

# IZBIRA ZDRAVILA (SVETOVANJE KLINIČNEGA FARMACEVTA)

## APPROPRIATE CHOICE OF MEDICINE (RECOMMENDATIONS OF CLINICAL PHARMACIST)

AVTOR / AUTHOR:

Maja Tršinar, mag. farm., spec.

*Lekarna, Psihiatrična Klinika Ljubljana, Studenec 48,  
1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: trsinar.maja@gmail.com

## 1 UVOD

Zdravljenje z zdravili je osnovni del psihiatrične prakse pri bolnikih tako različnih starosti kot diagnostičnih skupin in v različnih okoliščinah. Čeprav je na tržišču dostopnih veliko število psihiatričnih zdravil, pa pomembno število bolnikov ostaja z rezidualnimi in obremenjujočimi simptomi svoje du-

### POVZETEK

V psihiatriji se velikokrat srečujemo s predpisovanjem zdravil za uradno neodobrene indikacije. Večinoma je razlog v tem, da za veliko večino znanih duševnih motenj po Diagnostičnem in statističnem priručniku duševnih motenj manjka odobrenih zdravil ali pa bolnik ostaja kljub ustaljenemu zdravljenju z rezidualnimi simptomi svoje bolezni. Tako tudi za kliničnega farmacevta na oddelkih psihiatrične bolnišnice ni vedno preprostih odgovorov glede nasveta o ustrezni izbiri zdravila, kar je predstavljeno tudi na tem kliničnem primeru.

### KLJUČNE BESEDE:

*neodobreno predpisovanje, psihofarmaki, klinični farmacevt, klinični primer*

### POVZETEK

In psychiatry we are often faced with prescribing medication off-label. Mostly the reasons are that the vast majority of known mental disorders according to the Diagnostic and statistical manual of mental disorders lack approved medications or that the patient remains with residual symptoms despite approved treatment. Thus, also for a clinical pharmacist at the wards of psychiatric hospitals there are not always simple answers regarding appropriate choice of medicine, which will be also presented in this clinical case.

### KLJUČNE BESEDE:

*off-label prescribing, psychotropic drugs, clinical pharmacists, clinical case*

ševne bolezni kljub zdravljenju po licenčno odobrenih farmakoloških indikacijah (1). V psihiatriji se tako dostikrat poslužuje predpisovanje psihotropnih zdravil po neodobrenih indikacijah, tako imenovano »off-label« predpisovanje zdravil. Tako so na primer z anketo na 200 psihiatrah ugotovili, da jih je kar 65% potrdilo, da so v zadnjem mesecu predpisali zdravila po neodobrenih indikacijah (2, 3). V raziskavi predpisovanja v psihiatričnih bolnišnicah pa so ugotovili, da je tako prejemale zdravila 46,4% vseh bolnikov (2, 4). Na splošno naj bi študije pokazale, da se psihiatrična zdravila od 40% do 80% uporablja za neodobrene indikacije (2, 5). Razlog v neodobrenem predpisovanju je poleg težavnih



simptomov, ki kljub »primernemu« zdravljenju ostajajo, lahko tudi v tem, da veliki večini duševnih motenj po Diagnostičnem in statističnem priročniku duševnih motenj (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) manjka odobrenih zdravil (1, 2). Čeprav je neodobreno predpisovanje legalno in je lahko včasih klinično ustrezno, pa je vseeno potrebno dobro pretehtati klinična, varnostna in etična vprašanja (6). Tako se tudi klinični farmacevt na oddelku psihiatrične bolnišnice velikokrat srečuje z dilemami in nasveti glede neodobrenega predpisovanja psihotropnih zdravil. V nadaljevanju bo tako na primeru predstavljeno svetovanje kliničnega farmacevta za bolj primerno (sicer neodobreno) izbiro zdravila za dotičnega bolnika.

