

Nekaj novosti in priporočil pri menjavi antipsihotikov

Some novelties and recommendations by switching antipsychotics

Nika Aleksandra Kravos,¹ Matej Kravos²

¹ Splošna bolnišnica dr. Jožeta Potrča Ptuj

² Zasebna psihiatrična ordinacija dr. Matej Kravos

Korespondenca/ Correspondence:

Nika Aleksandra Kravos
e: nikakravos@gmail.com

Ključne besede:

antipsihotik; menjava;
duševna motnja

Key words:

antipsychotic drug;
switching antipsychotic;
mental disorder

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2014;
83: 692–704

Prispelo: 27. nov. 2013,
Sprejeto: 8. sept. 2014

Članek je skrajšana verzija brošure o menjavi zdravil, ki ga je podpirala firma Janssen Cilag s pridobivanjem literature.

Izvleček

Menjava antipsihotika je pogost terapevtski ukrep. Odgovor je odvisen od v večini neznanih genetskih dejavnikov, fizioloških posebnosti bolnika in njegovih spreminjanj. Vendar menjava antipsihotika v določeni klinični situaciji ni zmeraj najboljši terapevtski ukrep. Pred menjavo antipsihotika je potrebno pazljivo oceniti in določiti: nevarnost relapsa, indikacijo za menjavo, možnosti za druge terapevtske možnosti, všteti optimizacijo dotedanjega zdravljenja (sodelovanje bolnika, odmerek, ojačanje učinka, oceno, koliko časa zdravljenje že traja) in možne dejavnike tveganja. Najbolj priporočljiva je menjava s postopnim uvajanjem novega antipsihotika do terapevtskega odmerka in nato postopno nižanje predhodnega. V primeru neučinkovitosti antipsihotika ni dovolj podatkov, na osnovi katerih bi lahko priporočili naslednjega. Bolnik in svojci naj bodo primerno seznanjeni z možnimi koristmi in tveganji menjave.

Abstract

Change of antipsychotics is a common therapeutic measure. The response depends on mostly unknown genetic factors, physiological characteristics of the patient and its variations. In specific clinical situations switching of antipsychotics is not necessarily the best therapeutic option. Prior to switching antipsychotics, it is necessary to carefully evaluate and determine: the indications and reasons for switching, the prospects for other therapeutic alternatives and optimization of the previous treatment (compliance, dose adjustment, potentiation and the evaluation of the duration of treatment) and the potential risks. The most advantageous switching strategy is by overlapping the new antipsychotic until therapeutic dosages are reached and then gradually discontinuing the previous antipsychotic. In case of a lack of efficacy, there is insufficient evidence for recommending a next antipsychotic. The patient and his relatives should be properly informed of the potential benefits and risks of switching.

Uvod

Odkritje antipsihotikov je bil mejnik pri zdravljenju bolnikov s hudimi duševnimi motnjami, kot so shizofrenija, manija pri bipolarni motnji, razdražljivost oziroma agresija pri avtizmu ter neprilagojeno vedenje (pri npr. demenci, bledežu, organski osebnostni motnji, motnjah osebnosti, duševni manjrazvitosti ...).¹⁻⁵ V zadnjih letih se je uporaba antipsihotikov druge generacije razširila še na depresijo pri bipolarni motnji, veliko depresijo in generalizirano anksiozno motnjo.^{6,7} Uspešnost zdravljenja je odvisna

od številnih terapevtskih in neželenih dejavnikov.⁸

V klinični praksi je menjava antipsihotikov pri osebah z duševnimi motnjami pogost terapevtski ukrep. Najpogosteje je menjava potrebna zaradi nezadostne učinkovitosti ali neželenih učinkov ali individualnih razlik v odzivu na antipsihotik. Težave in zaplete je mogoče preprečiti ali vsaj omiliti z ustreznim kliničnim vodenjem bolnika. V kliničnih raziskavah je malo podatkov o oblikah menjav. Način uvajanja in proces zamenjave zdravil je zaradi strokovnih in zakonskih

omejitev izdelan na osnovi izkušenj, pridobljenih na majhnem številu skrbno izbranih bolnikov. Zato so izkušnje, pridobljene v kliničnih raziskavah, večinoma nezadostne za običajno klinično uporabo.^{9,10}

Terapevtski odgovor je lahko tudi pri istem bolniku v različnem času različen. Odvisen je od v večini neznanih genetskih dejavnikov, fizioloških posebnosti bolnika in njegovih spreminjanj. Zato so dobrodošla in uporabna farmakološka načela in upoštevanje smernic, saj zmanjšajo različnost odzivov. Predviden učinek je s tem tudi bolj zanesljiv.¹⁰

V učinkovitosti zdravljenja shizofrenije in bipolarnе manije z antipsihotiki prve in druge generacije ni bistvenih razlik, če odmerki zdravil prve generacije niso previsoki oziroma niso povezani z uporabo antiholinergikov.^{11,12} Antipsihotiki prve in druge generacije so načeloma enako učinkoviti. Razlike so v neželenih učinkih. Antipsihotiki druge generacije so bolj prenosljivi glede ekstrapiramidnih simptomov vendar lahko povzročajo presnovne sindrome.¹³⁻¹⁶

Slovenska priporočila so vezna na učbenike in priročnike, medtem ko je od zadnje izdaje smernic minilo že več kakor deset let.¹⁷

Farmakodinamski in farmakokinetični poudarki

Antipsihotiki se med seboj bistveno razlikujejo glede na to, kako močno se vežejo na posamezne predvsem dopaminske, serotoninske, alfa-adrenergične, histaminske in muskarinske receptorje. Razlike so tudi v njihovi absorpciji, razporeditvi po telesu in izločanju. S poznavanjem osnovnih značilnosti je lažje predvidevati terapevtske in neželene učinke ter učinke ob ukinjanju ali menjavi zdravil.^{18,19} Posebej to velja v primerih, ko na novo uvedeni antipsihotik ne zavira delovanje specifičnega receptorja v enaki meri, kot ga je predhodni.¹⁰

Bistvena lastnost vseh antipsihotikov je njihova sposobnost blokade D₂-dopaminskih receptorjev. Terapevtski cilj je odprava simptomov preko zmanjšanja pretirane dopaminergične aktivnosti v tistih možganskih (mezolimbicna in mezokortikalna)

poteh, ki vsaj delno posredujejo simptome psihoze, manije, tike in napadalnost. Zaželeno je, da pa so poti, ki uravnavajo telesno gibanje, sproščanje prolaktina in predvsem kognitivne funkcije ter motiviranost, funkcionalno neprizadete.¹⁰

Terapevtske in neželene učinke antipsihotikov določajo odmerki, stopnja zasedenosti receptorjev in intrinzična aktivnost, s katero se vežejo na receptor. Za poln antagonistični in s tem terapevtski učinek je potrebna vsaj 60- do 75-odstotna zasedenost receptorjev (razen za delni agonist aripiprazol, ki je 80- do 85-odstotna).²⁰

