

Vloga kliničnega farmacevta pri zdravljenju duševnih motenj v bolnišnici

The role of the clinical pharmacist in hospital departments in the treatment of mental disorders

Maja Tršinar

Povzetek: Naloga kliničnega farmacevta je svetovanje glede pravilne uporabe zdravil in s tem prispevanje k varnemu in učinkovitemu zdravljenju bolnikov. Tudi v Sloveniji je sodelovanje kliničnega farmacevta v zdravstvenih timih na oddelkih bolnišnic vedno bolj zaželeno. Danes se pri zdravljenju duševnih motenj zaradi pojava številnih novih zdravil vedno pogosteje srečujemo s problemom polifarmacije. Klinični farmacevt lahko s svojim znanjem o zdravilih svetuje o optimalni farmakoterapiji za posameznega bolnika, pri tem pa mora upoštevati tako lastnosti zdravil (farmakokinetičnih in farmakodinamičnih) kot tudi fiziološke lastnosti bolnika, potek duševne bolezni, sočasnih obolenj itd. Zaradi staranja prebivalstva narašča tudi število duševnih bolnikov s sočasnimi obolenji (sladkorna bolezen, srčno-žilne bolezni itd.), tako da varna in hkrati učinkovita izbira psihofarmaka za posameznega bolnika postaja vedno bolj zahtevna. V tem članku bomo razvrstili psihofarmake glede na korist/tveganje ob upoštevanju pogostih sočasnih obolenj, ki jih srečujemo pri bolnikih z duševnimi motnjami.

Glavne besede: klinični farmacevt, varna in učinkovita farmakoterapija, sočasna obolenja duševnih bolnikov, psihofarmaki

Abstract: The task of the clinical pharmacist is to advise on the correct use of drugs and thereby contribute to a safe and effective treatment of patients. Even in Slovenia, the participation of clinical pharmacist in health care teams in hospital departments is becoming increasingly more desirable. Today in the treatment of mental disorders we are increasingly faced with the problem of polypharmacy due to the emergence of many new drugs. Clinical pharmacist with his knowledge on drugs can provide advice on the optimal pharmacotherapy for an individual patient, taking into account both the properties of drugs (pharmacokinetic and pharmacodynamic) and physiological characteristics of the patient, the course of psychiatric diseases, concurrent diseases, etc. Furthermore, because of an overall aging population, there is also an increase in the number of psychiatric patients with concurrent diseases (diabetes, cardiovascular diseases, etc.), so that safe and efficient choice of psychotropic drug for an individual patient is becoming increasingly more difficult. In this article we will classify psychotropic drugs according to benefit / risk ratio taking into account the frequent concurrent disorders of patients with mental disorders.

Key words: clinical pharmacist, safe and effective pharmacotherapy, concurrent disorders of psychiatric patients, psychotropic drugs

1 Uvod

Psihofarmakologija se je v zadnjih desetletjih izjemno razvila in s pojavom številnih novih zdravil je zdravljenje tako akutnih kot kroničnih duševnih boleznih postalo učinkovitejše kot pred desetletji. Vendar pa se kljub boljšemu varnostnemu profilu novejših učinkovin ne moremo izogniti težavam povezanih z zdravili oziroma njihovimi neželenimi učinki, še posebno zaradi vedno večjega problema polifarmacije. Zato se je povečala vloga kliničnega farmacevta v zdravstvenem timu tudi na oddelkih psihiatričnih bolnišnic. V tujini, bolj natančno v Združenih državah Amerike, so že leta 1992 prepoznali pomembnost farmacevtske skrbi v psihiatriji in tudi uradno priznali področje psihiatrične farmacije kot posebno vejo farmacije. Izvedenih je bilo tudi kar nekaj študij, ki so obravnavale vpliv farmacevtske skrbi tako na področju splošne kot tudi psihiatrične farmacije, ki so pokazale

pozitivne učinke farmacevtske skrbi na stroškovno koristnost zdravljenja, zmanjšanje pretirane uporabe zdravil, pojavnost neželenih učinkov zdravil in na klinične izide (1, 2). Tudi v slovenskih psihiatričnih bolnišnicah je vedno več zanimanja za klinično farmacijo, vključno s Psihiatrično kliniko Ljubljana, kjer kot klinični farmacevt sodelujem v zdravstvenem timu gerontopsihiatrične enote od leta 2007.

Ne glede na specifičnost področja psihiatrije je naloga kliničnega farmacevta predvsem v tem, da s svojim sodelovanjem v zdravstvenem timu pripomore oziroma zagotavlja čim bolj varno in učinkovito zdravljenje z zdravili za posameznega bolnika. Pri tem mora težiti k individualni obravnavi bolnika, tako da za ustrezno svetovanje glede farmakoterapije upošteva bolnikove fiziološke značilnosti, sočasna obolenja, potek bolezni, farmakodinamične in farmakokinetične lastnosti zdravila, morebitne interakcije med zdravili,

smernice in priporočila zdravljenja. Pomembna vprašanja, ki si jih ob tem zastavi, so: katero je najboljšo zdravilo za posamezno bolezen, katero je najboljšo zdravilo za posameznega bolnika, kateri način aplikacije/farmaceutska oblika je najbolj primerna, ali so možne klinično pomembne interakcije med zdravili itd.

Danes pri zdravljenju duševnih motenj dodaten izziv predstavlja tudi staranje prebivalstva, ki se odraža v večjem deležu duševnih bolnikov, ki poleg psihiatrične terapije prejemajo tudi zdravila za zdravljenje sočasnih obolenj (srčno žilna obolenja, sladkorna bolezen tip II itd.). Tako se bomo v nadaljevanju osredotočili na pogosta sočasna obolenja, ki jih srečujemo pri bolnikih z duševnimi motnjami, in psihofarmake razvrstili glede na stopnjo tveganja za poslabšanje ali izboljšanje poteka teh obolenj.

