning of the treatment – basal evaluation, after one month, three months and six months) in order to determine lactate values, acid-base status (pH, BB, BE) and gases (pO₂ i pCO₂) as well as CPK, GUK-i, urea, creatinine, triglyceride, cholesterol, Na, K, Cl. They also had their body temperature and weight examined. Using the standardised ESRS scale (extrapyramidal symptom rating scale) the extrapyramidal side effects (EPS) were determined - four movement disorders: parkinsonism, acathisia, dystonia and tardive dyskinesia.

Examination results have shown that the level of lactates in blood rises during the treatment with antipsychotics and it rises within the limits of the buffer body reserve (2-4 mmol/L); according to the statistics – significantly more during the treatment with APG haloperidol rather than with ADG olanzapine.

The positive connection between the EPS parkinsonism and dystonia with dynamic of the lactate raise among both groups of patients, and especially within those treated with APG haloperidol after only a month shows a certain predictive significance and a need to regularly follow the plasmatic concentration of lactates in accordance to the EPS appearance during the treatment with antipsychotics.

After six months of research it is to conclude that the dynamic of ABS changes, blood gases, biochemical parameters (urea, creatinine, triglyceride, cholesterol, GUK), electrolytes (Na, K, Cl), body weight and temperature, pulse and breathing frequency in accordance to the changes of the lactate values are within the inner limits of the referential rates and without any clinical relevance in both groups of examinees.

The statistically relevant CPK growth dynamic was discovered, as well as the significant positive connection of CPK and lactate differences among patients treated with APG haloperidol rather than among those treated with ADG olanzapine. This correlates with the clinical state of muscular contraction and fatigue manifested as an extrapyramidal side effect of parkinsonism and dystonia.

The outcome of this research, considering certain limitations (duration of the study, therapeutic cooperation of patients, of which only men were involved), indicates possible prediction of some serious side effects of antipsychotics, which can surely help us reveal some more adequate treatment solutions, especially considering the choice and titration of doses of antipsychotics when treating psychotic conditions. Thus the need is being felt for a further research of this problem.

11. LITERATURA

1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition, DSM-IV TM, International Version with ICD-10 codes. American Psychiatric Association, Washington DC; 1995.
2. The ICD-10 Clasification of Mental and Behavioural Disorders. Tenth revision. WHO, Geneve; 1992.
3. Stojanović V, Papić D. Organski uvjetovani duševni poremećaji. U: Muičević V i sur. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska nakladna; 1996.
4. Kaplan HI, Benjamin JS. Priručnik kliničke psihijatrije. II izdanje. Naklada Slap, Jastrebarsko; 1998:27-30.
5. Knable MB, Kleinman JE, Weinberger DR. Neurobiology of schizophrenia. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB. Textbook of Psychopharmacology. 2nd ed. Washington DC: American Psychiatric Press Inc; 1998:589-607.
6. Kraepelin E. Dementia praecox. In: Psychiatrie, 5th ed. Leipzig: Barth, 1896;426-41. Translated in: Cutting J, Shepherd M. The Clinical Roots of the Schizophrenia Concept. Cambridge: CUP, 1987;13-24.
7. Bleuler E. Die pronose der Dementia Praecox-Schizophreniegruppe. Allg Z Psychiat 1908;65:436-64. Translated in: Cutting J, Shepherd M. The Clinical Roots of the Schizophrenia Concept. Cambridge: CUP, 1987;59-74.
8. Bleuler E. Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien. Leipzig, Vienna: Deuticke, 1911.
9. Weinberger DR. From neuropathology to neurodevelopment. Lancet. 1995;346:552-7.
10. Erlenmeyer-Kimling L, Cornblatt B, Friedman D, et al. Neurological, electrophysiological and attentional deviations in children at risk of schizophrenia. In: Henn FA, Nasrallah HA, editor. Schizophrenia as a Brain Disease. New York: OUP, 1982; 61-98.
11. Sham P. Genetic epidemiology. Br Med Bull 1996;52:408-33.
12. Kidd KK. Associations of the disease with genetic marker. Deja vu all over again. Am J Med Genet 1993;48:71-3.
13. Edelstein LN. Writer's guide to character traits. 2 ed. Writer's digest books, Cincinnati. 2006.

14. Olin, Su-Chin S, Mednick S. Risk factors of psychosis: Identifying vulnerable populations premorbidly. *Schizophrenia Bull* Vol 22(2), 1996, 223-240.
15. Emsley R, Ousthuizen P. Evidence-based pharmacotherapy of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7(2):219-38.
16. Allen MH. Managing the agitated psychotic patient: a reappraisal of the evidence. *J Clin Psychiat* 2000;61:11-20.
17. Sartorius N, Fleischhacker WW, Gjerris A, et al. The usefulness and use of the second generation antipsychotic medications. *Curr Opin Psychiat* 2002;15:1-51.
18. Keefe RSE, Silva SG, Perkins DO, et al. The effects of atypical antipsychotic drug on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophrenia Bull* 1999;25(2):201-22.
19. Harvey PD, Keefe RSE. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following treatment with atypical antipsychotics. *Am J Psychiat* 2001;158:176-84.
20. Street JS, Clark WS, Gannon KS, et al. Olanzapine Treatment of Psychotic and Behavioral Symptoms in Patients With Alzheimer Disease in Nursing Care Facilities. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:968-976.
21. Scahill L, Erenberg G, Berlin CM, Budman C, Coffey BJ, Jankovic J, Kiessling L, King RA, Kurlan R, Lang A, et al. Contemporary assessment and pharmacotherapy of Tourette syndrome. *Neurotherapeutics* 2006;3(2):192-206.
22. Seitz DP, Gill SS, van Zyl LT. Antipsychotics in the treatment of delirium: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2007;68(1):11-21.
23. Preston JD, Preston J, O'Neal JH, Talaga MC. *Handbook of Clinical Psychopharmacology for Therapists*, sixth edition. New Harbinger Publications. 2010;138-40.
24. Ingenhoven, Theo J.M, Duivenvoorden H J. Differential Effectiveness of Antipsychotics in Borderline Personality Disorder: Meta-Analyses of Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trials on Symptomatic Outcome Domains. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31(4):489-96.
25. Nasrallah H, Tandon R. Classic antipsychotic medications. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds). *The American Psychiatric Publishing. Textbook of Psychopharmacology*. Washington DC, 2009;533-54.
26. Mihaljević-Peješ A, Šagud M. Psihofarmakologija. U: *Suradna i konzultativna psihijatrija, Školska knjiga, Zagreb: 2006;193-225.*