Ker se afinitete antipsihotikov za blokado D₂ receptorjev razlikujejo, se njihova učinkovitost doseže pri zelo različnih odmerkih. Zadostna blokada dopaminskih receptorjev se doseže pred, okrog ali šele po tem, ko je koncentracija antipsihotika dovolj visoka, da blokira tudi druge receptorje. Zato se neželeni učinki terapije lahko pojavijo pred ali sočasno s terapevtskim učinkom antipsihotika.²¹ Haloperidol se močno veže in blokira dopaminske receptorje in se šibko veže na ostale, zato večinoma povzroča le neželene učinke, povezane z blokado dopaminskih receptorjev. Antipsihotiki druge generacije imajo močnejšo afiniteto do serotoninskih kakor do dopaminskih receptorjev, kar verjetno uravnava blokado receptorjev D₂ in s tem zniža izrazitost neželenih učinkov vsaj pri nizkih in srednjih antidopaminskih odmerkih. Nasprotno pa imajo klorpromazin, klozapin, kvetiapin in olanzapin višjo afiniteto do histaminskih in holinergičnih kot do dopaminskih receptorjev ter povzročajo večjo sediranost in manj ekstrapiramidnih učinkov.²¹

Kvetiapin in klozapin imata nižjo afiniteto do receptorjev D₂ kakor endogeni dopamin. Povzročata minimalne ekstrapiramidne simptome in celo znižata raven prolaktina.^{10,22} Aripiprazol se selektivno močno veže na D₂, a ne na ostale receptorje. Ne povzroča hudih ekstrapiramidnih simptomov.¹⁰

Za preprečevanje morebitnih navzkrižnih reakcij med antipsihotičnimi zdravili je nujno poznavanje absorpcije, razporeditve po telesu in izločanja antipsihotika. Posebno

pomembno je poznavanje njihove presnove preko citokromskega sistema P450.¹⁰

Splošno gledano je potreben, da antipsihotik doseže svojo stabilno koncentracijo in stanje ravnovesja, približno petkrat daljši čas njegovega razpolovnega časa. Približno toliko časa je tudi potrebno, da se izloči iz plazme. Toda delovanje nekaterih antipsihotikov v možganih je zaradi njihovih lipofilnih lastnosti lahko daljše. Titriranje ziprasidona in kvetiapina (navaden) je lahko krajše (24 ur), nasprotno pa je odmerek za antipsihotike z daljšim razpolovnim časom mogoče zvišati vsakih 2–7 dni (asenapin, klozapin, risperidon, paliperidon, klorpromazin, haloperidol in flufenazin), medtem ko vsakih 10–14 dni za ostale (aripiprazol, sertindol). Šele po tem času se vzpostavi stabilno stanje v plazmi.¹⁰

Menjavanje antipsihotičnih zdravil lahko povzroči ponovno nestabilnost zdravstvenega stanja. Če se vezavni afiniteti ali razpolovni čas ukinjanega in vpeljevanega antipsihotika znatno razlikujeta, se zelo verjetno pojavijo povratni učinki.¹⁰

Farmakodinamski povratni učinek obsega sprostitvev pred tem blokiranih receptorjev. Glede na vrsto receptorskega sistema, hitrost menjave in odtegnitvenih simptomov oziroma simptomov povratnega učinka se lahko razvijejo simptomi, ki so nasprotni tistim, ki so nastali zaradi zaviranja delovanja receptorjev predhodnega antipsihotika. Simptomi se najpogosteje pojavijo pri menjavi antipsihotika z višjim zaviranjem delovanja, npr. histaminskih (klozapin, olanzapin ali kvetiapin) ali holinergičnih (asenapin, klozapin, olanzapin ali kvetiapin) receptorjev na antipsihotik z znatno nižjim ali malenkostnim zaviranjem delovanja teh receptorjev (aripiprazol, risperidon, paliperidon, ziprasidon, haloperidol). Podobno je pri menjavi antipsihotika z močnim antidopaminskim učinkom (prva generacija antipsihotikov, risperidon, paliperidon) na tistega s šibkejšim (klozapin, kvetiapin).¹⁰ Klinični povratni učinki so navedeni v Tabeli 1.

Farmakokinetični povratni učinek se razvije, ko je odmerek novega antipsihotika glede na predhodni antipsihotiki soraz-

Tabela 1: Učinek receptorske blokade in neželeni učinki kot posledica povratnega/odtegnitvenega učinka pri menjavi zdravil.

Receptor	Učinek blokade	Možen odtegnitveni ali povratni učinek
D ₂	antipsihotični, antimanični, antiagresivni, EPS/akatzija, tardivna diskinezija, zvišan prolaktin	psihoza, manija, agitacija, akatzija, odtegnitvena diskinezija
α ₁ -adrenergični	ortostatska hipotenzija, omotica, sinkopa	tahikardija, hipertenzija
α ₂ -adrenergični	antidepresivni učinek, zvišana živahnost, zvišan krvni pritisk	hipotenzija
H ₁	anksiolitični, sedacija, zaspanost, zvišanje telesne teže, EPS/akatzija	tesnoba, agitacija, nespečnost, nemir, EPS/akatzija
M ₁ (osrednji)	suha usta, antiEPS/akatzija	agitiranost, zmedenost, psihoza, tesnoba, nespečnost, slinjenje, EPS/akatzija
M ₂₋₄ (periferni)	moten vid, zaprtje, zastajanje urina, tahikardija, hipertenzija	diareja, znižanje, nevezje, bruhanje, bradikardija, hipotenzija, sinkopa
5-HT _{1A} (delni agonist)	anksiolitični, antidepresivni učinek, antiEPS/akatzija	tesnoba, EPS/akatzija
5-HT _{2A}	antiEPS/akatzija, antipsihotični?	EPS/akatzija, psihoza?
5-HT _{2C}	zvišan apetit/teža?	zmanjšan tek?

Prirjeno po (8)
EPS = ekstrapiramidni simptomi

merno nižji (koncentracija v plazmi ni zadostna za zaviranje delovanja receptorjev v možganih), ali pa ko bolnik po svoje jemlje zdravila. Najpogostejši vzroki so nezadostna absorpcija (ziprasidon zaužit brez hrane), počasna titracija zaradi neželenih učinkov (klozapin), slabši prehod preko krvno-možganske pregrade in zato potreba po višjih odmerkih (menjava risperidon – paliperidon), bistvena razlika v razpolovnih časih menjavanih antipsihotikov in sorazmerno prehitra ukinitvev predhodnega antipsihotika, še preden je bila dosežena ustrezna plazemska raven novega antipsihotika.¹⁰

Antipsihotiki z dolgim razpolovnim časom (risperidon, olanzapin ali aripiprazol) pri hitri ukinitvi povzročajo manj zapletov. Zato je pri menjavi na antipsihotike s krajšim razpolovnim časom in podobno receptorsko afiniteto pričakovati več zapletov.⁹

Ker se večina antipsihotikov presnavlja preko citokromskega sistema P450, so zato pri menjavi navzkrižne reakcije pogoste. Večina antipsihotikov se presnavlja preko 1A2, 2D6 in 3A4 izoencimov. Posebej pomembna je presnovna pot preko izoencima 2D6. Zlasti zato, ker ga mnoga psihotropna zdravila zavirajo. Edina antipsihotika, ki verjetno nimata pomembne interakcije s citokromom P450, sta paliperidon in amisulprid.⁹ Povzetek ključnih lastnosti antipsihotikov z v klinični praksi pomembnimi poudarki pri menjavi so v Tabeli 2.

