

Brigita Novak Šarotar

Spremembe v predpisovanju psihotropnih zdravil

POVZETEK

Predpisovanje zdravil v medicini sledi natančno določenim pravilom in predpisom, vsakemu zdravilu so določene indikacije in odmerki ter posebni pogoji predpisovanja. Tudi zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje duševnih motenj niso nobena izjema.

Vsako uporabo zdravila izven registrirane indikacije označujemo kot neregistrirano ali »off-label« uporabo. V klinični praksi se zdravila dejansko predpisujejo tudi za neregistrirane indikacije, kot je npr. predpisovanje antipsihotikov ob anksiozno depresivnih motnjah, prisotna je uporaba zdravil v odmerkih višjih od registriranih, ali pa gre za simptomatsko uporabo zdravil, npr. za obvladovanje agitacije, zmanjševanje impulzivnosti, obvladovanje spanja. Prisotno je tudi predpisovanje različnih kombinacij nekaterih zdravil.

V prispevku je poudarek na neregistrirani uporabi psihotropnih zdravil, predvsem antipsihotikov, saj je predpisovanje le teh v zadnjem obdobju postalo pomemben del klinične prakse. Predstavljeni so dejavniki, ki vplivajo na tovrstno prakso predpisovanja zdravil ter morebitne posledice, ki lahko nastanejo.

Ključne besede: zdravila, predpisovanje izven registriranih indikacij, antipsihotiki.

Uvod

Zdravilo je snov, ki se v primerni farmacevtski obliki, določenem odmerku in časovnih presledkih uporablja za zdravljenje, preprečevanje in prepoznavanje bolezni. Za zdravilo velja tudi vsaka snov ali kombinacija snovi, ki se lahko uporablja pri ljudeh ali živalih ali se daje ljudem ali živalim z namenom, da bi se ponovno vzpostavile, izboljšale ali spremenile fiziološke funkcije prek farmakološkega, imunološkega ali presnovnega delovanja ali da bi se določila diagnoza. (1) Predpisovanje zdravil v medicini sledi natančno določenim pravilom in predpisom, vsakemu zdravilu so določene indikacije in odmerki ter posebni pogoji predpisovanja. Tudi zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje duševnih motenj, psihotropna zdravila, niso nobena izjema. Predpisovanje zdravil je sestavni del zdravstvene oskrbe bolnikov in zajema odločanje o potrebnosti, ustreznosti in primernosti določene možnosti zdravljenja ter izvedbo postopkov, ki omogočijo njegov učinek - zdravljenja. Pri tem mora zdravnik stalno tehtati razmerje med koristmi in škodljivostmi svojih dejanj. (2) Zadnja desetletja smo priča velikemu razvoju medicine. Številne akutne bolezni uspešno zdravimo, življenjska doba se je podaljšala in število starostnikov s kroničnimi boleznimi narašča. Pojavljajo se številna nova zdravila, ves čas so v pripravi na dokazih temelječe smernice za zdravljenje bolezni in njihovo preprečevanje z zdravili. Posledica tega je tudi pojav jatrogene patologije. Med ključno jatrogeno patologijo sodijo neželeni učinki zdravil (NUZ). (3)

Neželeni učinki zdravil

Poleg želenega učinka imajo lahko prav vsa zdravila tudi neželene učinke. Ti segajo od blagih do resnih in od zelo pogostih do zelo redkih. Neželenih učinkov je več vrst. Neželeni

učinek zdravila je vsaka škodljiva in nenamerna reakcija, do katere je prišlo pri odmerkih, ki se pri ljudeh uporabljajo za zdravljenje, diagnosticiranje ali preprečevanje bolezni oziroma za ponovno vzpostavitev, izboljšanje ali spremembo fiziološke funkcije. (1) NUZ so v našem prostoru in tudi v drugih evropskih državah že tako pogosti, da dobivajo epidemične razsežnosti in postajajo javnozdravstveni problem. Zdravniki dnevno predpišemo veliko število različnih zdravil različnim bolnikom. V Sloveniji letno predpišemo več kot 15 milijonov receptov, v povprečju 7–8 receptov na prebivalca. Ob tem se večja možnost NUZ. (3)

