

FARMAKOTERAPIJA SHIZOFRENJE

PHARMACOTHERAPY OF SCHIZOPHRENIA

AVTOR / AUTHOR:

Cvetka Bačar Bole, mag. farm., spec. klin. farm.

*Psihiatrična bolnišnica Idrija, Pot sv. Antona 49,
5280 Idrija, Slovenija*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: cvetka.bacar@pb-idrija.si

1 UVOD

Shizofrenija (SCH) kot duševna bolezen, ki prizadene posameznika na različnih področjih funkcioniranja, se predstavlja z različnimi obrazy, prepoznamo mnogo skupnih značilnosti, opazimo pa tudi razlike in včasih njihovo spreminjanje (1, 2). Na izide zdravljenja med ostalim pomembno vplivajo soodvisni dejavniki: hitro in natančno prepoznavanje simptomov, pravilna diagnoza in takojšnje zdravljenje. Zlasti slednje dolgoročno prispeva k boljšemu terapevtskemu učinku zdravil, daljšemu obdobju brez simptomov in blažjim simptomom v primerih ponovitve bolezni (3, 4).

Kljub temu, da z antipsihotiki (AP) ne zmoremo popolnoma pozdraviti bolnika s SCH, so ključna zdravila v zdravljenju psihoz. Njihove pomembne lastnosti so zaviralni učinek na psihotično simptomatiko; v akutnem zdravljenju odpravljajo simptome SCH, v stabilizacijskem in vzdrževalnem zdravljenju preprečujejo ponovitve bolezni, vpliv na potek bolezni, saj upočasnijo prehod v kronično obliko in invalidnost, ker zmanjšajo število poslabšanj, podaljšajo čas med posameznimi poslabšanji in skrajšajo čas trajanja poslabšanja SCH, ter izboljšajo kakovost življenja bolnikov s SCH (3).

POVZETEK

Shizofrenija je kronična duševna bolezen, ki prizadene bolnika, njegove bližnje in okolico. Antipsihotiki so zdravila z delovanjem na centralni živčni sistem (CŽS). Učinkujejo zaviralno na psihotično simptomatiko in posledično izboljšajo kakovost življenja bolnikov s shizofrenijo. Ker uporaba antipsihotikov ne prinaša samo koristi, ampak tudi določeno tveganje za bolnika, je pomemben individualen pristop pri izbiri antipsihotika in izvajanju zdravljenja. Dejavniki, ki odločajo o izidu zdravljenja shizofrenije, so: (1) zgodnje prepoznavanje bolezni, (2) takojšnje zdravljenje z antipsihotiki, (3) izbira načina in kraja zdravljenja, (4) izbira primerne antipsihotika, (5) upoštevanje priporočil za zdravljenje shizofrenije, (6) spremljanje in beleženje učinkov antipsihotikov, (7) timski pristop in (8) aktivno vključevanje bolnika v proces zdravljenja.

KLJUČNE BESEDE:

zdravljenje shizofrenije, antipsihotiki, individualni pristop

ABSTRACT

Schizophrenia is a chronic mental disease that affects not only the patient but also his/her family, friends and his/her surroundings. First in line for the treatment of schizophrenia are antipsychotics which do not cure the illness but just reduce the psychotic symptoms and, consequently, improve the better quality of life of patients with schizophrenia. Since the use of antipsychotics not only bring benefits but also some risks for the patient, it is important the individual approach in selecting antipsychotic, dose and implementing treatment. Factors that decide the outcome of the treatment of schizophrenia are: (1) early recognition of the disease, (2) immediate treatment with antipsychotics, (3) the choice of the method and place of treatment, (4) the choice of appropriate antipsychotic, (5) compliance with the recommendations for the treatment of schizophrenia, (6) monitoring and recording the effects of antipsychotics, (7) team approach, and (8) the active involvement of the patient in the treatment process.

KEY WORDS:

treatment of schizophrenia, antipsychotics, individual approach

2 PROCES ZDRAVLJENJA SHIZOFRENIJE

Zdravljenja SCH ne moremo opisati v enosmernih zaporednih korakih: začetek, nadaljevanje in konec. Zdravljenje SCH je namreč dolgotrajen, ponavljajoč, nikoli popolnoma zaključen proces, različen od posameznika do posameznika. Dejstvo je, da nekaterih dejavnikov (genetika, okolje, individualne lastnosti, klinična slika), od katerih je odvisen izid zdravljenja, ne moremo spremeniti. Tako korakom naprej (izboljšanje) sledijo koraki nazaj (poslabšanje, neželeni učinki zdravil, nesodelovanje pri jemanju zdravil, itd.) in bolniki s SCH so vedno znova na začetku zdravljenja. Vsekakor so osnovni cilji farmakoterapije SCH racionalna, v skladu z indikacijo primerno izbrana terapija za posameznega bolnika, ki se mora izvajati ustrezno dolgo, tako da zmanjša ali odpravi simptome, prilagodi bolnikovo funkcioniranje, spodbudi in vzdržuje izboljšanje do največje možne mere ter zagotovi kakovost bolnikovega življenja (4). Zdravljenje po prvem izbruhu bolezni traja najmanj 2 leti, po drugem 3-5 let, nato pa vse življenje (4).