Klozapin igra še zmeraj posebno vlogo pri zdravljenju shizofrenije, ker je najučinkovitejši v zdravljenju rezidualnih oblik in v zmanjševanju samomorilnosti bolnikov s shizofrenijo.^{23,24}

Odmerjanje glede na farmakološke značilnosti

Zaradi omejitev med preučevanjem so ob registraciji zdravila na razpolago le osnovni podatki o odmerkih antipsihotikov.²⁵ To pomeni, da je dobro v klinični praksi zdravilo, ki že ima ustrezno dovoljenje za uporabo, predvsem v začetni fazi uporabe občasno uporabiti po neodobreni shemi odmerjanja.²⁶ Pri zdravljenju s katerim koli zdravilom sta le dva mejnika, kdaj je potrebno titriranje prekiniti: čim je dosežen zadovoljiv

klinični učinek ali čim se pojavijo moteči ali neznosni neželeni učinki. V nekaterih primerih so potrebni višji odmerki, kot je priporočeno. To je odvisno od farmakodinamskih in farmakokinetičnih lastnosti zdravil, individualne odzivnosti bolnika in zakonskih omejitev (Zakon o duševnem zdravju). Potrebno je upoštevati, da taki bolniki niso bili vključeni v klinične študije. To so bolniki s hudimi ali z odpornimi simptomi na terapijo, bolniki s sopojavnimi duševnimi ali telesnimi boleznimi, ter tisti, ki potrebujejo sočasno več psihiatričnih zdravil.¹⁰

Klinično vodenje zdravljenja z antipsihotiki je vse bolj zapleteno zaradi širjenja indikacij, nezadostnih učinkov zdravljenja in politerapije s kombinacijami zdravil.²⁷⁻³⁰ Potrebno je vedeti, da veliko smernic za odmerjanje antipsihotikov izhaja iz pomanjkljivih znanstvenih osnov.³¹⁻³³ Temelj predlaganih shem odmerjanja so povprečni odmerki, ki jih priporočajo proizvajalci in so jih odobrila ustrezna uradna telesa.²⁹

Splošnega soglasja glede enakovrednih odmerkov antipsihotikov ni, ker so metode, potrebne za njihovo določanje, različne. Zato so priporočila velikokrat preveč natančna za uporabo v vsakdanji praksi. Se pa antipsihotiki prve generacije pogosto predpisujejo v previsokih odmerkih.³⁴⁻³⁶

Priporočeni odmerki so enaki za bolnišnično in ambulantno zdravljenje. Tudi oblika zdravila ne vpliva na priporočeni odmerki razen, da je kratko delujoče intramuskularne odmerke večinoma potrebno znižati za 20 % gleda na odmerke v peroralni uporabi.³⁷

Kakor koli že, pri enakovrednosti odmerkov posameznih antipsihotikov je potrebno upoštevati, da imajo terapevtski odmerki atipičnih antipsihotikov ožje terapevtsko okno kakor tipični. Različni razpolovni časi lahko zaplete menjavo, pri tem sta posebej neugodna haloperidol in flufenazin. Zaplete je mogoče pričakovati pri menjavi iz antipsihotika s širokim spektrom receptorske zasedenosti (npr. nizkopotentni antipsihotiki prve generacije) na dokaj selektivnega za receptorje D₂ (npr. haloperidol, amisulprid). Premosorazmernosti med naraščanjem odmerka in antipsihotičnim učinkom ni zmeraj mogoče pričakovati.^{9,38}

Osnovna pravila pri menjavi antipsihotikov

Zamenjava antipsihotika je v vsakdanji klinični praksi pogost ukrep. Proces menjava povzroča specifične težave in možne zaplete, ki so lahko klinično pomembni.⁹

Pred menjavo antipsihotika je priporočljivo preveriti in tudi ustrezno omiliti morebitne neželene ali sopojavne učinke. V klinični praksi je pogosto težko ločiti simptom od neželenega ali sopojavnega učinka, ki se lahko oceni kakor poslabšanje in ne zaplet. Najpogostejši so predvsem ekstrapiramidni simptomi, akatizija, huda tardivna diskinezija, vznemirjenost, nespečnost in depresija.³⁸

V roku enega leta je približno 30 % bolnikom s shizofrenijo potrebno zamenjati antipsihotik.³⁹ Pri menjavi so tveganja večja pri tistih, ki prejemajo antipsihotike prve kakor druge generacije.^{40,41} Število menjav zdravil se s časom obolevnosti s shizofrenijo le še povečuje.⁴⁰ Tako je incidenca menjav antipsihotika po 6 mesecih zdravljenja 21 %, po 1 letu 33 % in po 2 letih 45 % primerov.

Povrhu tega je bila pri 40 % tistih, ki so jim morali zamenjati antipsihotik, zamenjava že v naslednjih dveh letih.⁴⁰ Učinkovitost zdravljenja ostaja omejena, izboljšanja zaradi menjav antipsihotikov so minimalna, tako da se bolniki pogosto vrnejo na prvotno predpisan antipsihotik.⁴¹

Pred menjavo antipsihotika naj bodo terapevtski cilji jasno postavljeni in tudi merljivi. Seveda je pred tem priporočljivo izkoristiti vse terapevtske možnosti dotdanjega antipsihotika, predvsem način jemanja in odmerka.⁴² Menjavi se je bolje izogniti v času bolnikovih življenjsko pomembnih dogodkov ali odločitev. Všteti so tudi člani zdravstvene ekipe oziroma menjava njenega osebja. Priporočljivo je, da je bolnik pred morebitno menjavo antipsihotika klinično stabilen najmanj 3–6 mesecev, če prejema depojski pripravek pa najmanj leto dni. Postopno nižanje je priporočljivo tako za antipsihotik kakor za antiholinergično zdravljenje. Bolnik in svojci naj se strinjajo z menjavo.^{25,26,43,44} Menjati zdravilo je priporočljivo, ko se pojavi nezadostna učinkovitost (na zdravljenje odporni simptomi, po-

Tabela 2: Farmakodinamski vidik menjave antipsihotikov.