2 Sočasne bolezni in psihofarmaki

2.1 Sladkorna bolezen in psihofarmaki

2.1.1 Antipsihotiki

Bolniki s shizofrenijo ali bipolarno motnjo, ki se zdravijo z antipsihotiki imajo večjo prevalenco dejavnikov tveganja za srčno-žilne in metabolične bolezni v primerjavi s splošno populacijo. Ti dejavniki tveganja so debelost, dislipidemija, sladkorna bolezen tipa II, hipertenzija (metabolični sindrom) in kajenje. Zaradi prezgodnjega srčno-žilnega obolenja imajo v povprečju za 25-30 let krajšo življenjsko dobo (3). Dejavniki tveganja za metabolične spremembe je lahko že sama duševna bolezen (prevalenca sladkorne bolezni tipa II pri bolnikih s shizofrenijo, ki se ne zdravijo, je 2-4x večja kot pri splošni populaciji), dodatno pa k temu pripomorejo tudi antipsihotiki (4). Pri večini primerov metaboličnega sindroma, povzročenega z antipsihotiki, je glavna patofiziološka komponenta povečana telesna masa in centralna maščoba (3). Rezultati meta-analize 150 randomiziranih, dvojno-slepih študij, ki je primerjala učinke klasičnih/tipičnih antipsihotikov z 2. generacijo oziroma atipičnimi antipsihotiki na telesno maso, so pokazali, da atipični antipsihotiki z izjemo aripiprazola in ziprasidona bolj povečajo telesno maso kot haloperidol, vendar pa ne več kot nizko-potentni antipsihotiki 1. generacije npr.: klorpromazin (5).

Preglednica 1: Razvrstitev atipičnih antipsihotikov glede na tveganje za povečanje telesne mase in za razvoj metaboličnega sindroma.

Table 1: Classification of atypical antipsychotics on the risk of weight gain and the development of metabolic syndrome.

Učinkovina	Povečanje telesne mase	Povečanje vrednosti glukoze	Povečanje vrednosti lipidov	Metabolični sindrom
Klozapin	+++	+	+	velika
Olanzapin	+++	+	+	velika
Risperidon	++	D	D	-
Kvetiapin	++	D	D	-
Aripiprazol*	+/-	-	-	nizka
Ziprasidon*	+/-	-	-	nizka

+ = povečan učinek; - = ni učinka; D = neskladni rezultati;

* omejeni dolgoročni podatki

Dejavniki, ki so vključeni v mehanizem povečanja telesne mase in tveganja za metabolični sindrom zaradi antipsihotikov so stimulirajoči učinki antipsihotikov na apetit, genetski faktorji, življenjski slog in oslABLJENA metabolična regulacija. Patofiziologija povečanja telesne mase je povezana z monoaminergično, holinergično in histaminergično nevrottransmisijo. Tako lahko z različno afiniteto določenih antipsihotikov do 5-hidroksitriptofan 2C (5-HT_{2C}) in histaminskih receptorjev razložimo razlike v povečanju telesne mase med posameznimi učinkovinami (6). Preglednica 2 prikazuje razlike v tveganju za metabolične spremembe med atipičnimi antipsihotiki (4,6).

Smernice za spremljanje metaboličnih neželenih učinkov antipsihotikov vključno s sladkorno boleznijo tipa II, ki so jih oblikovali Ameriško združenje za sladkorno bolezen, Ameriško združenje psihiatrov in Ameriško združenje kliničnih endokrinologov leta 2003 predlagajo pred uvedbo zdravljenja z antipsihotikom:

- ocenitev bolnikovega tveganja za metabolične spremembe,
- izbiro ustreznega antipsihotika glede na tveganje ter
- redno spremljanje znakov metaboličnih sprememb: telesne mase in obsega pasu, glukoze na tešče, lipide na tešče, krvnega tlaka.

Antipsihotik se zamenja, ko se pojavijo pomembne spremembe: povečanje telesne mase za 5% ali več, poslabšanje glikemije ali pomembno povišanje vrednosti maščob v krvi (7, 8, 9).

2.1.3 Antidepresivi

Rezultati mnogih raziskav so si podobni: sladkorna bolezen (tako tip I kot tip II) podvoji tveganje za nastanek depresije in obratno, depresija je eden od dejavnikov tveganja za razvoj sladkorne bolezni tipa II. Glede na enako pojavnost depresije pri sladkorni bolezni tipa I in II, ki sta etiološko različni bolezni, gre po vsej verjetnosti za podobne sprožilne in podporne mehanizme depresije pri sladkornih bolnikih (čustvena stiska ob postavitvi diagnoze ali kasneje v poteku sladkorne bolezni zaradi bremena kronične bolezni, spremembi zdravljenja ali ob pojavu kroničnih zapletov). Prav tako pa so z raziskavami ugotovili, da depresija poveča tveganje za razvoj sladkorne bolezni tipa II, vendar pa še ni povsem jasno ali je depresija neodvisni dejavnik tveganja za sladkorno bolezen ali vpliva s preostalimi dejavniki tveganja, kot so debelost, nezadostno gibanje, nezdrava prehrana in kajenje. Predpostavlja se, da je uspešna obravnava depresije lahko povezana z boljšo glikemično kontrolo, s tem pa tudi s preprečitvijo ali vsaj zakasnitvijo pojavljanja zapletov sladkorne bolezni (10). V luči tega je pomembno tudi, da ob izbiri antidepresiva upoštevamo tudi morebiten vpliv antidepresiva na urejenost glikemije.

Pregled zdravljenja depresije pri sladkornih bolnikih nakazuje, da so zdravila izbora selektivni zaviralci prevzema serotonina (SSRI) pred tricikličnimi antidepresivi (TCA) in zaviralci monoaminooksidaze (MAO). SSRI lahko zmanjšajo serumske vrednosti glukoze tudi do 30 % in povzročijo anoreksijo in zmanjšanje telesne mase, še posebej na začetku zdravljenja. Tako lahko kratkoročno sladkornim bolnikom omogočijo boljši nadzor nad lakoto in hranjenjem preko serotonergičnih učinkov v primerjavi s tricikličnimi antidepresivi, ki pogosteje povečajo apetit. Od SSRI-jev je potrebna previdnost pri fluoksetinu, ker lahko povzroči hipoglikemijo in ker se nekatere njegove neželene učinke, npr.: tremor, slabost, potenje in anksioznost, lahko zamenja za znake

hipoglikemije. Fluoksetin naj bi povečal učinek inzulina neodvisno od učinka na zmanjšanje telesne mase. Večina opisanih težav s fluoksetinom se je pojavljala pri sladkorni bolezni tipa II. TCA po drugi strani lahko zmanjšajo nadzor nad sladkorno boleznijo, saj lahko povečajo serumske vrednosti glukoze tudi do 150%, povečajo željo po ogljikovih hidratih in zmanjšajo metabolizem. Vendar pa so načeloma relativno varni, razen pri zelo neurejeni sladkorni bolezni. Zaviralci MAO lahko zmanjšajo serumske vrednosti glukoze do 35 % z neposrednim učinkom na glukoneogenezo. Vendar pa naj moklobemid (reverzibilen, selektiven zaviralec MAO) v odmerkih 600 mg/dan ne bi vplival na učinek glibenklamida na plazemske vrednosti glukoze in inzulina. Sladkorni bolniki brez težav lahko jemljejo venlafaksin, duloksetin, reboksetin in agomelatin (11). Zaviralci ponovnega prevzema noradrenalina in serotonina (SNRI) so podobno kot TCA učinkoviti pri zdravljenju diabetične periferne nevropatije (duloksetin ima v dovoljenju za promet navedeno tudi to indikacijo) (12, 13, 14.) Mirtazapin sicer naj ne bi vplival na homeostazo glukoze, vendar pa poveča apetit, kar je lahko problematično pri obvladovanju sladkorne bolezni (11, 15). Pri uporabi bupropiona pa se zaradi povečanega tveganja za epileptične napade priporoča previdnost. Sladkorna bolezen, zdravljena s hipoglikemiki ali insulinom, je namreč eden od dejavnikov tveganja za epileptične napade (13).

