

IDENTIFIKACIJA IN OZADJE NEŽELENIH UČINKOV ZDRAVIL PRI PSIHIATRIČNIH BOLNIKI

AN IDENTIFICATION OF THE ADVERSE DRUG REACTIONS AND ITS BACKGROUND IN PSYCHIATRIC PATIENTS

AVTOR / AUTHOR:

Matej Štuhec, mag. farm.

*Oddelek za klinično farmacijo, Psihiatrična bolnišnica
Ormož, Ptujška cesta 33, 2270 Ormož*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

T.: 00386 31 239 414

E-mail: matejstuhec@gmail.si.

POVZETEK

Neželeni učinki zdravil so veliko breme javnega zdravstvenega sistema, saj predstavljajo precejšen delež sprejemov v bolnišnice. Neželeni učinki so pogosto povezani s psihofarmaki. Psihofarmaki z najbolj ugodnim varnostnim profilom so antidepresivi, sledijo antipsihotiki in antiepileptiki. Veliko zdravil povzroča tudi psihiatrične neželene učinke. Ob pojavu resnega neželenega učinka zdravil pri bolniku je potrebno nenadoma ukiniti zdravilo, ki je najverjetneje povzročilo neželeni učinek. Diagnoza neželenih učinkov je pogosto negotova, zato morata zdravnik in klinični farmacevt pri zdravljenju psihiatrične motnje pretehtati tveganje med resnostjo neželenega učinka in možnostjo ponovitve psihiatrične motnje ob ukinitvi zdravila. Za doseganje optimalnih kliničnih izidov, v smislu učinkovitosti in varnosti, pri psihiatričnih bolnikih sta potrebna vključitev kliničnega farmacevta v proces zdravljenja z zdravili in njegovo sodelovanje z zdravnikom.

KLJUČNE BESEDE:

psihofarmaki, neželeni učinki zdravil, klinična farmacija.

POVZETEK

Adverse drug reactions have been regarded as a major public health problem since they represent a sizeable percentage of hospital admissions. Adverse drug reactions are also frequently associated with psychopharmaceuticals. The safest psychopharmaceuticals are antidepressants followed by antipsychotics and antiepileptics. Also, many drugs can cause psychiatric adverse effects. When a severe drug reaction develops the suspected causal agent should be withdrawn immediately. Since the diagnosis of an adverse drug reaction is often tentative, when treating a patient with a psychiatric disorder the physician and clinical pharmacist must weigh the risk of developing these potential problems against the possibility of relapse of the psychiatric disorder should the medication be discontinued. The inclusion of a clinical pharmacist in the psychiatric patient's pharmacotherapy and his cooperation with physician are necessary for optimal clinical outcomes in term of efficacy and safety.

KEY WORDS:

Psychopharmaceuticals, Adverse Drug Reactions, Clinical Pharmacy.

1 UVOD

Neželeni učinek zdravila (NUZ; *angl. adverse drug reaction*) 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). Novi predpisi iz leta 2010 govorijo o sumu na NUZ ne glede na odmerek, napako oziroma nepravilno uporabo zdravila (2). Neželeni dogodek zdravila (NDZ; *angl. adverse drug event*) je vsaka poškodba in/ali škoda pri bolniku, do katere je prišlo med zdravljenjem z običajnim ali prekomernim odmerkom zdravila, ki pa ni nujno vzročno povezana z zdravljenjem (1). NUZ sodijo v skupino NDZ.

NUZ lahko razvrstimo po vzroku v več kategorij. Po vzroku jih razdelimo na: tip A (odvisne od odmerka in predvidljive), tip B (od odmerka odvisne idiosinkratične), tip C (kronični učinek), tip D (zakasnen učinek), tip E (učinki ob koncu zdravljenja), tip F (napaka pri zdravljenju), tip G (genetski učinek) in tip I (druge idiosinkratične) (3). Najpogosteje se srečamo s tipom A reakcij, ki so posledica povečanega farmakološkega učinka zdravila in so predvidljive ter odvisne od odmerka. Pomembna skupina so reakcije tipa B (idiosinkratične reakcije), ki so manj pogoste, neodvisne od odmerka, nepredvidljive ter v večini imunskega izvora. Molekula zdravila v večini primerov nastopi kot antigen, ki se veže v telesu na protitelo, posledica je imunska reakcija. Primer tipa B reakcije je hepatotoksičnost številnih antidepressivov, npr. agomelatina, zato v teh primerih sledi zamenjava. V sistematičnem pregledu literature so avtorji ugotovili, da imajo najmanjšo hepatotoksičnost med antidepressivi escitalopram, citalopram in paroksetin, nasprotno agomelatin sodi med zdravila z večjim tveganjem (4).

