

# FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 1

OSREDNJA TEMA:  
ZDRAVILA V PSIHIATRIJI



## Pot do zdravja

Naš cilj so zdravi in srečni ljudje. Smo veletrgovska hiša za prodajo zdravil z najširšo ponudbo izdelkov za humano in veterinarsko medicino v Sloveniji. Odlikujejo nas hitrost, varnost in zanesljivost. Svoje delo opravljamo srčno in predano. Prav zaradi tega nam zaupajo številne lekarnice in bolnišnice ter druge zdravstvene in veterinarske ustanove.

Zavedamo se, da nam prihodnost ponuja nešteto izzivov. Premagamo jih lahko z nenehnim izpopolnjevanjem. S kakovostnimi storitvami in s široko izbiro zdravil ter drugih izdelkov bomo zaupanje svojih kupcev opravičevali tudi v prihodnjem.

01 470 98 00 | [www.kemofarmacija.si](http://www.kemofarmacija.si)





ODGOVORNI UREDNIK:  
Borut Štrukelj

GOSTUJOČI UREDNIŠKI ODBOR:  
Janez Toni  
Lea Knez  
Aleš Mrhar

GLAVNA UREDNICA:  
Petra Slanc Može

UREDNIŠKI ODBOR:  
Tomaž Bratkovič  
Mitja Kos  
Janja Marc  
Andrijana Tivadar  
Matjaž Tuš  
Tomaž Vovk

IZDAJATELJSKI SVET:  
Cvetka Bačar  
Polonca Fiala  
Janez Ilaš  
Mitja Kos  
Nina Pisk  
Sonja Rupret  
Franc Vrečer

NASLOV UREDNIŠTVA /  
ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:  
Slovensko farmacevtsko društvo,  
Dunajska 184a, 1000 Ljubljana  
T.: +386 (01) 569 26 01  
Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:  
02010-0016686585.

Izhaja petkrat letno.  
Letna naročnina je 70 EUR.  
Za tuje naročnike 100 US\$.

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM  
Naklada: 3.400 izvodov

Farmacevtski vestnik (Pharmaceutical Journal of Slovenia) is published 5 times a year by the Slovenian Pharmaceutical Society, Subscription rate in inland 70 EUR other countries US\$ 100.

Farmacevtski vestnik is regularly abstracted in: BIOLOGICAL ABSTRACTS, CHEMICAL ABSTRACTS, PHARMACEUTICAL ABSTRACTS, MEDICAL & AROMATIC PLANTS ABSTRACTS AND INBASE / Excerpta Medica

Letnik 2014 sofinancira Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije iz sredstev državnega proračuna iz naslova razpisa za sofinanciranje domačih znanstvenih periodičnih publikacij.

## UVODNIK

Letošnja prva številka Farmacevtskega vestnika prinaša prispevke »Zdravila v psihiatriji«. Prispevki kažejo na komplementarnost znanj in kliničnih izkušenj zdravnikov psihiatrov, ki delujejo v psihiatričnih bolnišnicah in kliničnih farmacevtov, ki delajo s psihiatričnimi bolniki po principih klinične farmacije. Izbira zdravil pri tovrstnih bolnikih, še posebej če imajo pridružene druge kronične bolezni, je še posebej zahteven proces, predvsem v smislu izbora zdravil, določanja odmerkov ter spremljanja neželenih učinkov bodisi zaradi posameznih zdravil ali zaradi interakcij med zdravili. Vključitev kliničnega farmacevta v zdravstveni tim za obravnavo psihiatričnega bolnika je nujno potrebna, ker gre za izredno občutljivo in heterogeno populacijo z depresijami, psihozami, anksiozami in demencami, pri kateri je še posebej pomemben pristop in oblika komunikacije članov zdravstvenega tima tako pri prepoznavanju teh bolezni kot tudi pri zdravljenju. Verjameva, da se bo tudi tokrat izkazalo, da farmacevtska stroka že razpolaga z vsemi potrebnimi kadrovske, materialne in organizacijske viri za vključevanje kliničnih farmacevtov v zdravstveni tim, ki obravnava psihiatrične bolnike.

Večina prispevkov je preglednih, nekateri so pa tudi problemsko orientirani z nakazanimi rešitvami, in bodo zato dragoceno berilo za vse farmacevte, ki delajo v zdravstvenem sistemu s psihiatričnimi bolniki.