2.1.4 Stabilizatorji razpoloženja (antiepileptiki, litij)

Valproat lahko povzroči napačno pozitivne rezultate urinskega testa pri sladkornih bolnikih in lahko se zmanjša njegova vezava na plazemske proteine, kar povzroči večjo plazemsko koncentracijo nevezane učinkovine in s tem večji učinek oziroma večje tveganje za neželene učinke. Litij pri sladkornih bolnikih načeloma ni problematičen, kljub temu, da veliko bolnikov razvije poliurijo in polidipsijo, sindrom, ki je podoben diabetes insipidusu. Obvladuje se z ustreznim vnosom tekočine in soli. Varno se lahko pri diabetikih uporablja karbamazepin, okskarbazepin, lamotrigin (11, 12).

2.1.5 Zdravila za zdravljenje anksioznosti in nespečnosti

V tej skupini zdravil samo propranolol, ki je sicer zaviralec adrenergičnih receptorjev beta, lahko predstavlja resen problem pri sladkornih bolnikih. Propranolol, ki se v odmerkih 20-60 mg/dan uporablja za zmanjšanje somatskih simptomov anksioznosti (tahikardija, potenje, tremor), lahko povzroči hipoglikemijo, celo pri bolnikih, ki niso sladkorni bolniki. Poleg tega se lahko podaljša hipoglikemični odziv na insulin, lahko poslabša toleranco na glukozo, poveča pogostnost in izrazitost hipoglikemij ter prikrije znake hipoglikemije (11, 12, 13).

2.1.6 Zdravila za zdravljenje demence

Na splošno je uporaba inhibitorjev acetilholinesteraze kot tudi memantina varna za sladkorne bolnike (11.) Previdnost je potrebna pri uvajanju inhibitorjev acetilholinesteraze zaradi neželenih učinkov na prebavni trakt (slabost, bruhanje, izguba apetita), ki lahko potencialno vplivajo na urejenost sladkorne bolezni (12, 13, 15).

2.2 Srčno-žilne bolezni in psihofarmaki

Veljajo splošna načela zdravljenja duševnih motenj pri sočasnem srčno-žilnem obolenju:

- Če je možno, se je potrebno izogibati polifarmaciji, še posebno z zdravili, ki vplivajo na srčno frekvenco in elektrolitsko ravnovesje.
- Previdnost je potrebna pri zdravilih, ki lahko znatno podaljšajo QT interval.
- Zdravljenje začeti z nižjimi odmerki in jih počasi titrirati do zelenega odmerka (11).

2.2.1 Antipsihotiki

Pri obolenjih srca se je bolje izogibati antipsihotikom, ki lahko povzročijo ortostatsko hipotenzijo in posledično tahikardijo. Povečano tveganje za ortostatsko hipotenzijo izkazujejo fenotiazini (levomepromazin, promazin), risperidon in klozapin. Pri kvetiapinu je ortostatska hipotenzija bolj pogosta pri starejših in na začetku uvajanja (11, 12, 13).

Klozapin je lahko povezan tudi z nastankom miokarditisa in kardiomiopatije. Miokarditis se običajno pojavi v prvih dveh mesecih zdravljenja, kardiomiopatija pa kasneje. V 90% primerov sta se pojavila pri odmerkih med 100 in 450 mg. Simptomi so lahko zelo raznoliki in nespecifični in lahko se pojavijo tudi pri mlajših bolnikih. Zdravljenje s klozapinom je potrebno prekiniti pri vsakomur, za katerega se sumi na miokarditis ali kardiomiopatijo in se ga ne sme ponovno uvesti ob potrjeni diagnozi. Ravno tako je pred uvedbo zdravljenja s klozapinom potrebno izključiti resno srčno obolenje (9, 11, 12, 13).

Za večino antipsihotikov pa je znano, da vplivajo na prevodnost srca podobno kot antiaritmiki. Eden od učinkov, ki se lahko izrazi, je podaljšanje QT intervala, kar lahko vodi v torsade de pointes, ki je lahko asimptomatično oziroma lahko v redkih primerih povzroči ventrikularno fibrilacijo in nenadno smrt. Podaljšanje QT intervala na 450 ms je lahko že razlog za skrb, nad 500 ms pa predstavlja nedoločljivo tveganje za torsade de pointes, ki je lahko usodno. Interval QT se preko dneva lahko zelo spreminja, tako da je potrebnih več zaporednih EKG merjenj za pravilno oceno. Dejavniki tveganja za podaljšanje QT intervala so:

- nedavni dvig odmerka ali visok odmerek antipsihotika,
- sočasno jemanje zdravil, ki lahko vplivajo na podaljšanje QT intervala (npr. antiaritmiki, vazodilatatorji, TCA, antipsihotiki, makrolidi, fluorokinoloni, antimalariki, ketokonazol, nekateri antihistaminiki),
- sočasno srčno obolenje (srčno popuščanje, angina pectoris, kardiomiopatija),
- bradikardija ali 2. ali 3. srčni blok,
- podaljšanje QT intervala, ventrikularne aritmije ali torsade de pointes v anamnezi ali v družini,
- hudo jetno ali ledvično popuščanje,
- starejši oziroma podhranjeni bolniki,
- zgodovina zlorabe alkohola in drugih opojnih substanc,
- elektrolitsko neravnovesje, še posebno hipokaliemija in hipomagnezija,
- počasni presnavljalci,
- ženske - pri njih se podaljšanje QT intervala pojavlja pogosteje (11).