Posledično je ob pojavi idiosinkratične reakcije potrebno najti vzrok reakcije in predlagati ustrezno terapevtsko alternativo. Za zdravila, ki imajo podobne aktivne dele molekul, so idiosinkratične reakcije predvidljive, zato v primerih pojava teh reakcij ni smiselna zamenjava za podobno molekulo strukturo, npr. karbamazepina za okskarbamazepin. Sistematični pregled literature ugotavlja 4 % zasedenost bolnišničnih postelj v nacionalnem zdravstvenem sistemu Velike Britanije (*angl. National Health Service-NHS*) zaradi NUZ, za kar so ocenjeni stroški v letu 1994 znašali približno 380 milijonov funtov. Glede na podatke je do 70 % NUZ

preprečljivih, zato je razvoj preventivnih strategij za zmanjšanje NUZ potreben in smiseln (5). S tem se zagotovi bolj učinkovito, varno in poceni zdravljenje. V slovenski raziskavi objavljeni leta 2009 je bilo 5,8 % od 520 naključno izbranih sprejetih bolnikov v Univerzitetni klinični center Ljubljana sprejetih zaradi NUZ (6). Posledično je potrebno identifikaciji NUZ nameniti pomembno vlogo za doseganje optimalnih kliničnih, humanističnih in ekonomskih izidov v zdravljenju bolnikov.

V članku avtor predstavlja prepoznavanje NUZ in kratek pregled ozadja NUZ pri psihiatričnih bolnikih.

2 VLOGA KLINIČNEGA FARMACEVTA PRI PREPOZNAVANJU NEŽELENIH UČINKOV PRI PSIHIATRIČNIH BOLNIKI

Za uspešno prepoznavanje NUZ pri psihiatričnih bolnikih je potrebno poznavanje osnovne klinične psihofarmakologije, saj v določenih primerih nimamo na voljo kliničnih študij, posameznih primerov ali varnostnih poročil. Večina psihofarmakov deluje v centralnem živčnem sistemu (CŽS), za kar je potrebna dolga transportna pot zdravil s peroralno aplikacijo in predhodna prisotnost zdravila v sistemskem krvnem obtoku. Pri prepoznavanju NUZ in določanju povezave med časom nastopa NUZ in zdravilom je potrebno poznavanje odnosa med farmakokinetiko in farmakodinamiko za posamezna zdravila (7). Farmakokinetične, farmakodinamične in klinične študije učinkovitosti ter varnosti zdravil predstavljajo najpomembnejša orodja kliničnega farmacevta pri identifikaciji neželenih učinkov pri psihiatričnih bolnikih. Psihiatrični bolniki so zaradi dolge transportne poti od vnosa zdravila v telo do mesta delovanja zelo izpostavljeni klinično pomembnim interakcijam in posledično NUZ, zato je vključevanje kliničnih farmacevtov na tem področju še posebej pomembno.

V Sloveniji ni na voljo kliničnih raziskav o vlogi kliničnega farmacevta pri delu z NUZ v psihiatričnih ustanovah, vendar zasledimo posamične opise intervencij kliničnega farmacevta, ki kažejo na uspešno sodelovanje med kliničnim farmaceutom in zdravnikom v zdravljenju z zdravili. V navedenih primerih so pozitivni klinični izidi v smislu varnosti in učinkovitosti zdravljenja posledica uspešnega prepoznavanja NUZ. V nadaljevanju so v preglednici 1 podrobneje

Preglednica 1: Objavljeni članki, kjer so opisane intervencije kliničnega farmacevta v slovenskih psihiatričnih bolnišnicah.