Afiniteta	Prekinitev		Prekrivanje	
	učinek	priporočilo	učinek (prekrivanje)	priporočilo
D ₂ – dopaminergični RIS ≥ ZIP > OLA >> KLO = KVE	Iz antagonist na KLO, KVE, ARI: povratna diskinezija ali EPS, dopaminergična preobčutljivost in povratna psihoza.	Ukiniti prejšnjega postopno ali s prekrivanjem, deljeni odmerki.	2 antagonist: EPS, hiperprolaktinemija, negativni simptomi	Nadzor, antiparkinsonska terapija
ARI	Iz KLO, KVE ZIP pozor			Počasneje drugi antipsihotik
M ₁ muskarinski KLO = OLA >> KVE > RIS = ZIP = ARI	Iz močnega na šibki antagonist: antiholinergični odtegnitveni sindrom	Postopno ukinjanje, antiholinergik.		Nadzor, navzkrižna menjava
H ₁ histaminski KLO ≥ OLA ≥ KVE >> ZIP ≥ RIS = ARI	Iz močnega na šibki antagonist: povratna nespečnost	Postopno ukinjanje, benzodiazepin.	OLA, KLO: antiholinergični učinki	Nadzor, navzkrižna menjava
α ₁ adrenergični RIS ≥ KVE = KLO ≥ ZIP > OLA >> ARI			Ortostatska hipotenzija, sedacija	Pozor starostniki, počasneje drugi antipsihotik, navzkrižna menjava

ARI = aripiprazol, KLO = klozapin, KVE = kvetiapin, OLA = olanzapin, RIS = risperidon, ZIP = ziprasidon, EPS = ekstrapiramidni simptomi
Prirejeno po (9)

novitev kljub dobremu sodelovanju ali želja po izboljšanju delovanja), prenosljivost (ekstrapiramidni simptomi, tardivna diskinezija, kognitivne težave, sediranost, presnovne motnje, podaljšan QT-interval, motnje spolnosti ...), terapevtsko nesodelovanje ali želja bolnika.^{25,44}

Načini menjave antipsihotikov

Tehnike menjave so različne: od takojšnje zamenjave do zamenjave z zakasnitvijo in sprotnim prilagajanjem odmerkov. V literaturi so najpogosteje priporočene štiri oblike menjave.

Menjava z zamikom: prekinitvi dotedanjega antipsihotika sledi faza brez zdravil pred uvedbo novega antipsihotika. Možnost napak je sicer minimalna, vendar je metoda dolgotrajna, želeni učinek odložen, zato se zdravljenje zavleče. Možna je hitra ponovitev psihoze, ki je podobna kot pri neučinkovitosti antipsihotika.

Takojšnja menjava: takojšnja prekinitve dotedanjega antipsihotika in takojšnja uvedba novega v običajnem odmerku. Metoda je enostavna in nudi malo možnosti za napako. Primerna je za bolnišnično obravnavo. Verjetnost, da se ponovijo psihotični in/ali odtegnitveni simptomi zaradi ukinjenega antipsihotika, je večja.

Navzkrižno postopno zmanjševanje: uvesti in postopoma višati odmerek novega in sočasno postopoma nižati odmerek prejšnjega antipsihotika. Metoda je primerna v primerih velike verjetnosti, da se ponovi psihoza, ni pa priporočljiva pri nujnih menjavah, ker bi se zdravstveno stanje samo še poslabšalo. Večja je tudi nevarnost napak v kombiniranju in pojava navzkrižnih neželenih učinkov.

Prekrivanje in ukinjanje: sočasno ohranjati dotedanji antipsihotik in postopoma višati odmerek novega do učinkovitega odmerka novega ter nato postopoma nižati odmerek prvotnega antipsihotika. Metoda je najbolj varna, ko obstaja nevarnost hitrega poslabšanja. Lahko se razvijejo navzkrižni neželeni učinki, vendar je tudi večja verjetnost medsebojnega vplivanja. Možnost, da se razvije politerapija, je prav tako večja, če se menjava nikoli ne konča.^{42,45}

Verjetno se je pri vsaki spremembi najprimerneje odločiti glede na bolnika, ob upoštevanju farmakoloških lastnosti antipsihotika, vzrokov za menjavo (neželeni učinki, npr. agranulocitoza) in terapevtski smisel.^{42,45} Splošne prednosti in pomanjkljivosti so navedene v Tabeli 3.

Pomembno je vedeti, da vsako poslabšanje v času menjave antipsihotika še ni poslabšanje duševne motnje. Lahko gre za navzkrižno reakcijo ali odtegnitveni simptom. Postopnost pri menjavi je pomembna zato, da se zagotovi zadostna zasedenost dopaminskih receptorjev. Če se psihotični simptomi med menjavo poslabšajo, je potrebno zvišati odmerek ukinjanega ali pa odmerek uvajane antipsihotika. Druga možnost je začasno dodajanje benzodiazepinov, uspalval ali zdravil z antihistaminskim učinkom. Te je priporočljivo predpisovati samo začasno, namreč le za čas menjave.¹⁰

Menjava antipsihotika v različnih kliničnih situacijah

Najpomembnejše informacije o menjavi zdravil zaradi neučinkovitosti prejšnjega antipsihotika sta dali dve raziskavi: CUTLASS (*angl.* Cost Utility of the Latest Antipsychotic drugs in Schizophrenia study) in CATIE (*angl.* Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness).

Bistvenih razlik v kakovosti življenja in prenosljivosti med antipsihotiki prve in druge generacije ni bilo.^{47,48} Obe študiji sta pokazali, da kadar prva dva uporabljena antipsihotika nista imela zadostnega terapevtskega učinka (enako je bilo pri rezistentnih oblikah shizofrenije), tudi tretji ni bil bolj učinkovit. Učinek je bil nasprotno, še slabši. Kliničnih študij z naključnim izborom, ki bi obravnavale specifične simptome, kot so pozitivni ali negativni simptomi, ni. Na depresivne simptome shizofrenih oseb imajo amisulprid, aripiprazol, klopazapin, kvetiapin in olanzapin bistveno boljši učinek kakor klasični antipsihotiki.⁴⁹ V zdravljenju depresivne epizode bipolarni motnje sta kvetiapin ter kombinacija fluoksetin-olanzapin najučinkovitejša med zdravili, ki ne sprožajo maničnih epizod.⁵⁰

Sprva so bili atipični antipsihotiki predstavljeni kot sicer obetavno medikamentno zdravljenje za negativne simptome shizofrenije, vendar je njihov učinek na te simptome skromen.⁵¹

Pri menjavi zaradi ekstrapiramidnih simptomov in tardivne diskinezije je bilo ugotovljeno, da prehod na kvetiapin bistveno izboljša ekstrapiramidne simptome, ne pa tardivnih diskinezij⁵², prehod na olanzapin ali risperidon pa izboljša parkinsonizem in tardivno diskinezijo (ne v vseh študijah), medtem ko ni vpliva na akatizijo.⁵³ Čeprav je študij malo, je klopazapin (ob upoštevanju njegovih omejitev) pri tardivnih diskinezijah še zmeraj najboljša izbira, ker jih najbolj omili.⁵⁴ (Tabela 4)