Nizko tveganje za podaljšane QT intervala imajo olanzapin, kvetiapin, sulpirid, amisulprid. Za amisulprid navajajo podaljšanje QT intervala pri visokih odmerkih oziroma predoziranju. Zmerno tveganje imajo ziprazidon, klozapin, haloperidol, visoko pa tioridazin, ki ga pri nas ni več na tržišču (11, 12, 13). Za fenotiazine so poročali o nekaterih abnormalnostih EKG: tahikardiji, abnormalnosti T-vala, depresiji ST, podaljšanju QT intervala, desnem kračnem bloku (11).

Atipični antipsihotiki naj bi tudi povečali tveganje za cerebrovaskularne dogodke pri starejših bolnikih z demenco, vendar pa to naj ne bi bilo večje od tipičnih antipsihotikov (haloperidola) ali benzodiazepinov oziroma tveganje naj bi bilo celo večje za tipične antipsihotike (11). Trenutno ima dovoljenje za promet za zdravljenje vedenjskih motenj pri bolnikih z demenco od atipičnih antipsihotikov samo risperidon (13).

2.2.2 Antidepresivi

Za depresijo naj bi po rezultatih nekaterih študij veljalo, da je neodvisni dejavnik tveganja za povečano smrtnost pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo, kakor tudi za razvoj srčne bolezni. Vendar pa obstaja tudi povezava med uporabo antidepresivov in neželenimi srčno-žilnimi dogodki, še posebno pri TCA (11). Najbolj varna uporaba po do sedaj zbranih podatkih za srčne bolnike je uporaba SSRI, ki naj bi celo zmanjšala tveganje za srčno-žilne dogodke (miokardni infarkt) za 65 % v primerjavi z njihovo neuporabo, kar lahko verjetno pripišemo zaviralnemu učinku SSRI na aktivacijo trombocitov preko serotonina (16). Študija, ki je spremljala učinke SSRI pri starejših bolnikih s težjim srčnim obolenjem na kardiološkem oddelku za rehabilitacijo, je pokazala, da imajo paroksetin, sertralin in fluoksetin zelo malo neželenih učinkov na srčno funkcijo in izkazujejo relativno varnost in učinkovitost, vendar pa je potrebna previdnost pri interakcijah z drugimi zdravili (17). SSRI kot tudi SNRI lahko povečajo tveganje za krvavitve in hiponatriemijo (sindrom neprimerne izločanja antidiuretskega hormona), kar lahko predstavlja dodatno tveganje za zaplete pri srčnih bolnikih, ki imajo v terapiji pogosto antikoagulate oz. antitrombotike in diuretike (12, 13). Paroksetin lahko med drugim poveča koncentracijo LDL holesterola za 11 %, kar lahko poveča tveganje za koronarno bolezen pri bolj ogroženih osebah (18). Citalopram in verjetno tudi escitalopram lahko poslabšata že od prej obstoječo bradikardijo in povzročita občasne posturalne hipotenzije. Uporaba mirtazapina, mianserina in agomelatina naj bi bila tudi relativno varna (11).

Previdnost je potrebna pri uporabi SNRI (venlafaksin, duloksetin), ki lahko zaradi svojega delovanja na noradrenergični sistem povzročijo hipertenzijo. Učinek venlafaksina na povečanje krvnega tlaka je odvisen od odmerka in je klinično pomemben pri visokih odmerkih (nad 200-300 mg/dan). Duloksetin naj bi glede na venlafaksin imel manj pojavnosti hipertenzije, vendar pa je kontraindiciran pri nenadzorovani hipertenziji (13). O pojavu hipertenzije poročajo tudi pri uporabi bupropiona in moklobemida (še posebno v kombinaciji s tiraminom) (11, 12, 13).

TCA lahko povzročijo ortostatsko hipotenzijo in tako izzovejo miokardni infarkt, pri visokih odmerkih delujejo antiaritmično podobno kot kinidin in preko antiholinergičnih učinkov lahko povečajo srčno frekvenco. Zato je uporaba TCA pri ishemični bolezni srca, ventrikularnih aritmijah, angini pektoris, po nedavnem miokardnem infarktu in hipertenziji rezervirana le za primere, ko je res nujno potrebna (11). Uporaba amitriptilina je

kontraindicirana pri bolnikih, ki so preboleli miokardni infarkt, imajo motnje prevodnosti ali druge motnje srčnega ritma, ter pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo. Uporaba maprotilina je kontraindicirana po akutnem srčnem infarktu, uporaba doksepina pa pri akutnem miokardnem infarktu, atrioventrikularnem bloku ter pri sočasnem jemanju zdravil, ki podaljšujejo QT interval. Manj antiholinergičnih in kardiovaskularnih učinkov ima tianeptin, ki sicer po strukturi spada med TCA, vendar pa ima čisto drugačen način delovanja (pospešuje prevzem serotonina v presinaptične nevrone) (13).

2.2.3 Zdravila za zdravljenje anksioznosti in nespečnosti

Benzodiazepini so relativno varni, vendar pa kontraindicirani pri akutni pljučni insuficienci. Prav tako je pri akutni pljučni insuficienci kontraindiciran klotiazol (11, 13). V postmarketinškem obdobju so bili opisani primeri kongestivnega srčnega popuščanja pri nekaterih bolnikih, ki so prejimali pregabalin, ki ima med drugim dovoljenje za promet tudi za zdravljenje generalizirane anksiozne motnje (13.) Takšne reakcije so se večinoma pojavile pri starejših bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi, ki so dobivali pregabalin za zdravljenje nevropatske bolečine. Pregabalin je potrebno pri takšnih bolnikih uporabljati previdno. Prenehanje njegove uporabe lahko reakcijo odpravi (11, 13).

2.2.4 Stabilizatorji razpoloženja (antiepileptiki, litij)

Učinki karbamazepina na srčno-žilni sistem so zelo redki, poročali so o spremembah srčnega prevajanja, hipertenziji in atrio-ventrikularnem bloku (19). Vendar pa v določenih primerih lahko povzroči ali poslabša elektrolitske motnje. Pri 4-21% bolnikov lahko povzroči hiponatremijo oz. intoksikacijo z vodo, kar lahko poslabša srčno popuščanje. Pomemben korektivni ukrep je omejitev vnosa vode (12). Okskarbazepin naj bi v več primerih povzročil hiponatremijo kot karbamazepin in v zelo redkih primerih naj bi povzročil tudi poslabšanje srčne prevodnosti (11, 12, 13). Za valproat obstajajo zelo redka poročila o učinkih na srčno-žilni sistem, zato je lahko zdravilo izbire. Prav tako naj bi bil varen za uporabo pri sočasnih srčnih boleznih lamotrigin (11, 12, 13). Litij redko povzroči klinično pomembne težave npr. aritmije, moteno delovanje sinusnega vozla predvsem pri starejših, pogosto pa so vidne EKG spremembe, ki ponavadi niso klinično pomembne (13). Benigni kardiovaskularni neželeni učinki se pojavljajo pri približno 20-30% bolnikov (11). Litij lahko povzroči tudi hiponatremijo in edeme in potrebna je previdnost pri sočasnem jemanju nekaterih antihipertenzivov kot so zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE inhibitorji), zaviralci kalcijevih kanalčkov, diuretiki, saj lahko dvignejo nivo litija v plazmi. Kontraindikacije za uporabo litija so težje bolezni srca in ožilja: oslabele srce, okvare srčnega prevodnega sistema, ki se kažejo kot aritmije srca (13).