Table 2: Published articles where interventions made by clinicial pharmacist in Slovenian psychiatric wards are described.

	Dogodek	Klasifikacija dogodka po DRP-SLO-V1	Intervencija kliničnega farmacevta	Končni klinični izid	Vir
1.	Povišanje vrednosti jetrnih encimov po treh tednih zdravljenja z agomelatinom 50 mg/dan	P 2.2 (povišanje jetrnih encimov) E 8.1 (drugi razlog) I 2.1 in I 2.2 (ukinitev zdravila in vpeljava novega zdravila) O 1.0 (težava v celoti razrešena)	Ukinitev agomelatina, uvedba olanzapina 10 mg in escitaloprama 10 mg	Povrnitev vrednosti S-AST in S-ALT po enem tednu v območje referenčnih vrednosti	(10)
2.	Podaljšanje QTc intervala po dveh mesecih zdravljenja z duloksetinom 90 mg/dan	P 2.2 (podaljšanje QTc intervala) E 8.1 I 2.4 in I 2.2 (popravek režima zdravljenja z zdravilom) O 1.0	Zmanjšanje odmerka duloksetina na 30 mg/dan in uvedba dopolnilne terapije (bupropion 300 mg/dan)	Normalizacija QTc intervala po enem tednu od menjave zdravil	(11)
3.	Z nitrofurantoinom povzročene konvulzije po 3 dneh zdravljenja okužbe z Escherichio coli (100 mg, dvakrat dnevno)	P 2.2 (pojav konvulzij) E 8.1 I 2.1 in I 2.2 O 1.0	Ukinitev nitrofurantoina in uvedba amoksicilina in klavulanske kisline (1g dvakrat dnevno)	Odsotnost okužbe in urejen psihiatrični status po menjavi zdravil	(12)
4.	Pojav delirija in halucinacij po enajstih dneh zdravljenja s kombinacijo učinkovin solifenacin 5 mg/dan in trazodon 150 mg/dan	P 2.2 (pojav delirija in halucinacij) E 4.1 (interakcija zdravil) I 2.1 in I 2.2 O 1.0	Zamenjava solifenacina z darifenacinom 7,5 mg/dan	Urejen psihiatrični status in ustrezno zdravljena urinska inkontinenca dan po zamenjavi zdravil	(13)
5.	Pojav halucinacij pri zdravljenju urinarnega infekta s kombinacijo trimetoprim in sulfametoksazol (80/400 mg dvakrat dnevno) po 2 dneh zdravljenja	P 2.2 (pojav halucinacij) E 8.1 I 2.1 in I 2.2 O 1.0	Zamenjava učinkovin trimetoprim in sulfametoksazol z nitrofurantoinom 200 mg/dan	Odsotnost urinarnega infekta in izboljšanje psihiatričnega statusa dan po zamenjavi zdravil	(14)
6.	Pojav hepatotoksičnosti klozetiazola pri zdravljenju organske osebnostne motnje s klozapinom (12,5 mg dnevno) in klozetiazolom (1152 mg dnevno) po 8 dneh zdravljenja	P 2.2 (povišanje jetrnih encimov) E 4.1 I 2.1 in I 2.2 O 1.0	Takojšnja ukinitev klozetiazola, ukinitev klozapina po 1 tednu in uvedba zuklopietiksola 20 mg dnevno	Povrnitev vrednosti S-AST, S-ALT in S-GGT po enem tednu v območje referenčnih vrednosti	(15)
7.	Pojav agranulocitoze pri zdravljenju shozofrenije z 800 mg klozapina dnevno 3 mesece po uvedbi zdravila	P 2.2 (pojav agranulocitoze) E 8.1 I 2.1, I 2.2, O 1.0	Takojšnja ukinitev klozapina in uvedba aripiprazola 10 mg dnevno	Nagel porast krvnih vrednosti levkocitov v obdobju 2 tednov	(16)

opisani primeri intervencij kliničnega farmacevta pri psihiatričnih bolnikih, ki so objavljeni v mednarodni ali domači literaturi. V vseh primerih je po intervenciji kliničnega farmacevta prišlo do izboljšanja zdravstvenega stanja bolnika in odpusta bolnika iz psihiatrične bolnišnice. Eden izmed primerov je podrobneje predstavljen v nadaljevanju. Pri opisu NUZ je bila uporabljena Klasifikacija težav povezanih z zdravili DRP-SLO-V1 (8).