Najpogostejši razlog za menjavo zdravil je prekomerna telesna teža, predvsem pri terapiji s klopazapinom in olanzapinom, ter v manjši meri s kvetiapinom in risperidonom. Teža narašča sorazmerno hitro v začetni fazi zdravljenja. Še najmanj se zviša po terapiji s flufenazinom, ziprazidonom, amisulpridom in aripiprazolom.⁵⁴ Zaradi tega je antipsihotik priporočljivo zamenjati dovolj zgodaj in sočasno pričeti z aktivnostmi za kontrolo telesne teže (telesna vadba, dieta).⁵⁵

Menjave zaradi presnovnih motenj pri bolnikih, ki so prejeli olanzapin: Ugotavljali so zvišane vrednosti holesterola in trigliceridov, medtem ko so pri tistih z ziprasi-

donom in manj z risperidonom ugotavljali znižanje vrednosti, ki bolj vpliva na zvišanje kakor aripiprazol.^{9,48,56} Najmanjše tveganje za sladkorno bolezen imata aripiprazol in ziprasidon, čeprav je potrebna previdnost zaradi nasprotujočih si podatkov iz študije CATIE.^{50,57} Nasprotno imajo antipsihotiki prve generacije, predvsem haloperidol, najnižjo verjetnost za pojav sladkorne bolezni.⁵⁸ Kljub pomanjkanju zanesljivih podatkov so ob pojavu presnovnih bolezni najbolj primerni amisulprid, aripiprazol, ziprasidon in haloperidol.^{47,48}

V študijah z naključnim izborom so se vrednosti zvišanega prolaktina oseb s shizofrenijo pri menjavi antipsihotikov prve generacije ali risperidona na olanzapin v 90 % znižale na referenčne vrednosti šele po 4 tednih.⁵⁹ Olanzapin zvišuje raven prolaktina nekoliko bolj kakor aripiprazol, klopazapin in kvetiapin, ter je zato zdravilo druge izbire. Predvsem je za kvetiapin najmanj podatkov, da bi povzročal hiperprolaktinemijo.^{60,61}

Menjava zaradi odtegnitvenih simptomov je najpogostejša pri zdravljenju s klopazapinom. Tu lahko nenadna prekinitev jemanja zdravil povzroči akutno poslabšanje psihoze in neželene učinke v obliki odtegnitvenih simptomov. Manj je podatkov za druga podobna zdravila.⁶²

Čeprav imajo metaštudije številne pomanjkljivosti in jih je potrebno ocenjevati

Tabela 3: Prednosti in pomanjkljivosti različnih vrst taktike menjave antipsihotikov.

	Vrsta menjave	Prednosti	Pomanjkljivosti	
Nujnost menjave	Takojšnja	hitro enostavno malo zmot	več izbruhov simptomov več odtegnitvenih reakcij ni za klopazapin zahteva večji nadzor	Tveganje menjave
	Postopoma/navzkrižno	lahko olajša EPS manj odtegnitvenih simptomov manj relapsov manj nespečnosti, agitiranosti manj neželenih učinkov lažje za zdravnika	nevarnost podterapevtskih odmerkov	
	Prekrivanje in ukinjanje	manj relapsov manj odtegnitvenih simptomov manj nespečnosti, agitiranosti lažje za zdravnika za stabilne bolnike	nevarnost polifarmacije nevarnost neželenih učinkov nevarnost navzkrižnih reakcij	

EPS = ekstrapiramidni simptomi
Prirejeno po (25,54,59)

z zadržkom, so najboljša izbira za menjavo zaradi motenj v spolnosti aripiprazol, kvetiapin, olanzapin in ziprasidon.⁶³

Glede sediranosti so priporočljivi antipsihotiki z nizko stopnjo sediranosti, kot so amisluclid, aripiprazol, risperidon in ziprasidon.^{47,48}

Če se pojavi podaljšan QT-interval, je smiselna uvedba aripiprazola.⁶⁴

Pri menjavi antipsihotika zaradi nesodelovanja osebe s shizofrenijo pri zdravljenju se lahko zviša potreba po prehodu na dolgo delujoče oblike antipsihotikov (depojska terapija).⁹ Prednost je v zagotovljenem nadzoru sodelovanja, znižanju števila ponovitev in blažjih simptomih ob ponovnem pojavu.^{9,65} Povprečen dnevni odmerek je lahko nižji od potrebnega peroralnega.^{9,65} Običajno prehod iz peroralne oblike na depo obliko istega antipsihotika ne povzroča težav. Enako velja za skrajševanje posledic med posameznim jemanjem depo pripravkov oziroma pri menjavi depo oblik antipsihotikov prve generacije. Menjava kombinacije depo in per os antipsihotikov na samo eno obliko lahko sproži ponovitev psihotičnih simptomov, običajno 3–4 mesece po ukinitvi peroralne oblike, kar je verjetno posledica prenizkega skupnega odmerka antipsihotika. Zato je priporočljivo najprej zvišati odmerek depojskega pripravka.⁶⁶ V depo obliki so od antipsihotikov prve generacije na razpolago haloperidol, flufenazin, flupentiksol in zuklopentiksol, od antipsihotikov druge generacije pa olanzapin, paliperidon in risperidon.

Menjava antipsihotika pri bipolarni motnji

Uporaba antipsihotikov pri bipolarni motnji se je razširila od zdravljenja akutne faze manije še na zdravljenje manije in v terapijo preprečevanja ponovitev maničnih in depresivnih epizod.^{67,68} Študij o menjavi antipsihotikov pri bipolarni motnji je izjemno malo.^{69,70} Pri menjavi je potrebno upoštevati posebnosti, ki so vezane na terapijo bipolarni motnje. Večina teh pacientov prejema zraven stabilizatorja razpoloženja ali celo zraven antidepressiva tudi antipsihotik. Upoštevati je potrebno možne farmakodinam-

ske in farmakokinetične medsebojne vplive. Osebe z bipolarno motnjo so bolj občutljive na ekstrapiramidne neželene učinke kakor tiste s shizofrenijo. V terapiji bipolarni motnje imajo antipsihotiki različne učinke in prenosljivost glede na fazo motnje – antimančni, antidepressivni ali profilaktični učinek.⁹

Aripiprazol in ziprasidon imata pri terapiji za preprečevanje ponovitev glede vpliva na presnovo verjetno najboljši profil.^{71,72} Hiter odziv z znižanimi označevalci presnovnih dejavnikov je bil pri menjavi klasičnih antipsihotikov z aripiprazolom.⁷³ Bolnikom s srčno-žilnimi boleznimi ni priporočljivo predpisati antipsihotika z neželenimi učinki na presnovo.⁷⁴ Antipsihotik v kombinaciji s stabilizatorjem razpoloženja pomembno zviša tveganje za podaljšanje QT-intervalov bolnikov s sopojavnimi telesnimi boleznimi. Zato se je priporočljivo izogniti sočasni uporabi več stabilizatorjev oziroma antipsihotikov.⁷⁴ Antipsihotik je potrebno titrirati, dokler ni dosežen želen učinek ali se niso pojavili neželeni učinki ali do najvišjega dovoljenega odmerka.⁷⁵ Menjava med antipsihotiki ali menjava antipsihotika za stabilizator razpoloženja je lahko koristen v nekaterih primerih. Posebno menjava kvetiapina na litij ali dolgodelujoči risperidon ali nato na olanzapin ima zanemarljivo spremembo v učinkovitosti. Najprimernejša oblika menjave pri bolnikih v remisiji je menjava z navzkrižnim postopnim zmanjševanjem. Takojšnja menjava je priporočljiva le v akutni fazi ali zaradi varnostnih razlogov.⁷⁴