2.2.5 Zdravila za zdravljenje demence

Inhibitorji acetilholinesteraze lahko povzročijo bradikardijo, zaradi česar je pri njihovi uporabi potrebna previdnost pri bolnikih po miokardnem infarktu, z novo odkrito fibrilacijo atrijev, srčnim blokom druge ali višje stopnje, nestabilno angino pektoris, srčnim popuščanjem, posebej skupine III-IV po NYHA (New York Heart Association) klasifikaciji. (11, 13). Najbolj ugoden varnostni profil naj bi imel rivastigmin. Novejši pregled študij o varnosti uporabe

rivastigmina pri srčnih bolnikih je pokazal le skromno zmanjšanje srčnega utripa in nobenih primerov bradikardije ali EKG sprememb (20). Za uporabo memantina pri srčnih bolnikih pa zaenkrat še ni zadostnih podatkov, navajali so o pojavu hipertenzije, srčnega popuščanja, perifernih edemov, sinkope in tahikardije (11, 12, 13).

2.3 Epilepsija in psihofarmaki

Bolniki z epilepsijo imajo visoko prevalenco za duševne motnje, med njimi so najbolj pogoste depresija, anksioznost in psihoze (21). Vendar pa je uporaba psihofarmakov za zdravljenje duševnih motenj povezana tudi z določenim tveganjem za nastanek epileptičnih napadov (11, 12). Tveganje za epileptične napade lahko dodatno še povečajo naslednji dejavniki: nevrološke spremembe (poškodba glave, možganov, spremembe hematoencefalne bariere), odvajanje od depresorjev centralnega živčnega sistema (CŽS): alkohola in benzodiazepinov, cerebralna arterioskleroza, starost, zmanjšan očistek zdravil, telesne bolezni npr. maligna hipertenzija, sladkorna bolezen zdravljena z inzulinom ali hipoglikemiki ter polifarmacija. Za zdravljenje duševnih motenj pri bolnikih z epilepsijo se prednostno priporoča:

- antiepileptik s psihotropnimi lastnostmi npr. karbamazepin, lamotrigin, valproat,
- izogibanje zdravilom z visokim tveganjem za konvulzije npr. antipsihotiki, ki imajo večji potencial za znižanje praga za konvulzije zaradi svojih antihistaminičnih, antiserotonergičnih, sedativnih in antiadrenergičnih učinkov,
- počasno uvajanje psihofarmaka z nizkimi odmerki (prokonvulzivni učinek je ponavadi odvisen od odmerka) in spremljanje njegove plazemske koncentracije, kjer je to klinično pomembno,
- spremljanje bolnika s snemanjem elektroencefalografije (EEG).

Odmerjanje naj bo čim bolj poenostavljeno in priporočljivo se je izogibati polifarmaciji (11).

2.3.1 Antipsihotiki

Od antipsihotikov predstavljata največje tveganje za epileptične napade klopazepin in klorpromazin, ki v Sloveniji ni več dostopen (11). Prokonvulzivni učinek klopazepina je odvisen od odmerka. Pri odmerkih manjših od 300 mg je tveganje 1 %, med 300 in 600 mg je 2,7 %, nad 600 mg pa 4,4 % (11, 22). Zmerno tveganje imajo:

- alifatski in piperidinski fenotiazini, npr. promazin in levomepromazin,
- olanzapin (incidenca v predmarkentinških študijah je bila 0,88%),
- kvetiapin (pregled študij nakazuje, da naj bi bil povezan z novo nastalimi epi napadi pri prokonvulzivnih stanjih) ter
- ziprazidon (incidenca v predmarkentinških študijah je bila 0,4%).

Nizko tveganje izkazujejo amisulprid, sulpirid, aripiprazol, haloperidol, flufenazin, risperidon, cuklopentiksol (11, 12).

2.3.2 Antidepresivi

Med neželenimi učinki antidepresivov so nevrološki simptomi kot so tremor, akatizija, mioklonus, diskinezije, delirij in konvulzije zelo pogosti. Čeprav je celokupna incidenca epileptičnih napadov povzročenih z

antidepresivi manj kot 1%, predstavljajo konvulzije enega izmed bolj resnih neželenih učinkov. Poleg tega je potrebno upoštevati dejstvo, da je depresija ena izmed najbolj pogostih duševnih motenj pri bolnikih z epilepsijo (12). Trenutno še ni bila izvedena študija, ki bi primerjala tveganje za epileptične napade med posameznimi antidepresivi, znano pa je, da je povezava med epileptičnimi napadi in antidepresivi odvisna od odmerka (11). Počasno uvajanje antidepresiva dodatno zmanjša tveganje za konvulzije. Ker serotonin nima bistvene vloge pri razvoju epileptičnih napadov, imajo SSRI zelo nizek prokonvulzivni učinek. Prav tako naj bi nizko tveganje predstavljali inhibitorji MAO (moklobemid) in agomelatin. Reboksetin je še posebno dobra izbira tudi zaradi nizkega potenciala za interakcije med zdravili. Zmerno tveganje predstavljajo SNRI (venlafaksinom, duloksetin) ter mianserin in mirtazapin. Vsi triciklični antidepresivi pa izkazujejo določeno tveganje za epileptične napade, izmed katerih naj bi bil najbolj prokonvulziven amitriptilin, najmanj pa doksepin (11, 12). Amitriptilin in maprotilin sta kontraindicirana za bolnike z epilepsijo ali nagnjenostjo za epileptične napade, medtem ko je za doksepin navedeno samo opozorilo. Visoko tveganje izkazuje tudi bupropion in sicer je kontraindiciran pri bolnikih, ki imajo ali so kdaj imeli epileptične napade (13). Antiepileptik lamotrigin se je izkazal za učinkovitega pri interiktalni depresiji in bipolarni depresiji in lahko predstavlja alternativno izbiro (11, 12, 13).