Akutno zdravljenje SCH, katerega namen je zmanjšati in odpraviti tako simptome bolezni kot pridružene simptome (vznemirjenost, agresivnost), se pri bolnikih s prvo in pri bolnikih s ponovno pojavnostjo SCH bistveno ne razlikuje. V zdravljenju uporabljamo AP, v klinični praksi pogosto sočasno uporabljene z benzodiazepini (anksioznost, nespečnost, nemir, vznemirjenost, ekstrapiramidni sindrom (EPS)), stabilizatorji razpoloženja (sovražnost, agresivnost), antidepresivi in antiholinergičnimi antiparkinsoniki/antagonisti adrenergičnih receptorjev β /benzodiazepini (EPS) (4, 5).

V stabilizacijskem (nadaljevalnem) zdravljenju SCH ohranjamo odsotnost simptomov, preprečujemo ponovitev bolezni in prilagajamo bolnike na življenjske razmere. Uporabljajo se terapevtski odmerki AP, ki so bili učinkoviti v akutnem zdravljenju, saj manjši odmerki povečajo tveganje za ponovitev bolezni (4).

Nameni vzdrževalnega (dolgotrajnega) zdravljenja so: obdržati in nadzorovati dosežene cilje predhodnega zdravljenja, spremljati neželene učinke zdravil, odpravljati ponovne simptome in preprečiti ponovitev bolezni (2, 4, 6). Uporabljajo se učinkoviti, prenosljivi in v stabilizacijskem zdravljenju preizkušeni AP v optimalnih odmerkih (7).

Uporaba antiholinergičnih antiparkinsonikov in benzodiazepinov v stabilizacijskem in vzdrževalnem zdravljenju je smiselna v primerih EPS, akatizije in hujše kronične anksioznosti (4). Nekateri bolniki s SCH potrebujejo antidepresive in stabilizatorje razpoloženja tudi v stabilizacijskem in vzdrževalnem zdravljenju (4).

V zdravljenju SCH lahko poleg pravilne diagnoze z natančnim opisom kliničnih znakov po pomembnosti izpostavimo predvsem poznavanje AP, individualnih lastnosti bolnika in psihoterapevtskih, socioterapevtskih in rehabilitacijskih programov.

3 PREDSTAVITEV ANTIPSIHOTIKOV

Anatomsko-terapevtsko-kemična (ATC) klasifikacija uvršča AP v skupino N (zdravila z delovanjem na živčevje): N05A. Litijev karbonat in asenapin, ki sta predstavljena v nadaljevanju, v Sloveniji nimata odobrene indikacije za zdravljenje SCH (8). Delitev AP na podskupine je predstavljena na sliki 1.

Farmakološki učinki AP (želene in neželene) so odvisni od farmakokinetičnih in farmakodinamičnih lastnosti učinkovine ter farmakogenetičnih lastnosti posameznika (9). Farmakokinetika AP se tesno prepleta z individualnimi lastnostmi posameznika in s pravilno uporabo zdravil. Primerjava farmakokinetičnih lastnosti AP s klorpromazinom je podana v preglednici 1.

ALI STE VEDELI?

- Spletna stran www.schizofrenija24x7.si nudi podporo bolnikom na poti do okrevanja, med drugim so pod točko Različne vrste zdravljenja predstavljene tudi vrste zdravil ter prednosti in slabosti posameznih oblik zdravljenja.
- Duševne motnje so bolezen mladih: pri 75% ljudi se pojavijo pred 25. letom. Ocenjujejo, da je v Evropi zdravljena le četrtnina ljudi z duševno motnjo, le 10% pa jih je ustrezno celostno obravnavanih (Mental health and Integration enote Economist Intelligence Unit 2014).



Slika 1: Delitev antipsihotikov (9, 10)
Figure 1: Classification of antipsychotics (9, 10)

Preglednica 1: Farmakokinetične lastnosti peroralnih antipsihotikov (10, 11)

Table 1: Oral antipsychotics – pharmacokinetics (10, 11)

Učinkovina/skupina	5HT _{2A} : D ₂ razmerje v afinitetah	Biološka razpolovna doba (ure)	t _{max} po peroralni aplikaciji ¹	Aktivni presnovki
fenotiazini				
flufenazin	1: 2	33	3	nekaj, aktivnost ni jasna
levomepromazin/promazin	5: 1	15 – 30	1 – 2	nekaj, aktivnost ni jasna
klorpromazin	10: 1	6 (2 – 119)	3	veliko
ostali				
haloperidol	1: 25	21 (9 – 38)	2 – 6	hidroksihaloperidol
flupentiksol		22 – 36	3 – 6	/
amisulprid		12 – 17	1 – 4	/
sulpirid	1: 50	6 – 8	2 – 4	/
zukupentiksol	1: 3	20	3 – 4	/
atipični				
aripiprazol		75 (31 – 146)	3 – 7	dehidroaripiprazol
asenapin	20: 1	6	0,5 – 1,5	nekaj, zelo majhna aktivnost
klozapin	20 – 30: 1	4 – 12	2 – 3	norklozapin
kvetiapin	1: 1	7	1,5 (SR:5 – 6)	N-desalkilketiapin
olanzapin	50: 1	30 (21 – 54)	3 – 6	/
paliperidon		23	23 – 29	ni znano
risperidon	8 – 11: 1	20 – 30	1 – 2	9-hidroksi-risperidon
ziprazidon	3: 1	7	4 – 5	veliko

t_{max} = čas, ko je dosežena največja koncentracija v plazmi, 1 – hrana vpliva na t_{max},
SR – trdna peroralna farmacevtska oblika s podaljšanim sproščanjem

Farmakokinetični procesi sproščanja, absorpcije, porazdeljevanja, presnavljanja in izločanja učinkovine odločajo o farmakodinamiki tj. interakciji med učinkovino (AP) in tarčo (receptor).