Za zdravljenje zmerne do hude manične epizode so na razpolago aripiprazol, kvetiapin, olanzapin, risperidon in ziprasidon, za zdravljenje depresivne faze kvetiapin, za preprečevanje vnovičnih maničnih epizod pri bolnikih aripiprazol in za preprečevanje ponovitev pri bolnikih z bipolarno motnjo kvetiapin ter olanzapin.⁹

Po menjavi antipsihotika

Poln terapevtski učinek vsakega antipsihotika se pojavi najbolj zgodaj v treh mesecih. Toliko časa je potrebno za dokončno oceno uspešnosti menjave. Nekatere pričakovane pridobitve, predvsem prenehanje

neželenih učinkov, lahko nastopijo z zaka-snitvijo (npr. znižanje telesne teže) šestih tednov, ker se koncentracija antipsihotika na receptorski ravni zniža kasneje kakor v plazmi. Toda tudi če je prišlo do omilitve neželenih učinkov z zniževanjem odmerka antipsihotika, je potrebno preveriti njegovo ustreznost. Kljub izboljšanju ekstrapiramidnih simptomov po menjavi antipsihotika je priporočljivo nadaljevati z antiholinergičnim zdravljenjem še vsaj do drugega meseca po ukinitvi prvotnega. Na padec prolaktina je potrebno počakati najmanj tri mesece in ženskam svetovati ustrezno zaščito pred zanositvijo. Zmeraj pa je boljša previdnost kot pretiravanje.⁴¹

V primeru nezadostnega učinka antipsihotika po menjavi, je priporočljivo odmerek zvišati na najvišjo možno raven in počakati skupno najmanj 12 tednov. To je 6 tednov dlje kot običajno. Sočasno je za preprečitev poslabšanja priporočljiva temeljitejša psihosocialna podpora.⁴¹

Zaključek oziroma opomnik za menjavo antipsihotikov

Naslednji predlogi in opomnik so priporočljivi in lahko služijo kot vodilo, niso pa »priporočila«, saj temeljijo na raziskavah in izkušnjah širokega kroga strokovnjakov v strokovni literaturi. Menjava antipsihotika v določeni klinični situaciji ni zmeraj najbolj-

ši terapevtski ukrep. Vsa zdravila so zmeraj navedena po abecednem vrstnem redu. Antipsihotik, ki je naveden kot možnost zamenjave v določenem stanju, še ni razlog, da se uporabi. Upoštevati je potrebno farmakodinamske, farmakokinetične značilnosti zdravil in predvsem klinično stanje posameznega bolnika.^{9,44,49,76}

Pred menjavo antipsihotika je potrebno pazljivo oceniti in določiti: nevarnost relapsa, indikacijo za menjavo, možnosti za druge terapevtske možnosti, všteti optimiziranje dotedanega zdravljenja (sodelovanje bolnika, odmerki, okrepitev učinka, oceno koliko časa zdravljenje že traja) in možne dejavnike tveganja.^{9,49,54,76}

Bolnik in svojci naj bodo primerno seznanjeni z možnimi koristmi in tveganji menjave. Kontrolni pregledi naj bodo bolj pogosti.^{9,57,76}

Čeprav ni dokazov, da bi bila katera od oblik menjave boljše od ostalih, naj bo prilagojena kliničnemu stanju, zagotavljanju kakovosti življenja, značilnostim novega in predhodnega antipsihotika ter neželenim učinkom prejšnjega antipsihotika. Kljub temu je najbolj priporočljiva menjava v roku 4–8 tednov s postopnim uvajanjem novega antipsihotika do terapevtskega odmerka in nato postopno nižanje predhodnega.^{9,49,76}

S pomožnimi zdravili (antiholinergiki, anksiolitiki ...) je potrebno nadaljevati dokler nov antipsihotik ni popolnoma prevzel svoje vloge.^{9,63,76}

Tabela 4: Priporočeni ukrepi pri zapletih ob menjavi antipsihotičnih zdravil.

Neželeni učinek	Ukrepanje ali začasno dodatno zdravljenje.
akatizija	Znižanje odmerka antipsihotika, upočasniti menjavo. Dodati benzodiazepin, β-blokator, mirtazapin, gabapentin, nizek odmerek nizkopotentnega antipsihotika prve generacije.
manija, psihoza	Znižati odmerek starega, zvišati odmerek novega antipsihotika; dodati benzodiazepin ali valproat.
agitacija	Upočasniti menjavo, zvišati nov antipsihotik; dodati benzodiazepin ali valproat.
tesnoba	Uporabiti nižji začetni odmerek, upočasniti menjavo, omejiti uživanje kofeina; dodati benzodiazepin, antidepresiv, gabapentin.
nespečnost	Upočasniti menjavo, omejiti uživanje kofeina; dodati benzodiazepin, trazodon.
navzeja, bruhanje	Redko ob nizkih začetnih odmerkih, upočasniti menjavo; zagotoviti odmerek dvakrat dnevno dokler so simptomi prisotni, dodati hrano bogato z maščobami (upočasnitev absorpcije); dodati antiemetik.

Prirjeno po (8)

V primeru neučinkovitosti antipsihotika ni dovolj podatkov, na osnovi katerih bi lahko priporočili naslednji antipsihotik. Izjema je klozapin, ki pa naj bo tretja izbira.^{9,54,76}

Sicer omejeni dosegljivi dokazi in klinične izkušnje v določenih stanjih narekujejo naslednjo menjavo specifičnih antipsihotikov: pozitivni simptomi – haloperidol, olanzapin, risperidon; negativni simptomi – atipični antipsihotiki; simptomi depresije – amisulprid, aripiprazol, klozapin, kvetiapin, olanzapin in ziprasidon.^{9,10,76}

V primeru neprenosljivosti je kljub omejeni količini dokazov in na osnovi kliničnih izkušenj lahko v pomoč nekaj predlogov za zamenjavo: ekstrapiramidni neželeni učinki brez tardivne diskinezije – kvetiapin, klozapin; tardivna diskinezija – klozapin, kvetiapin; telesna teža – amisulprid, aripiprazol, ziprasidon; motnje presnove maščob – amisulprid, aripiprazol, ziprasidon; motnje v spolnosti – aripiprazol, olanzapin, kvetiapin, ziprasidon; hiperprolaktinemija – aripiprazol, kvetiapin; hiperglikemija/sladkorna bo-

lezen – amisulprid, aripiprazol, haloperidol, ziprasidon; trajna sedacija – amisulprid, aripiprazol, risperidon, ziprasidon; podaljšanje QT-intervalov – aripiprazol.^{9,10,76}

Pri slabo sodelujočih bolnikih so potrebni psihosocialni ukrepi in uvedba dolgodelujočih antipsihotikov (depo terapija).^{9,54,76}

Priporočila, ki veljajo za odrasle, so načelom uporabna tudi pri otrocih. Odmerki in uporaba naj bodo prilagojeni starostnem obdobju, potrebna je ustrezna informiranost skrbnikov, v tej starostni dobi je še manj ustreznih podatkov o smotrnosti menjave antipsihotikov, otroci so še bolj občutljivi na neželene učinke.^{9,54,76}

Bolniki z bipolarno motnjo so bolj dovzetni za ekstrapiramidne neželene učinke, a tudi za medsebojno delovanje s stabilizatorji razpoloženja in antidepresivi.^{9,49,74}

Razkritje

Članek je skrajšana verzija brošure o menjavi zdravil, ki ga je podpirala firma Janssen Cilag s pridobivanjem literature.