V literaturi zasledimo primer, ki prikazuje 80-letno slovensko bolnico z Alzheimerjevo demenco, pri kateri je prišlo 7. dan po uvedbi 25 mg klopazina dnevno, do povišanja telesne temperature na 38,2 °C in serumskega C-reaktivnega proteina (S-CRP) na 122 mg/L. Pri bolnici je zdravnik internist izključil infekcijo ter bolnik je bil poslan h kliničnemu farmacevtu v nadaljnjo obravnavo. Najprej je bilo potrebno izključiti najbolj nevarne NUZ klopazina, in sicer agranulocitozo, supresijo kostnega mozga, konvulzije, nevroleptični maligni sindrom in miokarditis. Klinični farmacevt je ocenil verjetno povezavo med klopazinom in NUZ z uporabo Naranjo vprašalnika, pri čemer je izključil miokarditis in nevroleptični maligni sindrom. Pri opazovanju bolnika in po pogovoru z zdravnikom ni zasledil tahikardije, tremorja, potenja; vrednosti serumske kreatin kinaze so bile normalne, zato je izključil nevroleptični maligni sindrom. Internist je predhodno izključil miokarditis z elektrokardiogramom, normalnimi vrednostmi serumskega troponina in kreatin kinaze. Klinični farmacevt je predlagal nenadno ukinitvev klopazina in uvedbo kvetiapina. Psihiater je sprejel navedeno spremembo. Po zamenjavi zdravil je prišlo do nenadnega izboljšanja stanja pri bolnici v smislu padca telesne temperature v 2 dneh in postopnega padca S-CRP (9). V tem primeru ni bilo indikacije za antibiotik, ki bi v določenih podobnih primerih lahko bil predpisan. Primer prikazuje pomembnost poznavanja farmakodinamike in NUZ s strani kliničnega farmacevta. Hkrati je bolnik prejel sedativni antipsihotik kvetiapin, zato najverjetneje ni prišlo do poslabšanja spanja pri bolnici. Primer prikazuje kompleksnost zdravljenja s klopazinom pri psihiatričnih bolnikih in uspešno rešitev NUZ z medsebojnim timskim sodelovanjem.

V zadnjem času čedalje pomembnejši postajajo tudi stroški zdravljenja. Klinični farmacevti so lahko dejavni tudi na tem prostoru. Avtorji slovenske raziskave stroškovne učinkovitosti zdravljenja akutne shizofrenije z atipičnimi antipsihotiki sporočajo, da bi večji vpliv kliničnih farmacevtov v zdravljenju z zdravili omogočil boljše informiranje in posledično zmanjšanje stroškov ter povečanje učinkovitosti zdravljenja bolnikov s shizofrenijo v Sloveniji (17). Vsi primeri, predsta-

vljeni v preglednici 1, so primeri iz slovenske psihiatrične bolnišnice in so objavljeni v znanstveni literaturi in kažejo na dobro sodelovanje med kliničnim farmacevtom in psihiatrom, kar na vseh slovenskih oddelkih še ni ustaljena praksa.

Na psihiatričnem področju obstaja malo mednarodno objavljenih kliničnih študij o pojavu NUZ, ki bi vključevale intervencije kliničnega farmacevta. Rezultati ameriške retrospektive študije, kjer so raziskovalci med 2006 in 2009 v ameriški bolnišnici Springfield vključili psihiatrične bolnike v psihiatrični bolnišnici, kaže pomembno vlogo kliničnih farmacevtov pri preprečitvi NUZ. V triletnem obdobju so raziskovalci ugotovili 93 NUZ. Raziskovalci so ugotovili, da so v največjem obsegu povzročili NUZ antiepileptiki in kardiovaskularna zdravila (n = 17). NUZ litija so preprečili v največjem obsegu. 20,4 % NUZ mogoče preprečiti z ustrežno intervencijo kliničnega farmacevta in poznavanjem potencialnih interakcij med zdravili (18).