AP so receptorski antagonisti. Izjema je aripiprazol, ki je tako antagonist na receptorjih kot tudi delni agonist D₂ in 5HT_{1A} receptorjev. Učinkovitost aripiprazola je posledica delnega agonističnega učinka na D₂ in 5HT_{1A} ter antagonističnega učinka na 5HT_{2A} (8). Vezavna afiniteta AP na posamezne (pod)tipe receptorjev in primerjava s klorpromazinom je prikazana v preglednici 2.

ALI STE VEDELI?

- Pred zamenjavo antipsihotika je potrebno pretehtati nevarnosti ponovitve bolezni, vzrok zamenjave AP, druge terapevtske možnosti (tudi optimizacijo dosedanje terapije) in dejavnike tveganja zaradi individualnih bolnikovih lastnosti in medsebojnega delovanja zdravil (Kravos 2013)
- Če po 6-7 tednih uporabe antipsihotika, ni izboljšanja (pričakovanega terapevtskega odziva), uporaba večjih odmerkov ni smiselna (Bazire 2010).

Preglednica 2: Vežavna afiniteta antipsihotikov na receptorje (8 – 13)

Table 2: Antipsychotics – receptor effects (8 – 13)

Učinkovina/skupina	Vežavna afiniteta antipsihotikov na receptor									
	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	5HT _{1A}	5HT _{2A}	M ₁	α ₁	α ₂	H ₁
fenotiazini										
flufenazin	zmerna	velika	velika	zmerna		zmerna	majhna	zmerna	↓	majhna
levomepromazin	zmerna	zmerna	velika	?		velika	velika	velika	↓	velika
klorpromazin	zmerna	majhna	zmerna	majhna		velika	zmerna	velika	majhna	zmerna
promazin	zmerna	zmerna	velika	?		velika	velika	velika	↓	velika
ostali										
haloperidol	zmerna	velika	velika	velika	majhna	zmerna	majhna	zmerna	majhna	majhna
flupentiksol	velika	velika	NP	NP		velika		velika		majhna
amisulprid	↓	velika	velika	↓		↓	↓	↓	↓	↓
sulpirid	↓	velika	majhna	↓		↓	↓	↓	↓	↓
zukupentiksol	velika	velika	majhna	NP		velika		zmerna		majhna
atipični										
aripiprazol	↓	↑ velika	velika	zmerna	velika	velika		zmerna	↓	zmerna
asenapin	zmerna	velika	zmerna	zmerna	velika	velika	↓	zmerna	zmerna	zmerna
klozapin	zmerna	zmerna	zmerna	zmerna	zmerna	velika	velika	velika	zmerna	velika
kvetiapin	↓	zmerna	majhna	majhna	zmerna	zmerna	↓	zmerna	↓	majhna
olanzapin	zmerna	zmerna	zmerna	zmerna	majhna	velika	zmerna	zmerna	majhna	velika
paliperidon	majhna	velika	velika	zmerna	majhna	velika	↓	velika	zmerna	zmerna
risperidon	majhna	velika	zmerna	zmerna	zmerna	velika	↓	velika	velika	zmerna
ziprazidon	majhna	velika	zmerna	majhna	velika	velika	↓	zmerna	majhna	↓

D – dopaminski receptor, α – adrenergični receptor, H – histaminski receptor, M – muskarinski receptor, 5-HT – serotoninški receptor, ? – možno, NP – ni podatkov, ↓ – zelo majhna

Farmakološki učinki AP so torej posledica antagonističnega učinka na D₂ v mezolimbicni poti (antipsihotično delovanje/odpravljanje pozitivnih simptomov), na D₂ v mezokortikalni poti (poslabšanje negativnih in kognitivnih simptomov), na D₂ v nigrostriatni poti (motorični neželeni učinki/EPS, tardivna diskinezija), na D₂ v tuberoinfundibularni poti (povečana plazemska koncentracija prolaktina/galaktoreja, amenoreja, spolne motnje), na α₁ (kardiovaskularni neželeni učinki/ortostatska hipotenzija, tahikardija, spolne motnje), na H₁ (zaspanost, povečana telesna masa), na M₁ (povečana antiholinergična aktivnost/suha usta, moten vid, zaprtje, zadrževanje urina, vpad kognitivnih sposobnosti in slabši antipsihotični učinek), na 5HT₂ v nigrostriatni poti (zmanjšanje agresivnosti,

učinek na negativno simptomatiko in kognitivne simptome) ter delnega agonističnega učinka aripiprazola na D₂ in 5HT_{1A} (antipsihotično delovanje/odpravljanje pozitivnih in negativnih simptomov).

Antipsihotično delovanje učinkovin je posledica zmanjšane dopaminergične aktivnosti v možganih in je pri ekvivalentnih odmerkih AP primerljivo. Povedano z drugimi besedami, med AP ni bistvene razlike v učinkovitosti.