27. Stahl SM. Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Applications, Second Edition, Cambridge University Press: 2001;401-58.
28. Stahl SM. Antipsychotics, Neuroscience and Mental Health Pocketbook Series, Neuroscience Education Institute press, 2008.
29. Hotujac LJ, Junaci S. Antipsihotici. U: Klinička toksikologija, Grafos Zagreb, 2000;356-65.
30. Stahl SM. Essential psychopharmacology. Cambridge university press. 1996;263-88.
31. Buckley PF, Meltzer HY. Treatment of schizophrenia. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, es. Textbook of Psychopharmacology. 1st ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc; 1995:615-39.
32. Kaneda Y. Effects of risperidon on gonadal axis hormone in schizophrenia. Ann Pharmacother 2001;35(12):1523-7.
33. Baldessarini RJ, Frankenburg FR. Clozapine: a novel antipsychotic agenta. N Engl J Med 1991;324:746-54.
34. Ellenbroek BA. Treatment of schizophrenia. A preclinical nad clinical evaluation of neuroleptic drug. Pharmacol Ther 1993;57:1-78.
35. Wallbeck K, Cheine M, Essali A, Adam C. Evidence for clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review nad metanalysis of randomized trials. Am J Psychiat 1999;156:990-9.
36. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, et al. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview nad regression analysis. BMJ 2000;321:1371-6.
37. Meltzer HY, Fatemi SH. Treatment of schizophrenia. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, es. Textbook of psychofarmacology. 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Inc; 1998:747-74.
38. Marder SR. Antipsychotic medications. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, es. Textbook of Psychopharmacology. 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Press Inc; 1998:309-21.
39. Owens MJ, Risch SC. Atypical antipsychotics. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. Textbook of Psychopharmacology. 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Press Inc; 1998:323-48.
40. King, Caroline; Lakshmi N.P. Voruganti (2002-05). "What's in a name? The evolution of the nomenclature of antipsychotic drugs". Journal of Psychiatry and Neuroscience 2002;27 (3):168-75.

41. Barnett AH, Mackin P, Chaudhry I, Farooqi A, Gadsbi R, Heald A, Hill J, Millar H, Peveler R, Rees A, Singh V, Taylor D, Vora J, Jones PB. Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia: diabetes, obesity and dyslipidemia. *J Psychopharmacol* 2007;21(4):357-73.
42. Birkenaes AB, Birkeland KI, Engh JA, Faerden A, Jonsdottir H, Ringen PA, Friis S, Opjordsmoen S, Andreassen OA. Dyslipidemia independent of body mass in antipsychotic-treated patients under real-life conditions. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(2):132-7.
43. Kane JM. Newer antipsychotic drug: a review of their pharmacology and therapeutic potential. *Drugs* 1993;46:585-93.
44. Richelson E. Preclinical pharmacology of neuroleptics: focus on the generation compounds. *J Clin Psychiatry* 1996;57(11):4-11.
45. Horacek J, Bubenikova-Valesova V, Kopecek M, et al. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs* 2006;20(5):389-409.
46. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361(9369): 1581-9.
47. Stone JM, Davis JM, Leucht S, Pilowsky LS. Cortical dopamine D2/D3 receptors are a common site of action for antipsychotic drugs--an original patient data meta-analysis of the SPECT and PET in vivo receptor imaging literature. *Schizophr Bull* 2009;35:789.
48. Jakovljević M. New generation vs first generation antipsychotics debate: pragmatic clinical trials and practice-based evidence. *Psychiatria Danubina* 2009;21(4):446-52.
49. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361:1581.
50. Sartorius N, Fleischhacker WW, Gjerris A, Kern U, Knapp M, Leonard BE, Lieberman JA, López-Ibor JJ, van Raay B, Twomey E. The usefulness and use of second-generation antipsychotic medications: Review of evidence and recommendations by a Task Force of the World Psychiatric Association. *Current Opinion in Psychiatry* 2002;15(1):1-51.
51. Waddington JL, O'Callaghan E. What makes an antipsychotic 'atypical'? Conserving the definition. *CNS Drugs* 1997;7:341-6.

52. Creese I, Burt DR, Snyder S. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological properties of antischizophrenic drug. *Science* 1976;192:481-3.
53. Kapur S, Remington G. Dopamine D2 receptors and their role in atypical antipsychotic action: still necessary and maybe even sufficient. *Biol Psychiat* 2001;50:873-83.
54. Glazer WM. Extrapiramidal side effects, tardive dyskinesia, and the concept of schizophrenia. *J Clin Psychiat* 2000;61:16-21.
55. Kapur S, Zipursky R, Remington G, et al. Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double blind PET study of First episode schizophrenia. *Am J Psychiat* 2000;57:514-20.
56. Kapur S, Zipursky R, Remington G, et al. Clinical and therapeutic implications of 5HT2 and D2 receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiat* 1999;156:286-93.
57. Kapur S, Zipursky R, Remington G, et al. PET evidence that loxapin is an equipotent blocker of 5HT2 and receptor: implications for the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiat* 1997;154:1525-9.
58. Xiberas X, Martinot JL, Mallet L, et al. Extrastriatal and striatal D2 dopamine receptor with haloperidol or new antipsychotic drug in patients with schizophrenia. *Br J Psychiat* 2001;179:503-8.
59. Conley RR, Kelly DL. Management of treatment resistance in schizophrenia. *Biol Psychiat* 2001;50:898-911.
60. Reveley MA, Libretto SE. RIS-GBR-31 investigators. Treatment outcomes in patients with chronic schizophrenia during long-term administration with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:260-7.
61. Tollefson GD, Beasley CM, Tran PV, et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiat* 1997;154:457-65.
62. Tollefson GD, Sanger TM. Negative symptoms: the analytic approach to a double-blind, placebo-and haloperidol-controlled clinical trial with olanzapine. *Am J Psychiat* 1997;154:466-74.
63. Purdon S, Jones B, Stip E. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. *Arch Gen Psychiat* 2000;57:249-58.