Ameriški raziskovalci so pri pregledu literature od 1996 do 2003, kjer so vključili NUZ zdravil in napake pri predpisovanju na psihiatričnih oddelkih, ugotovili pomanjkljive zapise in sklepali o premajhnem zavedanju o pomenu napak pri predpisovanju zdravil v psihiatriji. Ugotovili so tudi nekulturo poročanja napak pri predpisovanju in predlagali vpeljavo kliničnih farmacevtov, ki bi zmanjšali verjetnost NUZ in napak pri predpisovanju zdravil v psihiatriji (19). Navedeni rezultati kažejo, da vključevanje kliničnega farmacevta in spremljanje poteka NUZ bistveno pripomore k zmanjševanju NUZ in napak pri predpisovanju zdravil v psihiatriji.

3 POTENCIALNO NEUSTREZNO PREDPISOVANJE PSIHOFARMAKOV IN NEŽELENI UČINKI

V Sloveniji ni bilo izvedene nobene raziskave o razširjenosti potencialnega neustreznega predpisovanja psihofarmakov, vključno s starostniki. V Avstriji so izvedli in v letu 2013 objavili klinično študijo, v katero so vključili 48 od 50 domov za starejše v pokrajini Vorarlberg (1844 oskrbovancev) ter raziskovali potencialno neustrezno predpisana zdravila. Potencialno neustrezno predpisovanje zdravil so definirali kot predpisovanje, ki ni v skladu z avstrijsko listo manj primer- nih zdravil za starostnike (20). 70,3 % bolnikov je imelo vsaj eno neustrezno predpisano zdravilo in 55,0 % bolnikov

neustrezno predpisan psihofarmak. Triciklični antipsihotik protipendil, ki ga v Sloveniji ni na tržišču, je bil v 25,9 % označen kot potencialno neustrezno predpisano zdravilo. Sledili so lorazepam, diklofenak in tramadol (21).

Rezultati nedavnega sistematičnega pregleda literature, kjer so raziskovali vpliv zdravil na psihološke simptome Alzheimerjeve demence, so pokazali, da uporaba antipsihotikov in ostalih zdravil pri starejših statistično celokupno ne zmanjša bremena skrbnika, lahko pa poveča NUZ (22). Dokazi o uporabi antipsihotikov za nevropsihiatrične simptome pri starejših bolnikih z Alzheimerjevo demenco so omejeni (23). Neustrezno predpisovanje zdravil pogosto vodi do NUZ, hospitalizacije in podaljšanja hospitalizacije (24, 25).

4 OCENA POVEZANOSTI NUZ Z ZDRAVILOM

Zdravniki in klinični farmacevti najbolj pogosto za oceno NUZ uporabljajo lestvico Naranjo, ki se redno uporablja tudi v znanstveni literaturi (26). V preglednici 2 so zbrana vprašanja, ki jih vključuje Naranjo lestvica.

Vprašanja se vrednotijo glede na odgovor. Število točk se sešteva in končno število poveže s kategorijo verjetnosti povezave NUZ z zdravilom. Lestvica vsebuje 4 kategorije:

več kot ≥ 9 točk = zagotovo NUZ, 5–8 = verjetno NUZ, 1–4 = mogoče NUZ, 0 = dvomljivo NUZ. V primerih, kadar ima bolnik več zdravil, se lestvica uporabi posamično za vsako zdravilo posebej in predlaga ukinitvev zdravila, ki doseže največ točk. Pri NUZ je priporočljivo spremljanje odvisnosti odmerka zdravila in časa dajanja v povezavi z NUZ. Pomembno h končni odločitvi o vzroku NUZ prinese ponovna uvedba 'vzročnega' zdravila, ki je zaradi bojazni poslabšanja izjemno redka, je pa smotrna, če ni NUZ preveč ogrožujoč za bolnika. V nasprotnem primeru se lahko, npr. pri polifarmakoterapiji, ukine zdravilo, ki ga sicer ne bi bilo potrebno ukiniti. Pri določitvi vzročne povezave med dogodkom in zdravilom mora klinični farmacevt opraviti pogovor z bolnikom in pregledati celotno zdravstveno dokumentacijo bolnika. Sledi pregled literature, morebitno spremljanje plazemske koncentracije (npr. pri karbamazepinu in valproatu) in oblikovanje končnega mnenja. Sledi pogovor z bolnikovim zdravnikom in spremljanje nadaljevanja zdravljenja ter obvezno pošiljanje poročila o neželenem učinku, ki ga lahko pošlje že zdravnik, farmacevt ali bolnik. Pomemben del takšnega pregleda je predlog zdravljenja z drugim zdravilom, ki ga bolnik v večini primerov potrebuje. Ta del zahteva poznavanje osnovne farmakokinetike in farmakodinamike, smernic zdravljenja posameznih bolezni in predvsem najnovjših metaanaliz, kliničnih študij in posamičnih primerov. Vprašalnik ima tudi nekaj omejitev, med katerimi sta najpomembnejši starost vprašalnika, saj v tistem obdobju ni bilo tako ostrih razlik med NUZ in NDZ in vprašanje o ponovni uvedbi zdravila, ki je lahko v določenih resnih NUZ neprimerno, saj lahko bistveno ogrozi