2.3.3 Zdravila za zdravljenje anksioznosti in nespečnosti

Benzodiazepini so odlični anksiolitiki kot tudi antiepileptiki za kratkoročno jemanje, saj toleranca oziroma odvisnost omeji njihovo uporabo na dolgi rok. Alternativa je lahko tudi antiepileptik pregabaln, ki se uporablja tudi za zdravljenje generalizirane anksiozne motnje. Brez težav se lahko pri bolnikih z epilepsijo uporabljajo tudi melatonin, klotetiazol in propranolol (11).

2.3.4 Stabilizatorji razpoloženja (antiepileptiki, litij)

Litij ima znaten prokonvulziven učinek pri predoziranju, ne pa pri standardnih odmerkih (11, 13). Karbamazepin ali valproat sta lahko ustrežnejši alternativni.

2.3.5 Zdravila za zdravljenje demence

Domneva se, da imajo holinomimetiki določen potencial za povzročanje generaliziranih konvulzij, vendar so lahko konvulzivni napadi tudi odraz Alzheimerjeve bolezni. Pri uporabi donepezila je bila pogostnost konvulzij manj kot 10 %, za rivastigmin pa so o pojavu epileptičnih napadov redko poročali. Za galantamin v kliničnih študijah ni bilo povečane incidence konvulzij v primerjavi s placebom. V kliničnih študijah je bila pri uporabi memantina manjša frekvenca pojavljanja konvulzij kot pri placebo, v post-marketingškem obdobju pa so bila posamezna poročila o grand mal epileptičnih napadih (11, 12, 13).

2.4 Uporaba in odmerjanje psihofarmakov pri jetrnem in ledvičnem popuščanju

Jetrna oziroma ledvična okvara zaradi zmanjšane eliminacije zdravilnih učinkovin iz telesa predstavljata povečani tveganji za neželene in toksične učinke zdravil, vključno s psihofarmaki. Pri jetrnem

popuščanju je potrebna previdnost pri učinkovinah, ki se obširno presnavljajo v jetrih, vključno z njihovimi aktivnimi presnovki. Priporoča se prilagajanje odmerkov glede na stopnjo okvare in spremljanje jetrnih testov. Poleg tega se je pri hudi jetrni bolezni potrebno izogibati učinkovinah, ki lahko povzročijo prekomerno sedacijo in zaprtje. Pri ledvičnem popuščanju je potrebna previdnost pri učinkovinah, ki se pretežno izločajo preko ledvic. Njihovo odmerjanje prilagajamo glede na očistek kreatinina. Dodatno se je pri ledvičnem popuščanju bolje izogibati učinkovinah z znatno antiholinergično aktivnostjo (npr.: TCA, klozapinu), ker lahko povzročijo retenco urina in vplivajo na meritve sečnine in elektrolitov. Pri starejših bolnikih je potrebna še dodatna previdnost, saj serumski kreatinin oziroma jetrni testi niso nujno dober pokazatelj ledvičnega oziroma jetrnega popuščanja (11).

2.4.1 Antipsihotiki

Pri jetrnem popuščanju je predvsem potrebna previdnost pri klozapinu, olanzapinu, risperidonu in fenotiazinih. Aktivna bolezen jeter, progresivna bolezen jeter in odpoved jeter je kontraindikacija za klozapin (11, 12, 13). Opisani so bili primeri toksičnega hepatitisa z dramatično povišanimi vrednostmi AST in z zgodnjim razvojem eozinofilije (23). Klozapin se sicer pri bolnikih z razvito stabilno boleznijo jeter lahko uporablja, vendar se morajo redno opravljati testi jetrnih funkcij. V primeru klinično pomembnega zvišanja jetrnih testov in simptomov zlatenice, je potrebno zdravljenje z njim prekiniti (11, 12, 13). Večina fenotiazinov, še posebno klorpromazin, je povezana z nastankom jetrne bolezni (holestatske zlatenice in mešane holestatske in hepatocelularne zlatenice), ki ponavadi nastopi v prvem mesecu zdravljenja in ni nujno odvisna od odmerka ali trajanje zdravljenja (11, 12). Pri olanzapinu so bile opažene tudi od odmerka odvisne, prehodne in asimptomatske povečane vrednosti AST in ALT (incidenca 2-10 %), pri uporabi risperidona pa so poleg povišanih vrednosti jetrnih testov (incidenca 1-4 %) poročali tudi o nastanku zlatenice in hepatotoksičnosti (11, 12, 13, 24, 25). Prilagajanje odmerkov pri jetrnem popuščanju je potrebno pri ziprazidonu, risperidonu, olanzapinu in kvetiapinu (11, 12, 13).

Pri ledvičnem popuščanju je potrebno prilagajanje odmerkov pri amisulpridu in sulpiridu, ki se pretežno izločata preko ledvic. Manjši odmerki se priporočajo za olanzapin (57 % se izloča preko ledvic, 30 % z blatom), kvetiapin pri hudem ledvičnem popuščanju, risperidon in paliperidon. Pri klozapinu se priporoča počasno večanje odmerka in v majhnih korakih, pri hudi ledvični okvari pa je njegova uporaba kontraindicirana. Zaželeno je manjša previdnost pri uporabi haloperidola, cuklopentiksola in flupentiksola, saj je možna določena akumulacija učinkovin in njihovih aktivnih metabolitov (11, 12, 13). Za fenotiazine ni zadostnih informacij, vendar pa se lahko akumulirajo, kar lahko povzroči sedacijo ali posturalno hipotenzijo (11).

2.4.2 Antidepresivi

Večina antidepresivov se v večji meri presnavlja preko jeter. SSRI so načeloma bolj varni od TCA, ki lahko zaradi zmanjšane očistka povzročijo prekomerno sedacijo. Vendar pa je tudi pri SSRI potrebna previdnost in manjši odmerki. Najbolj varna izbira med SSRI je paroksetin v nižjih terapevtskih odmerkih, ki se sicer prav tako v veliki meri metabolizira preko jeter, vendar pa nima aktivnih presnovkov kot preostali SSRI. Od SNRI se za venlafaksin priporočajo za 25-50% manjši odmerki, za duloksetin pa se uporaba pri jetrni okvari odsvetuje.