64. Rosenheck R, Perlick D, Bingham S, et al. Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290(20):2693-702.
65. Arvantis LA, Miller BG. Seroquel Trial 12 Study Group. Multiple fixed dose of „Seroquel“(quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. *Biol Psychiat* 1997;42:233-46.
66. Veligan DI, Newcomer J, Peltz J, et al. Does cognitive function improve with quetiapine in comparison with haloperidol. *Schizophrenia Res* 2002;53:239-48.
67. Leucht S, Pitschel-Walz G, Engel RR, et al. Amisulpiride, an unusual „atypical“ antipsychotic: meta-analysis on randomised controlled trials. *Am J Psychiat* 2002;159:180-90.
68. Potkin SG, Cooper SJ. Ziprasidone and zotepine: clinical experience and use in schizophrenia and mood disorders. In: Buckley PF, Waddington JL, editor. *The New Drug Therapies in Clinical Practice*. Oxford: Arnold, 2000.
69. Richelson E, Souder T. Binding of antipsychotic drug to human brain receptor-focus on new generation compounds. *Life Sci* 2000;68:29-39.
70. Abramowicz M, ed. Quetiapine for schizophrenia. *Med Letter* 1997;39:117-8.
71. Davis J, Chen N, Glick ID. A metanalysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiat* 2003;60(6):553-64.
72. Lechman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al. American Psychiatric Association, Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia, 2 ed. *Am J Psychiat* 2004;161(2):1-56.
73. Lehman AF, Kreyenbuhl J, Buchanan RW, et al. The schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2003. *Schizophrenia Bulletin* 2004;30(2):193-217.
74. Miller AL, Hall CS, Buchanan RW, et al. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2003 update. *J Clin Psychiat* 2004;65(4):500-8.
75. Leucht S, Barnes TR, Kissling W, et al. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review of exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiat* 2003;160(7):1209-22.
76. Arana GW. An overview of side effects caused by typical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2000;61:5-11.
77. Marder SR. Newer antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry* 2000;13:11-4

78. Worrel JA, Marken PA, Beckman SE, Ruehter VL. Atypical antipsychotic agents: a critical review. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57:238-55.
79. Stahl SM. Dopaminesystem stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics: „goldilocks“ actions at dopamine receptor. *J Clin Psychiat* 2001;61:841-2.
80. Kapur S, Remington G. Dopamine receptors and their role in atypical antipsychotic action: still necessary and maybe even sufficient. *Biol Psychiatr* 2001;50:873-83.
81. Jordan S, Koprivica V, Chen R, et al. The antipsychotic aripiprazole is a partial agonist at the human 5HT_{1A} receptor. *Eur J Pharmacol* 2002;441:137-40.
82. Stahl SM. *Essential psychopharmacology*. Cambridge university press. 1996; 263-88.
83. Buckley PF, Naber D. Quetiapine and sertindole: clinical use and experience. In: Buckley PF, Waddington JL, ed. *Schizophrenia and Mood Disorders; The New Drug Therapies in Clinical Practice*. London: Arnold Publications, 2000.
84. Kane JM, Tamminga C. Sertindole (serdolect): preclinical and clinical findings of a new atypical antipsychotic. *Expert Opin Invest Drugs* 1997;6:1729-41.
85. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiat* 1997;154:1-63.
86. Cunningham Owens DG. *A guide to the extrapyramidal side effects of antipsychotics drug*. Cambridge: Cambridge University Press;1999.
87. Bruscas MJ, Gonzalez F, Santos JL, Sanchez E. Tardive dyskinesia associated with clozapine treatment. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;263-964.
88. Lin CC, Bai YM, Chen JY, Liou YJ. Treatment of clozapine-associated tardive dyskinesia. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;599-600.
89. Uzun S, Konzumplik O, Mimica N i Folnegović-Šmalc V: Nuspojave psihofarmaka, Medicinska naklada, Psihijatrijska bolnica Vrapče, Zagreb, 2005;19-28.
90. Folnegović-Šmalc V, Mimica N, Uzun S, Makarić G, Heninsberg N. Occurrence of side effects on antipsychotic therapy in hospitalized psychiatric patients. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000;3(1):138.
91. Casey DE. The relationship of pharmacology to side effects. *J Clin Psychiatry* 1997;58(10):55-62.
92. Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD, Beasley CMJ, Potvin JH, Keisler GM. Extrapyramidal symptoms and tolerability of olanzapine versus haloperidol in the acute treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiat* 1997;58:205-11.