AP se med seboj razlikujejo po neželenih učinkih in prav te razlike so pomemben dejavnik pri individualni izbiri AP. Relativni neželeni učinki AP, ki so odvisni tudi od odmerka, in primerjava s klorpromazinom so podani v preglednici 3.

Preglednica 3: Neželjeni učinki antipsihotikov (8, 9,10,13)

Table 3: Adverse reactions of antipsychotics (8, 9,10,13)

Učinkovina/skupina	Relativni neželjeni učinki antipsihotikov (večinoma odvisni od odmerka)							
	antiholinergični	kardiovaskularni	EPS	hipotenzija	sedacija	↓ telesna masa	↓ prolaktin	prokonvulzivni
fenotiazini								
flufenazin	++	++	++	+	++	+	+++?	+
levomepromazin	+++	++	++?	+++	+++	?	+++?	++?
klorpromazin	+++	++	++	+++	+++	+++	+++?	+++
promazin	++	++	+	++	++	?	+++?	++?
ostali								
haloperidol	+	++	+++	+	+	+	+++	+?
flupentiksol	++	↓	++	↓	+	+	+++?	+?
amisulprid	↓	↓	+	↓	↓	+	++	+?
sulpirid	+	↓	+	↓	+	+	++	↓?
zukulpentiksol	++	+	+++	+	++	?	+++?	↓?
atipični								
aripiprazol	↓	+	↓	↓	↓	+	↓	↓
asenapin	↓?	?	+?	+?	+++?	+?	?	?
klozapin	+++	+++	↓	+	+++	+++	↓	++
kvetiapin	+	+	↓	+	+	+	+	+
olanzapin	+	↓	↓	↓	++	+++	+	++
paliperidon	↓	↓	+	+	+	+	++	↓
risperidon	↓	↓	+	+	+?	+	++	↓
ziprazidon	↓	++	↓	↓	↓	↓	↓	↓

+++ – izrazit učinek, ++ – zmeren učinek, + – blag/prehodni učinek, ↓ – zelo majhen učinek, ? – malo podatkov,

EPS – ekstrapiramidni sindrom



V preglednici 4 so podani največji dovoljeni dnevni odmerki v mg/dan za odrasle in starostnike (nad 65 let), število dnevni odmerkov ter jemanje AP glede na obroke.

4 INDIVIDUALEN PRISTOP PRI IZBIRI ANTIPSIHOTIKA IN IZVAJANJU ZDRAVLJENJA

4.1 ZGODNJE PREPOZNAVANJE SHIZOFRENJE IN TAKOJŠNJE ZDRAVLJENJE

Uvodoma je bil poudarjen pomen zgodnjega prepoznavanja SCH in takojšnjega zdravljenja. Pri bolnikih, ki so psihotični že več let, je zdravljenje večinoma manj uspešno. Ponavljajoči izbruhi SCH lahko vodijo v dokončen psihološki ali socialni propad, nezdravljena psihoza je biološko toksična in je glavni vzrok prezgodnje umrljivosti (4, 9). Z začetkom zdravljenja SCH ne smemo odlašati.

4.2 NAČIN/KRAJ ZDRAVLJENJA

Določitev načina/kraja zdravljenja je odvisna od izrazitosti simptomatike, bolnikovih lastnosti in želja. Bolnik, ki je pripravljen sodelovati in ima podporo bližnjih, hkrati pa nima izraženih znakov agresivnosti (avto, hetero), je primeren za ambulantno zdravljenje. Bolnišnično zdravljenje je namenjeno predvsem bolnikom, ki ogrožajo sebe in druge, slabo sodelujejo pri zdravljenju z zdravili (posledično prihaja do poslabšanja in ponovnega izbruha simptomov) in imajo okrnjeno socialno mrežo. V psihiatričnih bolnišnicah srečujemo tudi bolnike, ki jim bolnišnica prestavlja dom in varnost.

4.3 IZBIRA ANTIPSIHOTIKA

Izbira AP je najprej odvisna od tega ali gre za bolnika s prvim izbruhom SCH ali za bolnika s ponovnim poslabšanjem SCH. V primeru slednjega je pomembno, da vemo, katere AP je bolnik že prejemal in kako so delovali. Tako lahko prihranimo dragocen čas, ker se učinkovitost AP kaže šele čez nekaj (3–4) tednov (11).

Preglednica 4: Odmerjanje in uporaba peroralnih antipsihotikov (8, 9,10,13)

Table 4: Oral antipsychotic – dosage and administration (8, 9,10,13)

Učinkovina/ skupina	Odmerjanje (mg/dan) in uporaba peroralnih antipsihotikov				
	D _{max} za odrasle	D _{max} za starejše	število dnevni od- merkov	glede na obrok	opombe
fenotiazini					
flufenazin	40	↓ odmerek (1/3)	a: 2–3; v: 1	NV	
levomepromazin	400	↓ odmerek	1(zv) ali 3	med	
promazin	800	↓ odmerek (200)	3–4	med	
ostali					
haloperidol	60	30	2–3	pred	
flupentiksol	40	↓ odmerek (9)	a: 2–3; v: 1	NV	ZO: 16.-18. uro, NŽ
amisulprid	1200	1200	D>400: 2; D<400: 1	pred	ob istem času
sulpirid	1600	1600	2–3	pred	
zukupentiksol	150	↓ odmerek	a: 2–3; v: 1	NV	NŽ
atipični					
aripiprazol	30	30	1	NV	NŽ
asenapin	20	20	2	brez	10 min ne jesti/piti
klozapin	900	900	1–3	NV	
kvetiapin	800	↓ odmerek	2/TS, 1/PS	NV/TS, pred PS	NŽ
olanzapin	20	20	1	NV	
paliperidon	12	12	1 (zjutraj)	vedno enako	NŽ
risperidon	16	4	1–2	NV	
ziprazidon	160	160	2	med	