Poleg povečanja razpolovnega časa duloksetina pri zmernem jetrnem popuščanju za 2,3 krat in površine pod plazemsko krivuljo (AUC) za 3,7-krat, je FDA v letu 2006 opazila, da duloksetin lahko povzroči hepatitis in zlatenico, kar predstavlja povečano tveganje za dodatne zaplete pri bolnikih z že obstoječo jetrno okvaro. Pri TCA se lahko plazemske koncentracije povečajo tudi na račun zmanjšane vezave na plazemske proteine. Občasno se lahko pri njihovi uporabi pojavi holestatska zlatenica. Za amitriptilin so opazili povečane plazemske koncentracije za 2 do 3-krat pri bolnikih s cirozo, zato se pri hudih jetrnih okvarah njegova uporaba odsvetuje. Tianeptin je zdravilo izbora pri bolnikih odvisnih od alkohola, saj so študije pokazale, da so pri bolnikih z odvisnostjo od alkohola spremembe farmakokinetičnih parametrov zanemarljive, tudi ko imajo sočasno jetrno cirozo. Pri jetrnem popuščanju se priporočajo tudi nižji odmerki mirtazapina, reboksetina, moklobemida in bupropiona. Za bupropion obstajajo tudi redka poročila o sprememljenih jetrnih testih, jetrni okvari in hepatotoksičnosti ter o podaljšanju razpolovnega časa aktivnih presnovkov pri cirozi jeter. Pri hudi jetrni okvari se odsvetuje uporaba mianserina (11, 12, 13).

Pri ledvičnem popuščanju je pri uporabi SSRI potrebna manjša previdnost pri citalopramu in escitalopramu (renalni očistek predstavlja približno 20% celokupnega očistka) in pri paroksetinu (pri hujši okvari ledvic se priporočajo odmerki v nižjem terapevtskem območju). Pri hudem ledvičnem popuščanju in pri bolnikih na hemodializi se priporoča zmanjšanje odmerka venlafaksina za 50 %, približno 1-10 % se ga namreč v nespremenjeni obliki izloči preko ledvic in 30 % kot glavni metabolit. Odmerkov duloksetina ni potrebno prilagajati pri blagem do zmernem ledvičnem popuščanju, pri hudem ledvičnem popuščanju (očistek kreatinina Cl_{cr} <30 ml/min) pa je uporaba kontraindicirana (plazemske koncentracije duloksetina so se podvojile). Od TCA se pri hudi ledvični okvari odsvetuje uporaba amitriptilina. Za TCA se načeloma priporočajo nižji začetni odmerki ter počasno uvajanje. Priporoča se tudi zmanjšanje odmerkov tianeptina. Očistek mirtazapina se zmanjša za 33 % pri zmernem ledvičnem popuščanju in 50 % pri hudi ledvični okvari. Za reboksetin se priporočajo nižji odmerki pri hudem ledvičnem popuščanju. Bupropion se v glavnem izloča z urinom v obliki presnovkov (85 %), zato se pri bolnikih z okvaro ledvic bupropion in njegovi aktivni presnovki lahko kopičijo v obsegu, večjem od običajnega (11, 12, 13).

2.4.3 Zdravila za zdravljenje anksioznosti in nespečnosti

Benzodiazepini se obsežno presnavljajo v jetrih in pri jetrnem popuščanju se lahko bistveno podaljša razpolovni čas glavne učinkovine in njenih aktivnih presnovkov, kar lahko povzroči prekomerno sedacijo in celo koma. Metabolizem lorazepamina in oksazepamina se pri jetrni okvari bistveno ne spremeni in pri nizkih odmerkih sta benzodiazepina izbire pri jetrnem popuščanju. Vezava zolpidema na plazemske proteine se zmanjša pri jetrnem popuščanju, razpolovni čas se lahko z 1,5 ure podaljša na 10 ur. Manjši odmerki so potrebni tudi za propranolol in klonidiazol. Propranolol lahko med drugim poveča tudi tveganje za jetrno encefalopatijo. Pri hudi jetrni okvari se priporoča tretjino normalnega odmerka klonidiazola in pozorno spremljanje bolnika zaradi čezmerne sedacije, ki lahko prikrije začetne znake jetrne kome. Na splošno se ne priporoča uporaba melatonina: izkušenj namreč ni, objavljeni podatki pa kažejo na znatno

povišane ravni endogenega melatonina podnevi zaradi zmanjšane očistka pri bolnikih z okvarjenimi jetri (11, 12, 13).

Med benzodiazepini se pri hudem ledvičnem popuščanju priporoča zmanjševanje odmerkov lorazepamov za 50 % in oksazepamov za 75 %, poleg tega pa se tudi priporoča previdnost pri tistih z aktivnimi presnovki, saj se lahko akumulirajo. Manjši odmerki so potrebni tudi za pregabalin, njegov očistek je direktno proporcionalen očistku kreatinina. Odmerkov propranolola ni potrebno prilagajati. Pri uporabi zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta je pri ledvičnem popuščanju potrebna previdnost, saj lahko zmanjšajo pretok krvi preko ledvic in glomerulno filtracijo, kar lahko dodatno poslabša ledvično funkcijo. Za melatonin se priporoča previdnost, saj učinkov ledvične insuficience katere koli stopnje na farmakokinetiko melatonina niso raziskovali (11, 12, 13).

2.4.4 Stabilizatorji razpoloženja (antiepileptiki, litij)

Uporaba karbamazepina je redko povezana z resnim obolenjem jeter, vendar pa so poročali o zlatenici, hepatitisu in spremenjenim jetrnim delovanjem. Med zdravljenjem s karbamazepinom je tako potrebno občasno spremljati vrednosti osnovnih jetrnih testov, zlasti pri starejših bolnikih in pri bolnikih z boleznimi jeter v anamnezi in če se delovanje jeter poslabša ali če se pojavi aktivna bolezen jeter, je potrebno zdravljenje takoj prekiniti. Odmerkov okskarbazepina ni potrebno prilagajati pri blagem do zmernem jetrnem popuščanju, pri hudem pa njegovo uporabo niso preučevali (11, 12, 13). Valproata se ne sme uporabljati pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter ali hudim jetrnim popuščanjem. Okvara jeter namreč zelo zmanjša očistek valproata (v študiji se je očistek valproata pri cirozi jeter zmanjšal za 50 %, pri akutnem hepatitisu pa za 16 %) (13). Pri bolnikih z jetrno okvaro je bila zmanjšana tudi vezava valproata na plazemske proteine, kar je povečalo plazemsko koncentracijo proste učinkovine za 2-3x. V tem primeru je spremljanje plazemske koncentracije valproata lahko zavajajoče, saj celokupna plazemska koncentracija valproata lahko ostane v mejah normale. Poleg tega je valproat lahko tudi hepatotoksičen (incidenca jetrne okvare je 1 na 10 000 primerov, z večjim tveganjem na začetku terapije). Odmerke lamotrigina je potrebno pri zmernem jetrnem popuščanju zmanjšati za 50 %, pri hudem pa za 75 %. Pomembno je prilagajati odmerke lamotrigina, saj njegovi prekoračeni odmerki predstavljajo povečano tveganje za pojav izpuščajev, med drugim za potencialno smrtno nevarne izpuščaje npr. Stevens-Johnsonov sindrom in toksično epidermalno nekrolizo (11, 12, 13).