93. Chakos MH, Mayerhoff DI, Loebel AD, Alvir JMJ, Lieberman JA. Incidence and correlates of acute extrapyramidal symptoms in first episode of schizophrenia. *Psychopharmacology Bull* 1992;28:81-6.
94. Kane JM. Tardive dyskinesia: epidemiological and clinical presentation. In: Bloom FE, Kupfer DJ, ed. *Psychopharmacology, A Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press 1995:1485-95.
95. Glazer WM. Expected incidence of tardive dyskinesia associated with typical antipsychotics. *J Clin Psychiat* 2000;61:15-20.
96. Pelonero AL, Levenson JL, Pandurangi AK. Neuroleptic malignant syndrome: a review. *Psychiatr Serv* 1998;49(9):1163-72.
97. Sachdev PS. The current status of tardive dyskinesia. *Aust N Z J Psychiatry* 2000;34(3):355-69.
98. Correl CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiat* 2004;161(3):414-25.
99. Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations. Adverse effects of the atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1998;59(12):17-22.
100. Folnegović-Šmalc V, Jukić V, Kozumplik O, Uzun S, Mimica N. Side effects profile of atypical antipsychotic agents and comparison to conventional antipsychotics. *Soc psihijatrija* 2003;31:19-24.
101. Folnegović-Šmalc V, Jukić V, Uzun S, Kozumplik O, Mimica N, Makarić G, Mimica N, Rusinović M. Extrapyramidal symptoms in patients treated with typical and atypical antipsychotics. *Neurol Croat* 2003;52(2):90.
102. Inada T, Yagi G. Current topics in neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms in Japan. *Keio J Med* 1996;45(2):95-9.
103. Kurz M, Hummer M, Oberbauer H, Fleischhacker WW. Extrapyramidal side effects of clozapine and haloperidol. *Psychopharmacology* 1995;118:52-6.
104. Lambert MT, Trutia C, Petty F. Extrapyramidal adverse effects associated with sertraline. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1998;22(5):741-8.
105. Lane RM. SSRI-induced extrapyramidal side effects and akathisia: implications for treatment. *J Psychopharmacol* 1998;12(2):192-214.
106. Linazasoro G, Marti Masso JF, Olasagasti B. Acute dystonia induced by sulpiride. *Clin Neuropharmacol* 1991;14(5):463-4.

107. Lynch G, King DJ, Green JF, Byth W, Wilson-Davis K. The effects of haloperidol on visual search, eye movements and psychomotor performance. *Psychopharmacology* 1997;133:233-9.
108. Van Harten PN. Acute dystonia. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141(30):1471-4.
109. Hoy JS, Alexander B. Rabbit syndrome secondary to risperidone. *Pharmacotherapy* 2002;22(4):513-5.
110. Nishimura K, Tsuka M, Horikawa N. Withdrawal-emergent rabbit syndrome during dose reduction of risperidone. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11(4):323-4.
111. Miller CH, Fleischhacker WW. Managing antipsychotic-induced acute and chronic akathisia. *Drug Saf* 2000;22(1):73-81.
112. Kumar R, Sachdev PS. Akathisia and Second-generation Antipsychotic Drugs. *Curr Opin Psychiatry* 2009;22(3):293-9.
113. Raskin D. Akathisia a side effect to be remembered. *Am J Psychiatry* 1972;129:345-7.
114. Braude WM, Barnes TRE, Gore SM. Clinical characteristics of akathisia: a systematic investigation of acute psychiatric inpatient admissions. *Br J Psychiatry* 1983;143:139-50.
115. Mamo DC, Sweet RA, Keshavan MS. Managing Antipsychotic-Induced Parkinsonism. *Drug Safety* 1999;20(3):269-75.
116. Rochon PA, Stukel TA, Sykora K, Gill S, Garfinkel S, Anderson GM, Normand SL, Mamdani M, Lee PE, Li P, Bronskill SE, Marras C, Gurwitz JH. Atypical antipsychotics and parkinsonism. *Arch Intern Med*. 2005;12;165(16):1882-8.
117. Caligiuri MP, Lohr JB, Jeste DV. Parkinsonism in neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1993;150:1343-8.
118. Siow AC, Subramaniam M, Swapna V. Spontaneous Parkinsonism in Antipsychotic-Naive Patients With First-Episode Psychosis. *Can J Psychiatry* 2005;50:429-31.
119. Miller R. Dose-response relationships for the antipsychotic effects and Parkinsonian side-effects of typical neuroleptic drugs: Practical and theoretical implications. *Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 1997;21(7):1059-94.
120. Kane JM. Tardive dyskinesia: epidemiological and clinical presentation. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds). *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 1995:1485-95.

121. Elliott KJ, Lewis S, le-Mallakh RS, Looney SW, Caudill R, Bacani-Oropilla T. The role of parkinsonism and antiparkinsonian therapy in the subsequent development of tardive dyskinesia. *Ann Clin Psychiatry* 1994;6(3):197-203.
122. Casey DE. Effects of clozapine therapy in schizophrenic individuals at risk for tardive dyskinesia. *J Clin Psychiat* 1998;59(3):31-7.
123. Bruscas MJ, Gonzalez F, Santos JL, Sanchez E. Tardive dyskinesia associated with clozapine treatment. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;263-964;
124. Lin C-C, Bai Y-M, Chen J-Y, Liou Y-J. Treatment of clozapine-associated tardive dyskinesia. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008. 599-600.
125. Alvir JMJ, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine-induced agranulocytosis: incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med* 1993;329:162-7.
126. Lieberman JA, Safferman AZ. Clinical profile of clozapine: adverse reactions and granulocytosis. *Psychiatr Q* 1992;63:51-70.
127. Markianos M, Hatzimanolis J, Lykouras L. Neuroendocrine responsiveness of the pituitary dopamine system in male schizophrenic patients during treatment with clozapine, olanzapine, risperidone, sulpiride, or haloperidol. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001;251:141-6.
128. Compton MT, Miller AH. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and sexual dysfunction. *Psychopharmacol Bull* 2002;36:143-64.
129. McConnell H. Side effect profile of newer antipsychotics may not be much better than older drugs. *Lancet* 2003;361:1581-9.
130. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: A comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005;19:1-93.
131. Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, et al. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiat* 2004;65(7):4-18.
132. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, et al. Clozapine, diabetes mellitus, and weight gain, and lipid abnormalities: a five year naturalistic study. *Am J Psychiat* 2000;157:975-81.
133. Melkersson K, Hutling A, Brismar K. Elevated levels of insulin, leptin, and blood lipid in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses. *J Clin Psychiat* 2000;61:742-9.

134. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:596-601.
135. Expert Panel on Detection Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
136. Simmons RK, Alberti KG, Gale EA, Colagiuri S, Tuomilehto J, Qiao Q, Ramachandran A, Tajima N, Brajkovich Mirchov I, Ben-Nakhi A, Reaven G, Hama Sambo B, Mendis S, Roglic G. The Metabolic Syndrome: Useful Concept Or Clinical Tool? Report of a WHO Expert Consultation. F1000: "Exceptional" and "Changes Clinical Practice". *Diabetologia* Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation *Diabet* 2006;23(5):469-80. Amdisen A. Drug-produced obesity: experiences with chlorpromazine and clopenthixol. *Dan Med Bull* 1964;11:182-9.
138. Bustillo JR, Buchanan RW, Irish D, Breier A. Differential effect of clozapine on weight: a controlled study. *Am J Psychiatry* 1996;153:817-9.
139. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Wieden PJ. Antipsychotic induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-96.
140. Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drug: mechanism and management. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100(1):3-16.
141. Czobor P, Volavka J, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy J, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Antipsychotic-induced weight gain and therapeutic response: a differential association. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(3):244-51.
142. Baptista T, Zarate J, Joober R, et al. Drug induced weight gain, an impediment to successful pharmacotherapy: focus on antipsychotics. *Curr Drug Targets* 2004;5(3):279-99.

143. Stahl SM: Antipsychotics, Neuroscience and Mental Health Pocketbook Series, Neuroscience Education Institute press, 2008.
144. Birkenaes AB, Birkeland KI, Engh JA, Faerden A, Jonsdottir H, Ringen PA, Friis S, Opjordsmoen S, Andreassen OA. Dyslipidemia independent of body mass in antipsychotic-treated patients under real-life conditions. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(2):132-7.
145. Wirshing DA, Boyd JA, Meng IR et al. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *J Clin Psychiatry* 2002;63:856-65.
146. *J Clin Psychiatry* 2010;53(4):600-5.
147. Lund BC, Perry PJ, Brooks JM, Arndt S. Clozapine use in patients with schizophrenia and risk of diabetes, hyperlipidemia and hypertension: a claims-based approach. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1172-6.
148. Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotic therapy on seruma lipid: a comprehensive rewiev. *Schizophrenia Res* 2004;70(1):1-17.
149. McQuade D, Stock E, Marcus R, et al. A comparison of weight hange during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomised, duble-blind study. *J Clin Psychiat* 2004;65(18):47-56.
150. Gupta S, Masand P. Aripiprazole: review of is pharmacology and therapeutic use in psychiatric disorder. *Ann Clin Psychiat* 2004;16(3):155-66.
151. Meyer JM. A retrospektive comparison of weight, lipid, and glucose change between risperidone and olanzapine treated inpatient: metabolit outcomes after 1 year. *J Clin Psychiatr* 2002;63(5):425-33.
152. Ratzoni G, Gothelf D, Brand Gothelf A, Reidman J, Kikinzon L, Gal G, Phililip M, Apter A, Weizman R. Weight gain associated with olanzapine and risperidone in adolescenta patients: a comparative prospective study. *J Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41(3):337-43.
153. Haupt DW, Newcomer JW. Hyperglycemia and antypsychotic medications. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:15-26.
154. Koller EA, Cros JT, Doraiswamy PM, Schneider BS. Risperidone-associated diabetes mellitus: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy*. 2003;23:735-44.
155. Popli AP, Konicki PE, Jurjus GJ et al. Clozapine and associated diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 1997;58:108-11.

156. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population base nested case-control study. *BMJ* 2002;325(7358):243.
157. Ananth J, Venkatesh R, Burgoyne K, Gunatilake S. Atypical antipsychotics drug use and diabetes. *Psychother Psychosom.* 2002;71:244-54.
158. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD et al. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2002;159:561-66.
159. Gianfrancesco FD, Grogg AL, Mahmoud RA et al. Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:920-30.
160. Buse JB, Cavazzoni P, Hornbuckle K, et al. A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States. *J Clin Epidemiol* 2003;56:164-70.
161. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, et al. Changes in glucosa and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003;160:290-6.
162. Atmaca M, Kuloglu M, Tescan E, Ustundag B. Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003;64:598-604.
163. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ et al. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:1021-6.
164. Citrome LL. The increase in risk of diabetes mellitus from exposure to second-generation antipsychotic agents. *Drugs Today* 2004;40(5):445-64.
165. Lindström E, Farde L, Eberhard J, Haverkamp WQTC intervala prolongation and antipsychotic drug treatment: fokus on sertindole. *Int J Neuropsychopharmacology*2005;8:615-29.
166. Kelly DL, Love RC. Ziprasidone and the QTc interval:pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations.*Psychopharmacol Bull* 2001;35(4):66–79.
167. Harrigan EP, Micelli JJ, Anziano R, et al. A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on Qtc, in the absence and presence of metabolic inhibition. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:62-9.