D_{max} – največji dovoljen dnevni odmerek (mg/dan), a – akutno, v – vzdrževalno, NV – ne vpliva, ZO – zadnji dnevni odmerek, NŽ – ne žvečiti, drobiti, TS – takojšnje sproščanje, PS – podaljšano sproščanje

Upoštevamo lastnosti posameznika: spol, starost (otroci, odrasli, starostniki), ledvično/jetrno funkcijo (kontraindikacije, prilagajanje odmerkov, počasnejše večanje/manjšanje odmerkov), posebna fiziološka stanja (nosečnost, dojenje). Izbira AP je odvisna od zdravil, ki jih bolnik že prejema.

V preglednici 5 so prikazane interakcije AP z drugimi učinkovinami (10).

Prisotnost drugih bolezni pomembno vpliva na izbiro AP, saj z novim zdravilom bolniku ne želimo škoditi oz. mu poslabšati psihofizičnega stanja (glej preglednico 3 – neželeni učinki AP).

Na sodelovanje/nesodelovanje bolnika pri zdravljenju z zdravili vplivajo različni dejavniki: (1) uporaba večjega števila zdravil, (2) zapleteno odmerjanje in (3) negativne izkušnje

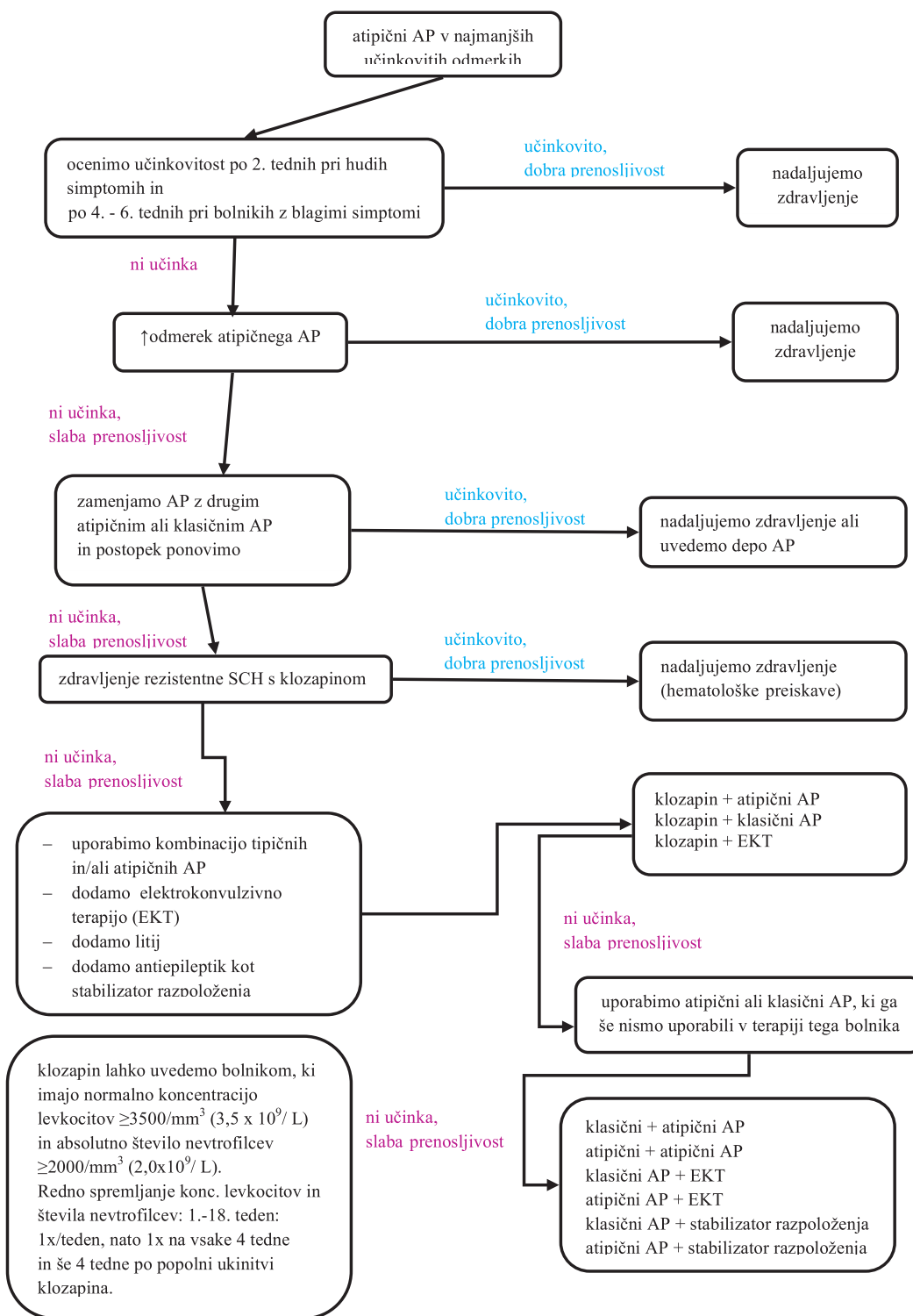
pri uporabi zdravila. Neželeni učinki, ki jih okolica ne opazi, za bolnika pa so lahko izredno neprijetni in obremenjujoči, lahko vplivajo na odklonilen odnos do zdravljenja. Manjše število zdravil, seznanjanje in pogovor z bolnikom ter izbira zdravila s preprosto uporabo in manj neželenimi učinki pripomorejo k boljšemu sodelovanju bolnika pri zdravljenju z zdravili (9, 14).