Literatura

- Correll CU, Sheridan EM, DelBello MP. Antipsychotic and mood stabilizer efficacy and tolerability in pediatric and adult patients with bipolar I mania: a comparative analysis of acute, randomized, placebo-controlled trials. *Bipolar Disord* 2010; 12(2): 116–41.
- Leucht S, Barnes TR, Kissling W, Engel RR, Correll C, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2003; 160(7): 1209–22.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353(12): 1209–23. Epub 2005 Sep 19.
- Morrato EH, Druss B, Hartung DM, Valuck RJ, Allen R, Campagna E, Newcomer JW. Metabolic testing rates in 3 state Medicaid programs after FDA warnings and ADA/APA recommendations for second-generation antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67(1): 17–24.
- Remington G, Chue P, Stip E, Kopala L, Girard T, Christensen B. The crossover approach to switching antipsychotics: what is the evidence? *Schizophr Res* 2005; 76(2–3): 267–72.
- Fountoulakis KN, Vieta E. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol* 11(7): 999–1029. Epub 2008 Aug 28.
- Gao K, Sheehan DV, Calabrese JR. Atypical antipsychotics in primary generalized anxiety disorder or comorbid with mood disorders. *Expert Rev Neurother* 2009; 9(8): 1147–58.
- Correll CU. Balancing efficacy and safety in treatment with antipsychotics. *CNS Spectr* 2007; 12(10 Suppl 17): 12–20, 35.
- Bernardo M, Vieta E, Saiz Ruiz J, Rico-Villademoros F, Alamo C, Bobes J. Recommendations for switching antipsychotics. A proposition statement of the Spanish Society of Psychiatry and the Spanish Society of Biological Psychiatry. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc)* 2011; 4: 150–68.
- Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Eur Psychiatry* 2010 Jun; 25 Suppl 2:S12–21.
- Fischer-Barnicol D, Lanquillon S, Haen E, Zofel P, Koch HJ, Dose M, Klein HE; Working Group 'Drugs in Psychiatry'. Typical and atypical antipsychotics—the misleading dichotomy. Results from the Working Group 'Drugs in Psychiatry' (AGATE). *Neuropsychobiology* 2008; 57(1–2): 80–7. Epub 2008 Jun 2.
- Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, Asenjo Lobos C, Schwarzer S, Davis JM. A meta-analysis of head-to-head

- comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2009; 166(2): 152–63. Epub 2008 Nov 17.
13. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry*. 2005; 10: 79–104.
 14. Markowitz JS, Brown CS, Moore TR. Atypical antipsychotics. Part I: Pharmacology, pharmacokinetics, and efficacy. *Ann Pharmacother*. 1999; 33: 73–85.
 15. Brown CS, Markowitz JS, Moore TR, Parker NG. Atypical antipsychotics: Part II: Adverse effects, drug interactions, and costs. *Ann Pharmacother*. 1999; 33: 210–7.
 16. Agid O, Kapur S, Remington G. Emerging drugs for schizophrenia. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2008; 13: 479–95.
 17. Kocmur M, Tavčar R, Žmitek A. Shizofrenija: priporočila in smernice za zdravljenje z zdravili. Republiški strokovni kolegij za psihiatrijo, 2000.
 18. Buckley PF, Correll CU. Strategies for dosing and switching antipsychotics for optimal clinical management. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69 Suppl 1: 4–17.
 19. Weiden PJ. Switching in the era of atypical antipsychotics. An updated review. *Postgrad Med*. 2006; Spec No: 27–44.
 20. Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T, Yocca FD, Molinoff PB. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002 Jul; 302(1): 381–9.
 21. Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry*. 2009; 14(4): 429–47. Epub 2008 Jan 8.
 22. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Shammi CS, Remington G, Seeman P. A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Jun; 57(6): 553–9.
 23. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, Murray RM, Markwick A, Lewis SW. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63(10): 1079–87.
 24. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, Swartz MS, Perkins DO, Keefe RS, Davis CE, Severe J, Hsiao JK; CATIE Investigators. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*. 2006; 163(4): 600–10.
 25. Correll CU. Real-life switching strategies with second-generation antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67(1): 160–1.
 26. Citrome L, Jaffe A, Levine J. Datapoints: The ups and downs of dosing second-generation antipsychotics. *Psychiatr Serv*. 2007; 58(1): 11.
 27. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005; 353(12): 1209–23. Epub 2005 Sep 19.
 28. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, Murray RM, Markwick A, Lewis SW. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Oct; 63(10): 1079–87.
 29. Lewis S, Lieberman J. CATIE and CUtLASS: can we handle the truth? *Br J Psychiatry*. 2008 Mar; 192(3): 161–3.
 30. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009; 373(9657): 31–41. Epub 2008 Dec 6.
 31. Rijcken CA, Monster TB, Brouwers JR, de Jong-van den Berg LT. Chlorpromazine equivalents versus defined daily doses: how to compare antipsychotic drug doses? *J Clin Psychopharmacol*. 2003; 23: 657–9.
 32. Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64: 663–7.
 33. Davis JM, Chen N. Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol*. 2004; 24: 192–208.
 34. Rey MJ, Schulz P, Costa C, Dick P, Tissot R. Guidelines for the dosage of neuroleptics. I: Chlorpromazine equivalents of orally administered neuroleptics. *Int Clin Psychopharmacol*. 1989 Apr; 4(2): 95–104.
 35. Peroutka SJ, Synder SH. Relationship of neuroleptic drug effects at brain dopamine, serotonin, alpha-adrenergic, and histamine receptors to clinical potency. *Am J Psychiatry*. 1980; 137(12): 1518–22.
 36. Schwartz JT, Brotman AW. A clinical guide to antipsychotic drugs. *Drugs*. 1992; 44(6): 981–92.
 37. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry*. 2010; 167(6): 686–93. Epub 2010 Apr 1.
 38. Patel JK, Pinals DA, Brier A. Schizophrenia and other Psychoses. V: Kay G, Tasman A. *Essentials of Psychiatry*. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, 2006: 495–532.
 39. Nyhuis AW, Faries DE, Ascher-Svanum H, Stauffer VL, Kinon BJ. Predictors of switching antipsychotic medications in the treatment of schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2010; 10: 75.
 40. Covell NH, Jackson CT, Evans AC, Essock SM. Antipsychotic prescribing practices in Connecticut's public mental health system: rates of changing medications and prescribing styles. *Schizophr Bull*. 2002; 28(1): 17–29.