Predpisovanje zdravil izven registriranih indikacij

Poleg želenega učinka in neželenih učinkov pa imajo lahko zdravila tudi zelene stranske učinke, kar se pogosto uporablja tudi v klinični praksi. Vsako uporabo zdravila izven registrirane indikacije označujemo kot neregistrirano ali »off-label« uporabo. V to vrsto predpisovanja sodi tudi, ko predpišemo zdravilo izven starostnih skupin, za katere je zdravilo registrirano, ko prekoračimo najvišje priporočene odmerke zdravil ali ko zdravilo predpišemo preko predvidenega okna predpisovanja. Ena izmed »off-label« oblik je tudi sprememba načina ali oblike odmerjanja.

Izmed psihotropnih zdravil, torej zdravil, ki vplivajo na delovanje centralnega živčnega sistema in se uporabljajo za zdravljenje duševnih motenj, se neregistrirano največkrat predpisuje antipsihotike. (4)

Antipsihotiki

Antipsihotiki so zdravila, ki so v uporabi več kot 50 let. Večina antipsihotikov je registrirana za zdravljenje shizofrenije. Danes so v uporabi različni antipsihotiki, ki se ločijo po farmakološkem profilu, predvsem po tipu delovanja na različne

receptorje v osrednjem živčnem sistemu. Razvrščamo jih v tipične (klasične) antipsihotike (TAP), za katere je značilna močna vezava na dopaminske receptorje in na nove, atipične antipsihotike (AAP), ki se vežejo na različne receptorje, predvsem serotoninske. Mnoga zdravila iz te skupine delujejo tudi na druge receptorske sisteme in se ločijo po jakosti vezave, kar vpliva na profil neželenih učinkov. Močni antidopaminergiki tako povzročajo znake parkinsonizma, AAP pa so bolj sedativni in vplivajo na porast telesne teže. Ravno delovanje na različne AAP receptorje je pripomoglo k široki uporabi teh zdravil izven osnovnih indikacij. (4)

V Sloveniji so registrirani AAP aripiprazol, kvetiapin, klozapin, olanzapin, risperidon, paliperidon, ziprazidon, asenapin, amisulpirid, sulpirid, od TAP pa flufenazin, zuklopentiksol, flupentiksol, promazin, levomepromazin in haloperidol.

Razen za zdravljenje shizofrenije, so atipični antipsihotiki registrirani za bipolarno motnjo.

Registracija se nanaša na zdravljenje akutne psihoze ali manije in na dolgotrajno uporabo v preventivi ponovnega poslabšanja shizofrenije ali bipolarnе motnje razpoloženja (BMR).

Ameriška Food and Drug Administration (FDA) je razširila indikacije za nekatere AAP še na motnje avtističnega spektra in za zdravljenje hude depresivne epizode. (5)

V klinični praksi se zdravila dejansko predpisujejo tudi za neregistrirane indikacije, torej ne samo zaradi njihovega antipsihotičnega delovanja, ampak zaradi stranskih učinkov, ki jih ta zdravila povzročajo. Tovrstno predpisovanje v zadnjih letih predstavlja pomemben del klinične prakse. Podatki kažejo, da se do 65% AP predpiše izven uradne indikacije. (4) V ZDA je najpogosteje predpisan kvetiapin, sledi mu risperidon in nato skupina TAP. (6) V Veliki Britaniji je bil najpogosteje predpisan antipsihotik olanzapin. (7)

Gre za bolnike pri katerih so prisotni psihopatološki simptomi, značilni za psihoze oz. shizofrenijo vendar se zdravijo zaradi drugih diagnoz ali pa spadajo v druge starostne skupine (otroci, mladostniki, starejši od 65 let), pri katerih ni podatkov iz kontroliranih raziskav. Simptomi psihoze, kot so motnje zaznavanja (halucinacije), motnje mišljenja (blodnje), motnje vedenja (agitacija, nasilnost, samopoškodovanje) so zelo pogosti v okviru drugih duševnih motenj ali telesnih bolezni. AP v teh primerih zmanjšajo ali odpravijo simptome. Ker gre za populacijo bolnikov, ki niso bili vključeni v klinične študije za registracijo določenega AP, gre za uporabo izven indikacije oz. dovoljenja. (4)