168. Ray WA, Meredith S, Thapa PB; Meador KG, Hall K, Murray KT. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry* 1991;58:1161-7.
169. Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS, Margolis DJ, Kimmel SE, Reynolds RF, et al. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. *BMJ* 2002;325:1070-4.
170. Hotujac LJ, Junaci S. Antipsihotici. U: *Kliničkatoksikologinja*. Grafos Zagreb, 2000; 356-65.
171. Kearns AE, Goff DC, Hayden DL, Daniels GH. Risperidone-associated hyperprolactinemia. *Endocr Pract* 2000;6:479-81.
172. Marken PA, Haykal RF, Fisher JN. Management of psychotropic-induced hyperprolactinemia. *Clin Pharm* 1992;11:851-6.
173. Markianos M, Hatzimanolis J, Lykouras L. Neuroendocrine responsivities of the pituitary dopamine sistem in male schizophrenic patients during treatment with clozapine, olanzapine, risperidone, sulpiride, or haloperidol. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001;251:141-6.
174. Rao ML, Brown WA. Stability of serum neuroleptic and prolactin concentrations during short-and long-term treatment of schizophrenic patients. *Psychopharmacology* 1987;93:237-42.
175. Turrone P, Kapur S, Seeman MV, Flint AJ. Elevation of prolactin levels by atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002;159(1):133-5.
176. Zhang XY, Zhou DF, Yuan CL, Zhang PY, Wu GY, Shen YC. Risperidone-induced increase in serum prolactin is correlated with positive symptom improvement in chronic schizophrenia. *Psychiatry Res* 2002;109:297-302.
177. Crawford AMK, Beasley CM Jr, Tollefson GD. The acute and long-term effect of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentrations. *Schizophr Res* 1997;26:41-54.
178. Jakovljević M. *Suvremena farmakoterapija shizofrenije*, Medicinska naklada, Zagreb, 2001.
179. Pollack MH, Reiter H, Hammerness P. Genitourinary and sexual adverse effects of psychotropic medication. *Int J Psychiatry Med* 1992;22:305-27.

180. Keene LC, Davies PH. Drug-related erectile dysfunction. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1999;18:5-24.
181. Aizenberg D, Modai I, Landa A, Gil-Ad I, Weizman A. Comparison of sexual dysfunction in imale schizophrenic patients maintained on treatment with classical antipsychotics versus clozapine. *J Clin Psychiatry* 2001;62(7):541-4.
182. Littrell KH, Johnson CG, Peabody CD, Hilligoss N. Antipsychotics During Pregnancy. *Am J Psychiatry* 2000;157:1342.
183. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996;153:592–606.
184. Waldman MD, Safferman AZ: Pregnancy and clozapine (letter). *Am J Psychiatry* 1993;150:168–9.
185. Dickson RA, Hogg L: Pregnancy of a patient treated with clozapine. *Psychiatr Serv* 1998;49:1081-3.
186. Dickson RA, Dawson DT: Olanzapine and pregnancy. *Can J Psychiatry* 1998;43:196-7.
187. Bond WS, Yee GC. Ocular and cutaneous effects of chronic phenothiazine therapy. *American Journal of Hospital Pharmacy* 1980;37:74-8.
188. Gerlach J. New antipsychotics: clasiffication, efficacy and adverse effects. *Schizophr Bull* 1991;17:289-309.
189. Torinuki W. Contact dermatitisa to biperiden and photocontact dermatitisa to phenothiiazines in a pharmacist. *Tohoku J Exp Med* 1995;176(4):249-52.
190. Jaanus SD. Ocular side effects of selected systemic drug. *Optom Clin* 1992;2:73-96.
191. Lerner AG, Shufman E, Kodesh A, Rudinski D, Kretzmer D, Sigal M. Risperidone-associated, benign transient visual disturbances in schizophrenic patients with a past history of LSD abuse. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2002;39:57-60.
192. Rasmussen K, Kirk L, Faurbye A. Deposits in the lens and cornea of the eye during long-term clorpromazine medication. *Acta Psychiatr Scand* 1976;53:1-6.
193. Webber SK, Dominz Y, Sutton GL, Rogers CM, Lawless MA. Corneal deposition after high-dose chlorpromazinehydrochloride therapy. *Cornea* 2001;20:217-9.
194. Lieberman JA, Safferman AZ. Clinical profile of clozapine: adverse reactions and agranulocytosis. *Psychiatr Q* 1992;63(1):51-70.

195. Freudenreich O, Goff DC. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current combinations. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106(5):323-30.
196. Mihaljević-Peleš A, Jakovljević M, Mrić M, Šagud M. Thrombocytopenia associated with clozapine and fluphenazine, *Nord J Psychiatry* 2001;55:449-50.
197. Finkel B, Lerner AG, Oyffe I, Singal M. Risperidone-Associated Agranulocytosis. *Am J Psychiatry* 1998;155:855-6
198. Walker AM, Lanza L, Arelliano F, et al. Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology* 1997;6:671-7.
199. Rudolf J, Grond M, Neveling M, Heiss WD. Clozapine induced agranulocytosis and thrombocytopenia in a patient with dopaminergic psychosis. *J Neural Trans* 1997;104:1305-11.
200. Eranti S, Chaturvedi SK. Marked thrombocytopenia count variations without agranulocytosis due to clozapine. *Indian J Psychiatry* 1998;40:300-2.
201. Buckley PF, Adityanjee, Sajatović M. Neuroleptic malignant syndrome. In: Bashir Y, et al., editor. *Textbook of Neuromuscular Disorders*. Philadelphia: Butterworth-Heinemann, 2001.
202. Chopra MP, Prakash SS, Raguram R. The neuroleptic malignant syndrome: an Indian experience. *Compr Psychiatry* 1999;40(1):19-23.
203. Hasan S, Buckley P. Novel antipsychotics and the neuroleptic malignant syndrome: a review and critique. *Am J Psychiatry* 1998;155(8):1113-6.
204. Kozarić-Kovačić D, Folnegović-Šmalc V, Mimica N, Makarić G, Kocijan-Hercigonja D. Incidence of neuroleptic malignant syndrome during a 10-years follow up at a psychiatric Department. *Neurol Croat* 1994;43:87-94.
205. Susman VL. Clinical Management of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr Q* 2001;72(4):325-6.
206. Vasile JS, Steingard S. Clozapine and the development of salivary gland swelling: a case study. *J Clin Psychiatry* 1995;56(11):511-3.
207. Saddichha S, Kumar M. Antipsychotic-induced urinary dysfunction: anticholinergic effect or otherwise? *BMJ Case Reports* 2009.
208. Thonnard-Neumann E. Phenothiazines and diabetes in hospitalized women. *Am J Psychiatry*. 1968;124:978-82.
209. Clark M, Dubowski K, Colmore J. The effect of chlorpromazine on serum cholesterol in chronic schizophrenic patients. *Clin Pharmacol Ther* 1970;11:883-9.