Depo AP so namenjeni predvsem bolnikom, ki slabo sodelujejo pri zdravljenju z zdravili (neredno jemanje, odklanjanje) in ki potrebujejo redne stike z zdravstvenim osebjem. Pred uvedbo depo AP mora biti bolnik stabilen na peroralni obliki enakega AP. Sočasna uporaba peroralnega AP in depo AP je smiselna v času prehoda iz peroralne oblike na depo in v izjemnih primerih, ko pride do akutnega poslabšanja bolezni (omejen čas) (10).

Preglednica 5: Interakcije antipsihotikov z drugimi učinkovinami (10)

Table 5: Drug interactions with antipsychotics (10)

UČINKOVINA	MEHANIZEM	KLINIČNI UČINEK
zelo pogoste interakcije (> 10%)		
antiholinergiki	<ul style="list-style-type: none"> farmakodinamski učinki aditiven antiholinergični učinek 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ antipsihotični učinek
barbiturati	<ul style="list-style-type: none"> metilfenobarbital, ↑ presnova AP 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Cp antipsihotika
antagonisti adrenergičnih receptorjev β	<ul style="list-style-type: none"> sinergističen farmakološki učinek AP ↓ presnovo propranolola 	<ul style="list-style-type: none"> hipotenzija
karbamazepin	<ul style="list-style-type: none"> ↑ presnova AP 	<ul style="list-style-type: none"> >50% ↓ Cp AP
ogljje	<ul style="list-style-type: none"> ↓ gastrointestinalna absorpcija AP 	<ul style="list-style-type: none"> lahko se ↓ antipsihotični učinek
kajenje	<ul style="list-style-type: none"> indukcija CYP450 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Cp AP
etanol	<ul style="list-style-type: none"> aditiven zaviralni učinek na CŽS 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ psihomotorična odzivnost
litij	<ul style="list-style-type: none"> neznan 	<ul style="list-style-type: none"> nevrotoksičnost (redko)
pogoste in manj pogoste interakcije (< 10%)		
ACE inhibitorji	<ul style="list-style-type: none"> aditiven hipotenzivni učinek 	<ul style="list-style-type: none"> hipotenzija ortostatska hipotenzija
antacidi z aluminijem	<ul style="list-style-type: none"> nastanek netopnega kompleksa v GIT 	<ul style="list-style-type: none"> možnost ↓ antipsihotičnega učinka
antidepresivi	<ul style="list-style-type: none"> ↓ presnova antidepresiva (zaradi kompetitivne inhibicije CYP450) 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Cp antidepresiva
benzodiazepini	<ul style="list-style-type: none"> ↑ farmakološki učinek benzodiazepina 	<ul style="list-style-type: none"> dihalna odpoved, motnje zavesti, hipotenzija
bromokriptin	<ul style="list-style-type: none"> AP antagonizira stimulacijo D receptorjev 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Cp prolaktina
klonidin	<ul style="list-style-type: none"> AP potencira α₂-adrenergični hipotenzivni učinek 	<ul style="list-style-type: none"> hipotenzija
disulfiram	<ul style="list-style-type: none"> ↓ presnova AP 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Cp AP
fenitoin	<ul style="list-style-type: none"> ↑ presnova AP ↑ presnova fenitoina 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Cp AP ↓ Cp fenitoina
SSRI	<ul style="list-style-type: none"> ↓ presnova AP farmakodinamska interakcija 	<ul style="list-style-type: none"> nenaden pojav EPS
valprojska kislina	<ul style="list-style-type: none"> AP zavira presnovo valprojske kisline 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ t_{1/2} in ↑ Cp valprojske kisline



Slika 2: Algoritem zdravljenja shizofrenije (4, 6, 7, 14, 16, 17)
 Figure 2: Schizophrenia treatment algorithm (4, 6, 7, 14, 16, 17)

Da tudi farmacevtska oblika odloča o izbiri AP ni razvidno le iz uporabe depo AP. Težave pri požiranju (peroralne raztopine, orodisperzibilne tablete), enostavno odmerjanje (npr. 1x/dan, 1x/mesec), akutno zdravljenje (peroralne in parenteralne raztopine) so posebna stanja, ki predstavljajo oviro pri izbiri AP.

4.4 PRIPOROČILA ZA ZDRAVLJENJE Z ANTIPSIHOTIKI

Temeljne značilnosti AP (SmPC, priporočila proizvajalcev) so vsekakor prvo vodilo za njihovo predpisovanje in uporabo. Žal se v praksi srečujemo z velikim deležem uporabe AP izven odobrene indikacije (največkrat: sedacija, motnje spanja).