Manjši začetni odmerki (za polovico) in počasno uvajanje je priporočljivo pri okskarbazepinu. Izločanje valproata v nespremenjeni obliki preko ledvic predstavlja le 1,8 % celotnega očistka, vendar pa so prav tako poročali o porastu nevezanega valproata v plazmi, zato je potrebna manjša previdnost. Priporočajo se nižji odmerki lamotrigina pri hudem ledvičnem popuščanju (razpolovni čas naj bi se podaljšal s 25 na 50 ur) (12, 13, 14), vendar pa drugi vir navaja, da prihaja do akumulacije samo neaktivnega presnovka glukuronida, medtem ko ni sprememb v maksimalni plazemski koncentraciji (C_{max}) in AUC glavne učinkovine (26). Litij je kontraindiciran pri ledvičnih boleznih, ki jih spremlja tudi ledvična nezadostnost (11, 12, 13). Literatura navaja odmerjanje zelo nizkih odmerkov litija (25-75 % normalnega odmerka)

vsak drugi dan ter pogosto spremljanje nivoja litija v krvi, če se njegovi uporabi ne moremo izogniti (27).

2.4.5 Zdravila za zdravljenje demence

Za inhibitorje acetilholinesteraze je glavna pot izločanja presnova v jetrih, zato je potrebna previdnost pri odmerjanju pri jetrnem popuščanju. Pri ledvičnem popuščanju je pri Cl_{cr}<9 ml/min kontraindicirana uporaba galantamina zaradi pomanjkanja podatkov (renalni očistek galantamina predstavlja 20-25 % celokupnega očistka, od tega se 17-18 % izloči nespremenjenega). Memantin se po drugi strani zelo malo presnavlja v jetrih do neaktivnih presnovkov, njegova glavna pot izločanja je preko ledvic, zato se priporoča previdnost in prilagajanje odmerkov pri ledvičnem popuščanju (11, 12, 13).

3 Zaključek

Izbira ustreznega zdravila za posameznega bolnika z več boleznimi tako predstavlja velik izziv za zdravnika in kliničnega farmacevta, ki s svojim znanjem o zdravilih lahko veliko pripomore k optimalni izbiri zdravila. Vedno se odločamo med razmerjem korist/tveganje in težimo k čim bolj varni in učinkoviti uporabi zdravil. Pri zdravljenju duševnih motenj pa lahko kljub optimalno izbranemu zdravilu, ta ne učinkuje tako kot bi si želeli, saj se vsak posameznik lahko drugače odzove na terapijo. Razlog večkrat tiči tudi v posameznikovem genetskem zapisu, ki v določeni meri vpliva na farmakološki odgovor na specifično zdravilo oziroma terapijo. Zato se pri zdravljenju duševnih motenj večkrat poslužujemo zdravila, za katerega je znano, da je v preteklosti bolniku že pomagalo in morebiti ni prva najboljša izbira za zdravljenje glede na njegove fiziološke karakteristike in sočasna obolenja. Prav tako je prepletenost sočasnih telesnih boleznih in duševne motnje zelo pogosto in izboljšanje simptomov duševne bolezni lahko izboljša tudi simptome telesne bolezni in obratno.

4 Literatura

1. Canales PL et al. Outcomes assessment of clinical pharmacy services in a psychiatric inpatient setting. *Am J Health-Syst Pharm* 2001; 58:14
2. Rothschild JM et al. Medication safety in psychiatric hospital. *Gen Hosp Psychiatry* 2007; 29:156-162
3. Newcomer JW. Metabolic syndrome and mental illness. *Am J Manag Care* 2007; 13(7 Suppl):S170-S177.
4. Newcomer JW. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(Suppl 1):20-27.
5. Leucht S, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 373(9657):31-41.
6. Hasnain M et al. Clinical monitoring and management of the metabolic syndrome in patients receiving atypical antipsychotic medications. *Prim Care Diabetes* 2008; Epub:1-.
7. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(2):596-601.
8. Amiel JM et al. Addressing cardiometabolic risk during treatment with antipsychotic medications. *Curr Opin Psychiatry* 2008; 21(6):613-618
9. Kores Plesničar B. Osnove Psihofarmakoterapije. Univerza v Mariboru 2007; 58-59
10. Primožič S in ostali. Depresija in sladkorna bolezen. *Zdrav Vestn* 2008; 389-94
11. Bazire S. Psychotropic drug directory 2009. HealthComm UK; 218-282
12. www.thomsonhc.com, marec 2010
13. www.zdravila.net, Povzetek temeljnih značilnosti zdravila, marec 2010
14. Claes S et al. Pain in depression: implications for diagnosis and treatment. *Psychiatria Belgica* 2006; N106/2

15. Stahl SM. Essential Psychopharmacology, The Prescriber's guide. Cambridge University Press 2005
16. Kimmel et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction. J Am Heart Ass 2001; 104:1894-8
17. Askinazi C. SSRI treatment of depression with comorbid cardiac disease. Am J Psychiatry 1996; 153: 135-6
18. Lara N et al. Increased cholesterol levels during paroxetine administration in healthy men. J Clin Psychiatry 2003; 64:1455
19. Labrecque et al. Carbamazepine induced atrioventricular block. Am J Psychiatry 1992; 149: 572-3
20. Morganroth J et al. Electrocardiographic effects of rivastigmine. J Clin Pharmacol 2002; 42: 558-68
21. Hernandez P. Psychiatric disorders associated with epilepsy. Medscape 2010
22. Pacia, SV et al. Clozapine-related seizures: experience with 5629 patients. Neurology 1994; 44: 2247 -2249.
23. Thatcher GW et al. Clozapine-induced toxic hepatitis. Am J Psychiatry 1995; 152:296-7
24. Oyewole D et al. Jaundice associated with the use of risperidone in a case of senile dementia [letter]. Int J Geriatr Psychiatry 1996;11:179
25. Phillips EJ et al. Rapid onset of risperidone-induced hepatotoxicity. Ann Pharmacother 1998; 32: 843
26. Wootton R et al. Comparison of the pharmacokinetics of lamotrigine in patients with chronic renal failure and healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 1997; 43:23-27.
27. Gash AJ et al. Lithium augmentation in a case of renal impairment: risk vs. benefit. J Affect Disord 1995; 34:51-3.0