210. Allison DB, FontaineKR, Manson JE, et al. Annual deaths attributable to obesity in the United States. *JAMA* 1999;282:1530-8.
211. Lenaz G, Fato R, Genova M, Bergamini C, Bianchi C, Biondi A. Mitochondrial Complex I: structural and functional aspects. *Biochim Biophys Acta* 2006;1757(9–10):1406–20.
212. Karlson P, Biokemija. VIII izdanje, Zagreb: Školska knjiga, 1993.
213. Davidson VL, Sittman DB. *Biochemistry*. 3rd ed. Harwal publishing, 1994.
214. Mitchell P, Moyle J. Chemiosmotic hypothesis of oxidative phosphorylation. *Nature* 1967;213(5072):137.–9..
215. Berg, J. M. (2002). *Biochemistry*, 5th. WH Freeman and Company. 2002;465-84.
216. Kalckar HM. Origins of the concept oxidative phosphorylation. *Mol Cell Biochem* 1974;5(1–2):55–63.
217. Gamulin S, Marušić M i sur. *Patofiziologija*. Medicinska naklada Zagreb. 1998;72-5.
218. Frohlich ED. *Patofiziologija-poremećaji regulatornih mehanizama*. Institut za stručno usavršavanje i specijalizaciju zdravstvenih radnika Beograd. 1982;171-80.
219. Karlson P. *Biokemija*. Školska knjiga Zagreb. 1993;203-09.
220. Kemp G. Lactate accumulation, protona buffering, and ph change in ischemically exercising muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;298:895-901.
221. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principles of Biochemistry*. Worth Publishers, New York 2000;95-105.
222. McKee T, McKee JR. *Biochemistry*. WCB McGraw-Hill, USA, 1996;45-53.
223. Chang R. *Chemistry*. Sixth ed. WCB McGraw-Hill, USA, 1998;649-65.
224. Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D. Biochemistry of exercise-induced metabolita acidosis. *AM J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;287:502-16.
225. Gamulin S, Marušić M i sur. *Patofiziologija*. Medicinska naklada Zagreb. 1998;100-01.
226. Toffaletti JG. Blood lactate: biochemistry, laboratory methods, and clinical interpretation. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1991;28:253-68.
227. Schuster HP. Prognostic value of blood lactate in critically ill patients. *Resuscitation*. 1984;11:141-6.

228. Cohen RD, Woods HF: Clinical and biochemical aspects lactic acidosis. Boston, Blachwell Scientific Publications, 1976.
229. Perret C, Enrico JF: Lactic acid in shock and liver failure. U: Lactate: Physiologic, methodologic and pathologic approach. Morret PR, Weber J (Ur). New York, Springer-Verlag, 1980, 153-62.
230. Pinti M, Salomoni P, Cossarizza A. Anti-HIV drugs and the mitochondria. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1757:700-7.
231. Rollema H, Skolnik M, D'Engelbronner J, Igarashi K, Usuki E, Castagnoli N. MPP(+)-like neurotoxicity of a pyridinium metabolite derived from haloperidol: in vivo microdialysis and in vitro mitochondrial studies. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;268:380-7.
232. Petzer JP, Bergh JJ, Mienie LJ, Castagnoli N Jr, Van der Schyf CJ. Metabolic defects caused by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) and by HPTP (the tetrahydropyridinyl analog of haloperidol) in rats. *Life Sci* 2000;66:1949-54.
233. Auricombe M, Reneric JP, Usandizaga D, Gomez F, Combourieu I, Tignol J. Post-ECT agitation and plasma lactate concentration. *Journal of ECT* 2000;16:263-7.
234. Madock RJ, Carter CS, Gietzen DW. Elevated serum lactate associated with panic attacks induced by hyperventilation. *Psychiatry Res* 1991;38:301-11.
235. Kliegel A, Losert H, Stertz F, Holzer M, Zeiner A, Havel C, Laggner A. Serial lactate determinations for prediction of outcome after cardiac arrest. *Medicine* 2004;83:274-9.
236. MacMillan V, Leake J, Chung T, Bowel M. The effect of valproic acid on the 5-hydroxyindoleacetic, homovanillic and lactic acid levels of cerebrospinal fluid. *Brain Res* 1987;420:268-76.
237. Lamont LS. Lack of Influence of the Menstrual Cycle on Blood Lactate. *Physician and Sportsmedicine* 1986;14(11):159-63.
238. McCracken M, Ainsworth B, Hackney AC. Effects of the menstrual cycle phase on the blood lactate responses to exercise. *European J Applied Physiol Occup Physiol* 1994;69(2):174-5.
239. Jurkowski JE, Jones NL, Toews CJ, Sutton JR. Effects of menstrual cycle on blood lactate, O₂ delivery, and performance during exercise. *J Appl Physiol* 1981;51(6):1493-9.