Tako se antipsihotiki razen za zdravljenje shizofrenije in bipolarnе motnje razpoloženja v skladu s kliničnimi smernicami uporabljajo za simptomatsko zdravljenje drugih neorganskih psihoz, kot so blodnjava motnja in akutnih in prehodnih psihotičnih motenj ter za zdravljenje organskih psihoz. Organske psihoze so posledica vnetnih, degenerativnih, sistemskih bolezni možganov in poškodb le-teh. Izrazijo se z motnjami vedenja, psihotičnimi in razpoloženskimi simptomi. Uporaba antipsihotikov je pogosto potrebna tudi pri zdravljenju bolezni odvisnosti, npr. pri zdravljenju abstinenčne krize z delirijem ter s substanco povzročene psihoze. (8)

Izven uradnih indikacij se antipsihotiki pogosto predpisujejo pri nevrotskih in s stresom povezanih motnjah, pri somatoformnih motnjah in motnjah spanja. Bolniki so brez znakov psihoze, so pa lahko zelo tesnobni, vznemirjeni, nespeči, vedenje je impulzivno. Pogosto se jim predpiše nizke odmerke atipičnih antipsihotikov, kar naj bi ugodno vplivalo na tesnobnost in nespečnost. Tovrstno prepisovanje ni vedno ustrezno, saj bi bila ustrežnejša uporaba anksiolitikov ali hipnotikov, klinično razumljiva in v skladu s smernicami je le pri bolnikih pri katerih je izražen močan potencial razvoja bolezni odvisnosti. (9)

Pri osebah z osebno motnjo se antipsihotike izven uradnih indikacij uporablja za zniževanje simptomov impulzivnosti, agresivnosti, jezavosti in psihotičnosti. Enako velja za zdravljenje vedenjskih odklonov in znakov podobnih psihozi pri osebah z motnjo v duševnem razvoju. (4)

Na splošno se veliko zdravil uporablja pri otrocih in mladostnikih izven dovoljenja, ker ni opravljenih kliničnih raziskav za to populacijo. V Sloveniji so nekateri AAP registrirani za uporabo pri mlajših od 18 let. Uporaba je sicer dovoljena oz. ni prepovedana, ostaja pa odprto vprašanje varnosti. (10) TAP so tako dovoljeni za psihozo, hude vedenjske motnje, shizofrenijo in Tourettov sindrom večinoma od 12. leta starosti, klorpromazin pa celo od 6. meseca. (11)

Zelo pogosto je predpisovanje antipsihotikov pri bolnikih z demenco. Bolezen se namreč pogosto kaže tudi z vedenjskimi in psihotičnimi simptomi, večina antipsihotikov nima indikacije za uporabo. (12) Risperidon se je v kontroliranih raziskavah pokazal učinkovit za obvladovanje agresije, agitacije in psihoze in je registriran za zdravljenje agresivnega vedenja pri bolnikih z demenco z omejitvijo uporabe do 6 tednov. Ob tem se opozarja na neželene učinke. (13)

Neželeni učinki antipsihotikov

Antipsihotiki so zdravila, ki se razen ob indikacijah pogosto predpisujejo tudi mimo le-teh, zato je še posebej pomembno opozoriti na neželene učinke. Profil neželenih učinkov antipsihotikov je vezan na receptorski sistem, na katerega se zdravilo veže in na jakost vezave. Jemanje atipičnih antipsihotikov je povezano s precejšnjim kardiološkim in metaboličnim tveganjem. Z zdravili iz te skupine so povezani povečanje telesne mase, debelost, povečano tveganje za dislipidemijo, sladkorno bolezen, potenciranje srčnožilne bolezni in prezgodnja smrt. Tipični antipsihotiki povzročajo ekstrapiramidne stranske učinke. Zgodaj v poteku zdravljenja se lahko pojavi akatizija, parkinsonizem in distonija, kasneje tekom zdravljenja pa se lahko izrazi tudi tardivna diskinezija. Nevroleptični maligni sindrom lahko nezdravljen vodi v smrt se lahko pojavi tudi pri zdravljenju z atipičnimi antipsihotiki, je pa pogostejši pri tipičnih. (14) Tako tipični kot atipični antipsihotiki pa lahko povzročajo sedacijo, ki je pogosto tudi zelena in terapevtska. (15)