Preglednica 2. Naranjo vprašalnik.

Table 2. Naranjo questionnaire.

Posamezna vprašanja vprašalnika	Število točk glede na posamezno vprašanje		
	Da	Ne	Ne vemo
Ali obstajajo predhodna poročila o tem NUZ?	1	0	0
Ali se je NUZ pojavil po tem, ko je bilo dano zdravilo, ki ga sumimo za nastanek NUZ?	2	-1	0
Ali je NUZ izzvenel po ukinitvi zdravila ali po dodatku specifičnega antagonista?	1	0	0
Ali se je NUZ ponovno pojavil po ponovni uvedbi zdravila?	2	-1	0
Ali obstajajo drugi možni vzroki za nastanek NUZ?	-1	2	0
Ali se je NUZ pojavil po dajanju placeba?	-1	1	0
Ali je bila koncentracija učinkovine v katerikoli telesni tekočini v toksičnem območju?	1	0	0
Ali je jakost NUZ odvisna od odmerka?	1	0	0
Ali je imel bolnik podoben NUZ v preteklosti na enako ali podobno zdravilo?	1	0	0
Ali je NUZ potrjen z objektivnim dokazom?	1	0	0



bolnika. Ta del vprašalnika obsega precejšnje število točk in tako lahko prispeva k bolj značilni povezavi med NUZ in zdravilom. Njegova uporaba je manj primerna tudi v primerih obsežne polifarmakoterapije, kadar težko ločimo zdravila, če dosežejo podobno število točk, a vendar Naranjo vprašalnik ostaja najbolj pogosto uporabljen vprašalnik, ki je vključen tudi v številne znanstvene objave in široko sprejet v strokovnih krogih.

5 ZAMENJAVA PSIHOFARMAKOV ZARADI NEŽELENIH UČINKOV ZDRAVIL

Ob pojavu NUZ je potrebno izdelati najprej ustrezno shemo ukrepanja, šele nato sledi zamenjava psihofarmaka. Pri zamenjavi psihofarmakov je potrebno upoštevati odnos med odmerki zdravil in afiniteto do posameznih receptorjev ter farmakokinetične parametre. Pri zamenjavi antidepresivov je potrebna velika previdnost, da se izognemo odtegnitvenim sindromom. Agomelatin se lahko ukine takoj, pri zamenjavi ostalih antidepresivov je potrebno odmerek znižati postopno, sploh tistih, ki imajo afiniteto do holinergičnih receptorjev in dolge razpolovne čase (npr. paroksetin in fluoksetin). Pri antipsihotikih je mogoče najmanjše odmerke ukiniti takoj, večje odmerke pa je treba znižati v skladu s Povzetkom glavnih značilnosti zdravila. Velike odmerke antipsihotikov, ki imajo veliko afiniteto do holinergičnih receptorjev, ukinjamo počasi (npr. 2 tedna), saj se s tem izognemo odtegnitvenim sindromom (npr. nespečnost, anksioznost, agitacija in/ali psihoza), razen v primerih ogrožujočih NUZ, kadar zdravilo ukine takoj. V to skupino sodijo olanzapin, kvetiapin in klopazipin. Zdravljenje z amisulpiridom, aripiprazolom in paliperidonom lahko v nasprotju prekinemo takoj (27).