240. Pattharanitima P, Tongyoo S, Ratanarat R, Wilachone W, Poompichet A, Permpikul C. Correlation of arterial, central venous and capillary lactate levels in septic shock patients. *J Med Assoc Thai* 2011;94(1):175-80.
241. Chouinard G, Margolese HC. Manual for the extrapyramidal symptom rating scale (ESRS). *Schizophr Res.* 2005;76:247-65.
242. Kalusen K, Knuttgen HG, Forster HV. Effect of pre-existing high blood lactate concentration on maximal exercise performance. *Scand J Clin Lab Invest* 1972;30: 415-9.
243. Vaz Macedo D, Lazarim FL; da Silva FOC, Tessuti LS, Hohl R. Is Lactate Production Related to Muscular Fatigue? A Pedagogical Proposition Using Empirical Facts. *Advances in Physiology Education* 2009;33(4):302-7.
244. Robergs RA. Exercise-induced metabolic acidosis: where do the protons come from? *Sport Sci* 2000;5:1–20.
245. Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;287:502-16.
246. Lucia A, Hoyos J, Santalla A, Perez M, Carvajal A, Chicharro J. Lactic acidosis, potassium, and the heart rate deflection pPoint in professional road cyclists. *Br J Sports Med* 2002;36(2):113-7.
247. Bodner ME, Rhodes EC. A review of the concept of the heart rate deflection pPoint. *Sports Med* 2000;30:31–46.
248. Shah AD et al. Understanding lactic acidosis in paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:20-8.
249. MartinovićBabić L, Juretić M, T. Francišković T, Ljubičić Đ. Korelacija koncentracije serumskih laktata i koncentracije alkohola. 3. hrvatska konferencija o alkoholizmu i drugim ovisnostima 2008.
250. ter Avest E, Patist FM, Ter Maaten JC, Nijsten MW. Elevated lactate during psychogenic hyperventilation. *Emerg Med J* 2011;28(4):269-73.
251. Halim ND, Lipska BK, Hyde TM, Amy Deep-Soboslay A, Saylor EM, Herman M, Thakar J, Verma A, Kleinman JE. Increased Lactate Levels and Reduced pH in Postmortem Brains of Schizophrenics: Medication Confounds. *J Neurosci Methods* 2008;30;169(1): 208–13.

252. Sutherland EW, Rall TW. Formation of adenosine-3,5-phosphate (cyclic adenylate) and its relation to the action of several neurohormones or hormones. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1960;34(50):171-4.
253. Hoffmann PC, Toon R, Kleinman J, Heller A. The association of lesion-induced reductions in brain monoamines with alterations in striatal carbohydrate metabolism. *J Neurochem* 1973;20:69-80.
254. Hutchins DA, Rogers KJ. Effect of receptor blocking drugs on the depletion of brain glycogen by amphetamine. *Br J Pharmacol.* 1971;43:504-13.
255. Hutchins DA, Rogers KJ. Effect of depletion of cerebral monoamines on the concentration of glycogen and on amphetamine-induced glycogenolysis in the brain. *Br J Pharmacol* 1973;48:19-29.
256. Nahorski SR, Rogers KJ. In vivo effects of amphetamine on metabolites and metabolic rate in brain. *J Neurochem* 1973;21:679-686.
257. Tauscher J, Kapur S. Choosing the right dose of antipsychotics in schizophrenia: lessons from neuroimaging studies. *CNS Drugs* 2001;15(9):671-8.
258. Guyette F, Suffoletto B, Castillo JL, Quintero J, Callaway C, Puyana JC. Prehospital serum lactate as a predictor of outcomes in trauma patients: a retrospective observational study. *J Trauma* 2011;70(4):782-6.
259. Shiu KK. Is early lactate level helpful in guiding treatment? *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(6):752-61.
260. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, Willemsen SP, Bakker J; LACTATE study group. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(6):752-61.

12. ŽIVOTOPIS

Trpimir Glavina, rođen je 15. srpnja 1963. u Splitu. Osnovnu školu pohađa u Klisu, a srednju školu završava u Splitu. 1982. upisuje Medicinski fakultet u Zagrebu Studij u Splitu, a u travnju 1988. diplomira. Nakon završenog pripravničkog staža, radi kao liječnik u ambulantama opće medicine i školskoj poliklinici Doma zdravlja Split sve do ožujka 1991. Tada počinje raditi u Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Split gdje radi sve do danas. Specijalizaciju iz psihijatrije završava i polaže specijalistički ispit 1995. Nakon završenog poslijediplomskog studija iz forenzičke psihijatrije, 2003. godine je obranio magistarski rad na Medicinskom fakultetu u Zagrebu na temu „Forenzičko-psihijatrijski aspekti ubojstava i pokušaja ubojstava na području Splitsko-dalmatinske županije u razdoblju od 1984.-1985. i od 1994.-1995.“ Od 2008. godine je predstojnik Kliničkog odjela biologijske psihijatrije Klinike za psihijatriju.

Uže područje interesa u psihijatriji mu je biologijska i forenzička psihijatrija.

Asistent je na Katedri za psihijatriju Medicinskog fakulteta u Splitu od 1999., aktualno zamjenik predstojnika Katedre za psihijatriju.

U dva mandata je bio član Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Splitu.

Napisao je i objavio niz znanstvenih i stručnih radova, poglavlja u stručnim knjigama, aktivno ili pasivno sudjelovao na velikom broju kongresa, simpozija, seminara, stručnih sastanaka u zemlji i inozemstvu.

Od 1996. sudjeluje kao istraživač i koordinator istraživanja u nizu kliničkih projekata i ispitivanja psihofarmaka.

U KBC Split je obnašao dužnost načelnika civilne zaštite za vrijeme Domovinskog rata, a sada je član Povjerenstva za kontrolu kvalitete zdravstvene zaštite u KBC Split.

Stalni je sudski vještak za psihijatriju od 1999.

Aktivan je u kulturi, jedan od osnivača i članova zbora „Splitski liječnici pjevači“ 1988.

Član je Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatskog psihijatrijskog društva, Hrvatskog društva za forenzičku psihijatriju i Hrvatskog društva za kliničku psihijatriju.

Aktivno govori, piše i čita engleski jezik.

Oženjen je, ima dvoje djece.