Zaključek

Novjši antipsihotiki so učinkovita in dokaj varna zdravila, ki so nedvomno prinesla nove možnosti zdravljenja duševnih motenj, ob mnogo manjših ali celo odsotnih ekstrapiramidnih

neželenih učinkih. Vendar pa tudi novejša zdravila niso povsem brez neželenih učinkov, pomemben je predvsem njihov vpliv na metabolne mehanizme, podatki o učinkovitosti v primerjavi s tveganji pa so pomanjkljivi, saj ni na voljo večjih kontroliranih kliničnih raziskav.

Atipični antipsihotiki se torej v klinični praksi navkljub neželenim učinkom predpisujejo tudi mimo uradnih indikacij, čeprav posledice dolgoročnega jemanja še niso popolnoma poznane.

Literatura

1. Zakon o zdravilih. Uradni list Republike Slovenije 2006; 31:3217–3240.
2. Kersnik J. Kakovost predpisovanja zdravil. V: ŠVAB, Igor (ur.), KERSNIK, Janko (ur.). Predpisovanje zdravil v družinski medicini, (Zbirka PiP). Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za splošno medicino, 1998, str. 27-40.
3. Markovič S. Kako lahko preprečimo neželene učinke zdravil?. Zdravniški vestnik, 2010, letn. 79, št. 4, str. 307-310.
4. Novak-Grubič V. Uporaba antipsihotikov izven indikacij. Farmaceutski vestnik, 2014, letn. 65, št. 1, str. 7-10.
5. Maher AR, Theodore G. Summary of comparative effectiveness review on off-label use of atypical antipsychotics. J Manag Care Pharm 2012; 18 (suppl 5): 1-20.
6. Leslie DL, Mohamed S, Rosenheck RA. Off-label use of antipsychotic medications in the department of Veterans Affairs health care system. Psychiatr Serv 2009; 60: 1175-1181.
7. Hodgson R & Belgamwar R. The use of atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia in North Staffordshire. Hum Psychopharmacol 2005; 20: 141-147.
8. Petit JR. Handbook of Emergency Psychiatry. Lippincot Williams&Wilkins, Philadelphia, USA, 2004.
9. Saje M, Novak Šarotar B. Off-label prescribing of atypical antipsychotics for non-psychotic disorders : a significant rise in six years. WFSBP, 12th world congress of biological psychiatry, 14 - 18 June 2015, Athens, Greece. Athens, 2015.
10. Zito JM, Derivan AT, Kratochvil CJ, Safer DJ, Fegert JM, Greenhill LL. Off-label psychopharmacologic prescribing for children: history supports close clinical monitoring. Child Adolesc Psych Ment Health, 2008; 2: 24 – 35.
11. Physician Desk Reference, 66th edition. 2011.
12. Petek Šter M, Cedilnik Gorup E, Klančič D. Polifarmacija in neprimerno predpisovanje zdravil pri starostnikih v domovih starejših občanov. Zdrav vestn 2009;78:231–40.
13. O'Brian JT. Antipsychotics for people with dementia. BMJ 2008; 337: 64-65.
14. Stahl SM. Essential Psychopharmacology of Antipsychotics and Mood Stabilizers. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2002.
15. KORES-PLESNIČAR, Blanka. Psihofarmakoterapija. V: PREGELJ, Peter (ur.), et al. Psihijatrija. 1. izd. Ljubljana: Psihiatrična klinika, 2013, str. 341-395.