## 2 KLINIČNI PRIMER

### 2.1 PREDSTAVITEV BOLNIKA IN PROBLEMOV POVEZANIH Z ZDRAVILI

Predstavljen primer je starejši bolnik, ki se večino svoje odrasle dobe zdravi za bipolarno afektivno motnjo. Trenutno je hospitaliziran zaradi manične epizode. Od terapije je na dan obiska kliničnega farmacevta prejemal kvetiapin v odmerku 700 mg/dan, karbamazepin 600 mg/dan, haloperidol 9 mg/dan, nitrazepam 5 mg zvečer po potrebi, folno kislino 5 mg/dan, acetilsalicilno kislino 100 mg/dan in bisoprolol 2,5 mg/dan. Pred časom so bolniku zaradi poslabšanja dvignili odmerke psihiatričnih zdravil (kvetiapina in karbamazepina) ter dodali haloperidol. Kljub temu bolniku ni bolje, njegovo stanje je še slabše, zato ga premestijo na zaprti oddelek. Dodatno so v laboratorijskih izvidih opazili, da se bolniku dvigujejo vrednosti jetrnega encima gamma-GT, sedanja vrednost je bila okoli 5  $\mu$ kat/l. Izpostavljeni problemi so bili sledeči:

- Bolnik je zaradi svoje dolgotrajne bolezni prejemal že veliko število različnih psihiatričnih zdravil (stabilizatorjev razpoloženja: litij, valproat, antipsihotiki), ki pa se v preteklosti, ali niso izkazali za najbolj učinkovite ali pa je bila uporaba ukinjena zaradi neželenih učinkov. Glede na njegovo obstoječe stanje, trenutna terapija ne učinkuje kot bi bilo zaželeno, zato potrebujejo nasvet.
- Hkrati jih skrbi dvig vrednosti jetrnega encima gamma-GT in se sprašujejo, če je to povezano z zdravili, ki jih prejema.

### 2.2 UGOTOVITVE IN NASVET KLINIČNEGA FARMACEVTA

Ugotovitve:

- Glede na literaturne podatke kombinacija kvetiapina in karbamazepina ni najbolj ustrezna. Karbamazepin namreč zaradi indukcije metabolizma kvetiapina (bolj natančno indukcije CYP450 3A4, preko katerega se v glavnem presnavlja kvetiapin) zmanjša  $C_{max}$  in AUC kvetiapina za 80% oziroma 87%. Tako bi bilo potrebno s danji odmerki kvetiapina povečati za 5x, kar pa je precej čez maksimalno priporočene dnevne odmerke kvetiapina (maksimalni odmerek je 800 mg/dan). Hkrati karbamazepin zaradi indukcije metabolizma lahko zmanjša tudi plazemske koncentracije haloperidola in s tem njegov učinek. Tako bi bilo verjetno potrebno povečati tudi odmerke haloperidola in pa samega karbamazepina, saj po približno treh do petih tednov karbamazepin inducira tudi svoj metabolizem (7, 8, 9).
- Karbamazepin zelo pogosto poveča raven gamma-GT zaradi indukcije jetrnih encimov, kar pa je običajno klinično nepomembno. Jetrna toksičnost izkazuje redko, običajno v obliki hepatitisov, zlatenice (7).

Nasvet:

- Po pregledu terapije in zgodovine jemanja zdravil svetujem, da se karbamazepin zamenja za drug stabilizator razpoloženja, in sicer za okskarbazepin. Bolnik je namreč v preteklosti bil že bolj ali manj uspešno zdravljen z odobrenimi zdravili za svojo diagnozo. Terapijo z okskarbazepinom kot tudi s karbamazepinom pa pri tem bolniku še niso poizkusili. Svetujem ga predvsem, ker ima podoben mehanizem delovanja kot karbamazepin, vendar manjšo indukcijo metabolizma, kar pomeni manjše oziroma klinično manj pomembne interakcije z ostalimi zdravili. Okskarbazepin sicer uradno nima odobrene indikacije za zdravljenje bipolarni motnje, je pa med drugim vključen v smernice Ameriške zveze psihiatrov kot opcija za akutno in vzdrževalno zdravljenje bipolarni motnje (10). Okskarbazepin naj bi imel podoben mehanizem delovanja kot karbamazepin, vendar pa manj neželenih učinkov, specifično manjše tveganje za levkopenijo, aplastično anemijo, agranulocitozo, zvišane vrednosti jetrnih encimov, Stevens Johnson sindrom in resen izpuščaj. Dodatno ima okskarbazepin manjše delovanje na encime citokroma P450, je slabši induktor in ima zato manj interakcij s psihotropnimi zdravili. Obstaja pa večje tveganje za razvoj hiponatriemije (incidenca 1-5%) in sicer v prvih treh mesecih terapije, zato je priporočljivo spremljati ni-