Priporočila za zdravljenje z AP (strokovna literatura, izsledki kliničnih raziskav in klinične uporabe, smernice za zdravljenje) nas usmerjajo na poti k optimalni izbiri zdravila. Slovenske smernice za zdravljenje SCH so stare 15 let in bi jih bilo potrebno revidirati (15). Pri delu si lahko pomagamo tudi s tujimi priporočili (11, 16 – 18). Na Sliki 2 je predstavljen algoritem zdravljenja SCH, pri katerem pa ni upošte-

vano, da je lahko pri sočasni uporabi nekaterih psihofarmakov tveganje za bolnika večje od koristi (19, 20).

4.5 REDNO SPREMLJANJE IN BELEŽENJE UČINKOV ANTIPSIHOTIKOV

Skrbno sprotno spremljanje in beleženje učinkov AP je usmerjeno na dve področji: na učinkovitost AP in na neželene učinke AP (8).

Za oceno učinkovitosti AP uporabljamo ocenjevalne lestvice npr. CGI (ocena izraženosti psihične motnje: od 1 do 7, 1 = ni bolan, 7 = zelo hudo bolan) ali GAF (ocena funkcioniranja bolnika: od 100 do 0, 100 = brez simptomov, 1 = potreben stalen nadzor, 0 = ni dovolj podatkov za oceno). Oceno učinkovitosti bi bilo potrebno narediti pred uvedbo AP ter 2 – 4 tedne po uvedbi. Na enak način bi morali ocenjevati tudi uspešnost zamenjav AP. Ocenjevalne lestvice se v klinični praksi redko uporabljajo, v primeru kliničnih raziskav pa je njihova uporaba večinoma obvezna. Spremljanje in beleženje neželenih učinkov AP se v klinični praksi redno izvaja. Nekateri neželeni učinki se pojavijo

Preglednica 6: Akutni nevrološki neželeni učinki antipsihotikov (10)

Table 6: Acute neurological adverse reactions of antipsychotics (10)

Odziv	Klinična slika	Kdaj nastopi NU?	Ukrepanje
Akutna distonija (nekontrolirani mišični spazmi)	<ul style="list-style-type: none"> mišični krči (jezik, grlo, obraz, čeljust, vrat, hrbet) je lahko boleča 	< 1 teden, lahko nastopi v nekaj urah (PO) ali minutah (IV, IM) po uporabi AP	<ul style="list-style-type: none"> antiholinergični antiparkinsonik (IM ali IV), nadaljujemo PO z antiholinergiki ali benzodiazepini
Akatizija (nemir)	<ul style="list-style-type: none"> motorični nemir, nezmožnost stati pri miru (prestopanje z noge na nogo, stalna hoja gor in dol, prekrivanje in razkrivanje nog, premikanje nog pri sedenju) občutek notranjega nemira 	< 1 – 2 tedna	<ul style="list-style-type: none"> če je možno, ↓ odmerek antipsihotika ali pa ga zamenjamo, dodamo β-blokatorje (propranolol: 30 – 80 mg/dan), dodamo benzodiazepine (diazepam ali lorazepam v ↓ odmerkih)
Parkinsonizem	<ul style="list-style-type: none"> <u>bradikinezija</u> (zmanjšana izraznost obraza, monoton govor, počasni gibi telesa, značilna drža telesa, nezmožnost pričeti gibe) <u>bradifrenija</u> (upočasnjeno mišljenje) <u>tremor</u> in/ali <u>rigidnost</u> <u>slinjenje</u> 	1 teden ali več	<ul style="list-style-type: none"> dodamo antiholinergike (učinkovit je lahko tudi lorazepam) ↓ odmerek AP ali zamenjamo AP

NU – neželeni učinek, PO – peroralna uporaba, IV – intravenska uporaba, IM – intramuskularna uporaba, ↓ – manjši

hitro, drugi se razvijejo šele po dolgotrajni uporabi, zato je pomembno, da upoštevamo priporočila za spremljanje bolnikov, ki prejemajo AP. V preglednici 6 so prikazani akutni nevrološki neželeni učinki AP, v preglednici 7 pa priporočila za spremljanje bolnikov, ki prejemajo atipične AP (9, 10).

4.6 VKLJUČEVANJE BOLNIKA

Simptomi, kot so sumničavost, nezaupanje, dvom, zanižanje, slabe izkušnje, invazivni prijemi v zdravljenju, preveč zdravil, socialni in ekonomski propad, nesprejetje, osamljenost, izoliranje, stigma, samomor, se prepletajo z realnostjo, izidi zdravljenja največkrat niso obetajoči. Aktivno vključevanje bolnikov s SCH tako v proces zdravljenja kot v družbo zahteva veliko truda, vendar se je potrebno zavdati, da med bolniki ne smemo delati razlik.

5 SKLEPI

Farmakološki pristop je zelo pomemben del celostne obravnave bolnika s SCH, zato se je potrebno izbiri primerne AP posvetiti z veliko mero odgovornosti: načrtovati, izvajati, spremljati ter po potrebi spreminjati in prilagajati. Če uporaba AP predstavlja (pre)veliko tveganje za bolnika ali je celo kontraindicirana, je potrebno AP zamenjati ali ukiniti.