Vmesno obdobje ukinitve antipsihotikov se lahko uporabi benzodiazepin ali antiholinergična zdravila za zmanjšanje odtegnitvenih sindromov, kot so nespečnost, vznemirjenost in/ali psihoza. Ukinitve majhnih odmerkov sedativnih antipsihotikov (npr. kvetiapina, klopazipina in ziprazidona) in antidepresivov (predvsem agomelatina in trazodona) vpliva na bolnikov cikel spanja. Ukinitve teh zdravil lahko povzročijo poslabšanje spanja, kar je za bolnike še posebej neugodno. V teh primerih se priporoča predpis uspravala, npr. zolpidema, da preprečimo poslabšanje spanja. Ob ukinitvi antidepresivov in antipsihotikov uvedemo bolj varno zdra-

vilo takoj, bolnika pa v vmesnem obdobju spremljamo bolj pogosto in v primerih anksioznosti in nespečnosti uvedemo npr. lorazepam. Pri bolniku z epilepsijo ni smiselna takojšnja ukinitve antiepileptičnih zdravil, saj lahko zaradi kratkih razpolovnih časov večine antiepileptikov takšna ukinitve pripelje do tega, da bolnik ostane brez antiepileptične zaščite (28). Če je potrebno ukiniti antiepileptik zaradi ogrožujočega NUZ, ga ukine takoj in uvedemo predlagani antiepileptik ter bolnika redno spremljamo, saj je verjetnost epileptičnih napadov, zaradi manjše koncentracije antiepileptikov v krvnem sistemu, ob menjavi zdravil povečana. Nenadni ukinitvi benzodiazepinov se je potrebno izogibati. V primerih hudih NUZ, ki so povezani z benzodiazepini, je potrebno uvesti podporno zdravljenje. Najbolj pogosto se uporabljajo selektivni zaviralci privzema serotonina in karbamazepin. V primerih kadar NUZ ne zahteva takojšnje ukinitve zdravila se priporoča prehod na dolgodelujoči diazepam, s čimer je dosežena manjša verjetnost odtegnitvenih sindromov zaradi ukinitve kratkoddelujočega benzodiazepina (29).

6 ZAKLJUČEK

Psihiatrični bolniki pogosto prejemajo številna zdravila, ki lahko vodijo v resne NUZ, zato je potrebna posebna pozornost in spremljanje bolnika. Za optimizacijo kliničnih izidov in načrtovanje terapije na področju zdravljenja psihiatričnih bolnikov je potrebno sodelovanje širokega kroga strokovnjakov, ki so neposredno vključeni v zdravljenje bolnikov. Pri tej nalogi je sodelovanje med kliničnim farmaceutom in psihiatrom ključnega pomena. V Sloveniji je takšno povezovanje zaradi pomanjkanja kliničnih farmacevtov ali slabe prepoznave njihovega potenciala za enkrat vzpostavljeno le na nekaterih psihiatričnih oddelkih in ambulantah.

7 LITERATURA

1. *Zakon o zdravilih. Uradni list Republike Slovenije 2006; 31: 3217–3240.*
2. *Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council. Official J of EU 2010; 348: 74–99.*