41. Leslie DL, Rosenheck RA. From conventional to atypical antipsychotics and back: dynamic processes in the diffusion of new medications. *Am J Psychiatry*. 2002; 159(9): 1534–40.
42. Ganguli R. Rationale and strategies for switching antipsychotics. *Am J Health Syst Pharm*. 2002; 59(22 Suppl 8):S22–6.
43. Weiden PJ, Miller AL. Which side effects really matter? Screening for common and distressing side effects of antipsychotic medications. *J Psychiatr Pract*. 2001; 7(1): 41–7.
44. McEvoy JP, Scheifler PL, Frances A. The Expert Consensus Guidelines Series: treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60 suppl. 11: 1–80.
45. Essock SM, Covell NH, Davis SM, Stroup TS, Rosenheck RA, Lieberman JA. Effectiveness of switching antipsychotic medications. *Am J Psychiatry*. 2006; 163(12): 2090–5.
46. Karow A, Schnedler D, Naber D. What would the patient choose? Subjective comparison of atypical and typical neuroleptics. *Pharmacopsychiatry*. 2006; 39(2): 47–51.
47. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, Murray RM, Markwick A, Lewis SW. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CULASS 1). *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63(10): 1079–87.
48. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis CE, Severe J, Hsiao JK; CATIE Investigators. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry*. 2006 Apr; 163(4): 611–22.
49. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, Davis JM. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012; 379(9831): 2063–71. Epub 2012 May 3.
50. Vieta E, Locklear J, Günther O, Ekman M, Miltenburger C, Chatterton ML, Aström M, Paulsson B. Treatment options for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *J Clin Psychopharmacol*. 2010 Oct; 30(5): 579–90.
51. Buckley PF, Stahl SM. Pharmacological treatment of negative symptoms of schizophrenia: therapeutic opportunity or cul-de-sac? *Acta Psychiatr Scand*. 2007; 115(2): 93–100.
52. Cortese L, Caligiuri MP, Williams R, Schieldrop P, Manchanda R, Malla A, Harricharan R. Reduction in neuroleptic-induced movement disorders after a switch to quetiapine in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2008; 28(1): 69–73.
53. Ritchie CW, Chiu E, Harrigan S, Hall K, Hassett A, Macfarlane S, Mastwyk M, O'Connor DW, Opie J, Ames D. The impact upon extra-pyramidal side effects, clinical symptoms and quality of life of a switch from conventional to atypical antipsychotics (risperidone or olanzapine) in elderly patients with schizophrenia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003; 18(5): 432–40.
54. Davis JM, Leucht S. Commentary on strategies for switching antipsychotics. *BMC Med*. 2008; 6: 18.
55. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*. 1999; 156(11): 1686–96.
56. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2003; 160(2): 290–6.
57. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65(2): 267–72.
58. Smith M, Hopkins D, Peveler RC, Holt RI, Woodward M, Ismail K. First- v. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2008; 192(6): 406–11.
59. Kinon BJ, Ahl J, Liu-Seifert H, Maguire GA. Improvement in hyperprolactinemia and reproductive comorbidities in patients with schizophrenia switched from conventional antipsychotics or risperidone to olanzapine. *Psychoneuroendocrinology*. 2006; 31(5): 577–88. Epub 2006 Feb 20.
60. Byerly M, Suppes T, Tran QV, Baker RA. Clinical implications of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar spectrum disorders: recent developments and current perspectives. *J Clin Psychopharmacol*. 2007; 27(6): 639–61.
61. Kravos M, Malešič I. Hiperolaktinemija pri antipsihotični terapiji. *Farmaceutski vestnik*. 2008; 59(1): 27–33.
62. Wyatt RJ. Risks of withdrawing antipsychotic medications. *Arch Gen Psychiatry*. 1995; 52(3): 205–8.
63. Serretti A, Chiesa A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011; 26(3): 130–40.
64. Cassano GB, Fagiolini A, Lattanzi L, Monteleone P, Niolu C, Sacchetti E, Siracusano A, Vita A. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: a consensus report produced by schizophrenia experts in Italy. *Clin Drug Investig*. 2007; 27(1): 1–13.
65. Adams CE, Fenton MK, Quraishi S, David AS. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2001; 179: 290–9.
66. Soni SD, Sampath G, Shah A, Krska J. Rationalizing neuroleptic polypharmacy in chronic schizophrenics: effects of changing to a single depot preparation. *Acta Psychiatr Scand*. 1992; 85(5): 354–9.
67. Nivoli AMA, Colom F, Pacchiarotti I, Murru A, Scott J, Valentí M, Mazzarini L, Del Mar Bonnin C, Sánchez-Moreno J, Serretti A, Vieta E. Treatment strategies according to clinical features in a naturalistic cohort study of bipolar patients: a principal component analysis of lifetime phar-

- macological and biophysic treatment options. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 263–275.
68. Vieta E, Valentí M. Mixed states in DSM-5: implications for clinical care, education, and research. *J Affect Disord* 2013; 148: 28–36.
 69. Gardner DM, Baldessarini RJ, Benzo J, Zarate CAJ, Tohen m. Switching between clozapine and risperidone treatment. *Can J Psychiatry* 1997; 42: 430–431.
 70. Koener B, Hermans E, Emmanuel H, Maloteaux J-M, Jean-Jean A, Constant EL. Paradoxical motor syndrome following a switch from atypical neuroleptics to aripiprazole. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1437–1438.
 71. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 114–126.
 72. Liauw SS, McIntyre RS. Atypical antipsychotic tolerability and switching strategies in bipolar disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 2827–2837.
 73. Chen Y, Bobo WV, Watts K, Jayathilake K, Tang T, Meltzer HY. Comparative effectiveness of switching antipsychotic drug treatment to aripiprazole or ziprasidone for improving metabolic profile and atherogenic dyslipidemia: a 12-month, prospective, open-label study. *J Psychopharmacol* 2012; 26: 1201–1210.
 74. Grande I, Bernardo M, Bobes J, Saiz-Ruiz J, Álamo C, Vieta E. Antipsychotic switching in bipolar disorders: a systematic review. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2014; 17:497–507.
 75. Murru A, Colom F, Nivoli A, Pacchiarotti I, Valenti M, Vieta E. When should mood stabilizers be withdrawn due to lack of efficacy? Some methodological considerations. *Eur Psychiatry* 2011; 26: 183–186.
 76. Leucht S, Heres S, Kissling W, Davis JM. Evidence-based pharmacotherapy of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacology* 2011; 14: 269–284.