voje natrija v serumu (11). Z zamenjavo karbamazepina z okskarbazepinom lahko tako v terapiji ostane tudi kvetiapin, s katerim je v preteklosti bolnik bil kar precej časa stabilen.

## 2.3 NADALJNI POTEK ZDRAVLJENJA

Nasvet kliničnega farmacevta se je upošteval. Stanje bolnika se je po zamenjavi terapije po parih tednih nekoliko izboljšalo, vendar pa je 3 tedne po uvedbi okskarbazepina prišlo do klinično pomembne hiponatriemije, ki pa se kljub ustreznim ukrepom (zmanjšanje odmerka okskarbazepina, omejitev tekočin, dosoljevanje itd.) ni popravila in je zato prišlo do ukinitve okskarbazepina in do spremembe terapije. Po ukinitvi okskarbazepina se je hiponatriemija popravila, njegovo trenutno stanje pa je stabilno. Bolnik sedaj prejema kombinacijo haloperidola v visokem odmerku skupaj z olanzapinom in klonazepamom.

## 3 SKLEP

Ker je zdravljenje bolnika z duševno boleznijo lahko zelo kompleksno in zahtevno, tako ni vedno preprostih odgovorov. Naloga kliničnega farmacevta je, da oceni korist/tveganje dane terapije in svetuje za varno in učinkovito izbiro zdravila, ki pa lahko uradno ni odobreno za to indikacijo. Namreč pomembno se je zavedati tudi, da bo lahko kar nekaj trenutno neodobrene uporabe psihotropnih zdravil zaradi kliničnih potreb kmalu lahko postalo odobrenih, kot se je to v preteklosti že tudi izkazalo. Na primer nekateri antipsihotiki so se v literaturi pojavljali kot učinkoviti v akutni

maniji že leta predenj so postali odobreni za to indikacijo (2). Medtem časom pa je potrebno skupno izkazati trud, tako kliniki, raziskovalci kot tudi farmacevti, za neprekinjeno poročanje kliničnih opažanj o morebitni učinkovitosti in varnosti zdravila za določeno indikacijo.

## 4 LITERATURA

1. Baldwin SD, Kosky N. Off-label prescribing in psychiatric practice, *Advances in Psychiatric Treatment* 2007; 13: 414–422.
2. Devulapalli KK, Nasrallah HA. An analysis of the high psychotropic off-label use in psychiatric disorders, The majority of psychiatric diagnoses have no approved drug. *Asian Journal of Psychiatry* 2009; 2: 29–36.
3. Kramer SI, McCall WV. Off-label prescribing: 7 steps for safer and more effective treatment. *Current Psychiatry* 2006; 5: 14–18.
4. Haw C, Stubbs J. A survey of off-label prescribing for inpatients with mild intellectual disability and mental illness. *Journal of Intellectual Disability Research* 2005; 49: 858–864.
5. Chen H, Reeves JH, Fincham JF in ostali. Off-label use of antidepressant, anticonvulsant, and antipsychotic medications among Georgia medicaid enrollees in 2001. *Journal of Clinical Psychiatry* 2006; 67: 972–982.
6. Gazarian M., Kelly M., McPhee J.R., in ostali, Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Medical Journal of Australia* 2006; 185: 544–548.
7. Povzetek glavnih značilnosti zdravila, [www.cbz.si](http://www.cbz.si), januar 2014.
8. [www.drugs.com](http://www.drugs.com), januar 2014.
9. [www.Micromedexsolutions.com](http://www.Micromedexsolutions.com), januar 2014.
10. American Psychiatric Associations bipolar treatment guidelines, april 2002.
11. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology The prescriber's guide*. Cambridge University Press, 2006.