3. Aronson JK, Ferner RE. *Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions.* *BMJ* 2003; 327 (7425): 1222–1225.
4. Voican CS, Corruble E, Naveau S et al. *Antidepressant-Induced Liver Injury: A Review for Clinicians.* *Am J Psychiatry* 2013. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13050709.
5. Davies CE, Green FC, Mottram DR et al. *Adverse drug reactions in hospitals: a narrative review.* *Curr Drug Saf* 2007; 2 (1): 79–87.
6. Brvar M, Fokter N, Bunc M et al. *The frequency of adverse drug reaction related admissions according to method of detection, admission urgency and medical department specialty.* *BMC Clin Pharmacol* 2009; 9: 8.
7. Meibohm B, Derendorf H. *Basic concepts of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) modelling.* *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35 (10): 401–413.
8. Kos M. *Klasifikacija težav povezanih z zdravili DRP-SLO-V1. Katedra za socialno farmacijo, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo v sodelovanju s Pharmaceutical Care Network Europe, 25.12.2011; 1–4.*
9. Štuhec M. *Clozapine-induced elevated C-reactive protein and fever mimic infection.* *Gen Hosp Psychiatry* 2013; 35 (6): 680. e5-6.
10. Štuhec M. *Agomelatine-induced hepatotoxicity.* *Wien Klin Wochenschr* 2013; 125 (7-8): 225–226.
11. Štuhec M. *Duloxetine-induced life-threatening long QT syndrome.* *Wien Klin Wochenschr* 2013; 125 (5-6): 165–166.
12. Štuhec M, Svab V. *Nitrofurantoin-induced life-threatening seizures.* *Wien Klin Wochenschr* 2012; 124 (17-18): 653–654.
13. Štuhec M. *Solifenacin-induced delirium and hallucinations.* *Gen Hosp Psychiatry* 2013; 35 (6): 682. e3-4.
14. Štuhec M. *Trimethoprim-sulfamethoxazole-related hallucinations.* *Gen Hosp Psychiatry* 2013. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2013.10.016.
15. Štuhec M, Svab V, Malešič I. *Clomethiazole-induced hepatotoxicity - a case report.* *Psychiatr Danub* 2013; 25 (2): 182–184.
17. Štuhec M. *S klozapinom povzročena agranulocitoza = Clozapine-induced agranulocytosis.* *Farmaceutski vestnik* 2013; 64 (1): 66–68.
18. Štuhec M, Toni J, Petrica D. *The Cost And Effects Of Atypical Antipsychotic Agents in Patients With Schizophrenia In Slovenia: A Cost Effectiveness Study.* *Slovenian Journal of Public Health* 2013; 52: 27–38.
19. Thomas M, Boggs AA, DiPaula B et al. *Adverse drug reactions in hospitalized psychiatric patients.* *Ann Pharmacother* 2010; 44 (5): 819–825.
20. Grasso BC, Rothschild JM, Genest R et al. *What do we know about medication errors in inpatient psychiatry? Jt Comm J Qual Saf.* 2003; 29 (8): 391–400.
21. Mann E, Böhmendorfer B, Frühwald T et al. *Potentially inappropriate medication in geriatric patients: the Austrian consensus panel list.* *Wien Klin Wochenschr* 2012; 124 (5-6): 160–169.
22. Mann E, Haastert B, Böhmendorfer B et al. *Prevalence and associations of potentially inappropriate prescriptions in Austrian nursing home residents: secondary analysis of a cross-sectional study.* *Wien Klin Wochenschr* 2013; 125 (7-8): 180–188.
23. Levy K, Lanctôt KL, Farber SB et al. *Does pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease relieve caregiver burden? Drugs Aging* 2012; 29 (3): 167–179.
24. Ballard C, Day S, Sharp S et al. *Neuropsychiatric symptoms in dementia: importance and treatment considerations.* *Int Rev Psychiatry* 2008; 20 (4): 396–404.
25. Berdot S, Bertrand M, Dartigues JF et al. *Inappropriate medication use and risk of falls-a prospective study in a large community-dwelling elderly cohort.* *BMC Geriatr* 2009; 9: 30.
26. Ruggiero C, Dell'Auilla G, Gasperini B et al. *Potentially inappropriate drug prescriptions and risk of hospitalizations among older, Italian, nursing home residents: the ULISSE project.* *Drugs Aging* 2010; 27 (9): 747–758.
27. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM et al. *A method for estimating the probability of adverse drug reactions.* *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30(2): 239–245.
28. Correll CU, Cañas F, Larmo I et al. *Individualizing antipsychotic treatment selection in schizophrenia: characteristics of empirically derived patient subgroups.* *Eur Psychiatry* 2011; 26 (1 Suppl 1): 3–16.
29. Meierkord H, Boon P, Engelsen B et al. *EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults.* *Eur J Neurol* 2010; 17: 348–355.
30. Lader M, Tylee A, Donoghue J. *Withdrawing benzodiazepines in primary care.* *CNS Drugs* 2009; 23 (1): 19–34.