Dobro poznavanje bolnika in njegovih življenjskih razmer, vzpostavljanje zaupanja in empatije med bolnikom in terapevtom(i), timski pristop pri zdravljenju in vključevanju bolnika v družbo, podpora svojcev in družbe so dejavniki, ki odločilno vplivajo na izid zdravljenja.

Preglednica 7: Priporočila za spremljanje bolnikov, ki prejemajo atipične antipsihotike (10)

Table 7: Recommendations for monitoring patients receiving atypical antipsychotics (10)

Preiskave pred uvedbo terapije	Preiskave 1x/mesec	Preiskave 1x/3 mesece	Preiskave 1x/12 mesecev
<p>1. Določimo dejavnike tveganja za metabolični sindrom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • starost: >45 let • ITM: >27 • obseg pasu: ≥94 (m), ≥80 (ž) • osebna in družinska anamneza sladkorne bolezni, debelosti, hiperlipidemije, ↓ krvnega tlaka, srčno-žilnih obolenj • način prehranjevanja • uživanje alkohola, kajenje • jemanje drugih zdravil <p>2. Naredimo laboratorijske preiskave:</p> <ul style="list-style-type: none"> • glukoza na tešče (mmol/l): ≥5,6 • HDL (mmol/l): ≥1,0 (m), ≥1,3 (ž) • trigliceridi (mmol/l): ≥1,7 • krvni tlak: ≥130/85 	<ul style="list-style-type: none"> • krvni sladkor, pri bolnikih z dejavniki tveganja • telesna masa in obseg pasu 	<ul style="list-style-type: none"> • krvni sladkor, brez dejavnikov tveganja • krvni tlak • lipidi na tešče, vsake 3-mesece v 1. letu zdravljenja 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>na tešče</u>: krvni sladkor, holesterol, trigliceridi

6 LITERATURA

1. Pregelj P, Kobentar R, Kobal M, Šušteršič O. Zdravstvena nega in zdravljenje motenj v duševnem zdravju. Učbenik. Ljubljana: Rokus Klett, Psihiatrična klinika Ljubljana, 2009: 163-178.
2. Tomori M, Zihel S. Psihijatrija. Ljubljana: Litterapicta: Medicinska fakulteta, 1999: 169-205, 449-473.
3. Pretnar Silvester M. Mladostnik s shizofrenijo. Zbornik. Obravnava mladostnika s psihozo. Idrja: Zbornica zdravstvene in babiške nege, 2006: 18-21.
4. Kores Plesničar B. Osnove psihofarmakoterapije. Maribor: Medicinska fakulteta Maribor, 2007: 45-73.
5. Lehman A, Lieberman J, Dixon L, McGlashan T, Miller A, Perkins D, Kreyenbuhl J. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia Second Edition. American Psychiatric Association; 2004: 9-113.
6. Groleger U. Terapevtsko rezistentna shizofrenija. Ljubljana: Novartis, 2006: 1-46.
7. Argo T, Crismon M, Miller A, Moore T, Bedele S, Suehs B. Texas Medication Algorithm Project Procedural Manual. Schizophrenia treatment algorithms. Texas Department of state Health Services, 2008: 7-27.
8. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Baza podatkov o zdravilih. Upravljaec: Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke. <http://www.zdravila.net> (dosegljivo: marec 2015).
9. Bačar C. Uporaba antipsihotikov. Zbornik. Strokovno izpopolnjevanje za magistre farmacije v letu 2010. Ljubljana: Lekarniška zbornica Slovenije, 2010: 7-29.
10. Bačar C. Modra psihofarmakoterapija. Ljubljana: PharmaSwiss, 2008: 45-68.
11. Bazire S. Psychotropic drug directory 2010. Tarxien: HealthComm UK, 2010.
12. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Pharmacology. Šesta izdaja. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2007: 545-555.
13. Stahl SM. The prescriber's guide. Cambridge: Cambridge university press, 2005: 7-12, 25-29, 91-96, 181-189, 213-217, 335-340, 401-405, 411- 416, 515-520.
14. Weiden PJ, Olfson M. Cost of relapse in schizophrenia. Schizophrenia Bulletin 1995; 21: 419-429.
15. Kocmur M, Tavčar R, Žmitek A. Shizofrenija: priporočila in smernice za zdravljenje z zdravili. Viceversa. Ljubljana: Republiški strokovni kolegij za psihiatrijo, 2000.
16. Working Group of the Clinical Practice Guideline for Schizophrenia and Incipient Psychotic Disorder. Mental Health Forum, coordination. Clinical practice guideline for schizophrenia and incipient psychotic disorder. Madrid: Quality Plan for the National Health System of the Ministry of Health and Consumer Affairs. Agency for Health Technology Assessment and Research, 2009. Clinical Practice Guideline: CAHTA. Number 2006/05-2, 15-159.
17. Miller A, Hall C, Crismon L, Chiles J. Guidelines for treating schizophrenia. Michigan Implementation of Medication Algorithms Physician Procedural Manual Appendix 1, 2004: 5-45.
18. Management of schizophrenia. A national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2013: 1-42.
19. Lexicomp Online: <https://online.lexi.com/> (dostop: marec 2015).
20. Sandson N. Drug-drug interactions: the silent epidemic. Psychiatr Serv 2005; 56 (1): 22-24.