Tudi ta številka Farmacevtskega vestnika ima ambicijo vzpodbuditi strokovne razprave v stroki z namenom, da se izboljša varnost zdravljenja bolnikov z zdravili in zmanjšajo stroški ter da se krepí vloga farmacevta v zdravstvenem sistemu.

Minilo je dobro leto, ko smo se odločili nekoliko vsebinsko preoblikovati Farmacevtski vestnik. Uredništvo vabi vse člane, ki prebirate strokovne prispevke v Farmacevtskem vestniku, da v uredništvo oziroma tajništvo društva sporočite svoje vtise, pripombe in predloge izboljšav. Vaše mnenje je za uredništvo zelo pomembno in ga bomo poskušali upoštevati pri nadaljnjem urejanju našega skupnega glasila.

Član gostujočega uredniškega odbora: prof. dr. Aleš Mrhar  
Odgovorni urednik: prof. dr. Borut Štrukelj



## VSEBINA / CONTENT

### PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI – THEMATIC SCIENTIFIC ARTICLES

- 3 Peter Pregelj**  
Uvajanje in ocenjevanje učinkovitosti antidepresivov / *Starting antidepressants and evaluating effectiveness*
- 7 Virginija Novak Grubič**  
Uporaba antipsihotikov izven indikacij / *Off-label use of antipsychotics*
- 11 Matej Štuhec**  
Identifikacija in ozadje neželenih učinkov zdravil pri psihiatričnih bolnikih / *An identification of the adverse drug reactions and its background in psychiatric patients*
- 18 Miran Brvar**  
Klinično pomembne razlike, prepoznava in ukrepi pri predoziranju benzodiazepinov / *Clinical features, diagnosis and treatment of benzodiazepine overdose*
- 24 Igor Locatelli**  
Pomen farmakokinetike pri napovedovanju kliničnih učinkov antidepresivov in antipsihotikov / *Influence of pharmacokinetic properties of antidepressants and antipsychotics on their clinical effects*
- 31 Danila Hriberšek**  
Izbira psihofarmaka pri nosečnicah in doječih materah / *Choice of psychopharmaceutical among pregnant women and nursing mothers*
- 39 Jurij Fürst, Vita Samaluk**  
Poraba psihotropnih zdravil v Sloveniji / *Consumption of psychotropic drugs in Slovenia*
- 42 Vesna Švab**  
Sodelovanje pri zdravljenju: celostna obravnava psihiatričnega pacienta / *Adherence to drug treatment: holistic approach to the psychiatric patient*
- 45 Sašo Kovačič, Alenka Premuš Marušič**  
Klinični primer iz prakse kliničnega farmacevta - svetovalca / *Clinical case example of a clinical pharmacist - consultant*
- 49 Maja Tršinar**  
Izbira zdravila (svetovanje kliničnega farmacevta) / *Appropriate choice of medicine (recommendations of clinical pharmacist)*
- 52 Maja Tršinar**  
Kdaj in kako menjavamo in ukinjamo psihofarmake / *When and how to switch or discontinue psychotropics*
- 56** POVZETKI RAZISKAV S PODROČJA KLINIČNE FARMACIJE
- 82** ZANIMIVOSTI IZ STROKE

# UVAJANJE IN OCENJEVANJE UČINKOVITOSTI ANTIDEPRESIVOV

## STARTING ANTIDEPRESSANTS AND EVALUATING EFFECTIVENESS

AVTOR / AUTHOR:

izr. prof. dr. Peter Pregelj, dr. med.,  
spec. psihiater<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,  
Katedra za psihiatrijo, Zaloška 29, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Psihiatrična klinika Ljubljana, Studenec 48,  
1260 Ljubljana Polje

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-pošta: peter.pregelj@psih-klinika.si

## 1 UVOD

Med najpomembnejšimi vzroki za zmanjšano kakovost življenja so motnje v delovanju živčevja, ki ne povzročajo le trpljenja pacientu, ampak povzročajo tudi finančno breme družbi. Skupni stroški možganskih bolezni v Sloveniji so za leto 2010 ocenjeni na 2.425 milijarde EUR, prilagojenih na pariteto kupne moči (EUR PKM), kar pomeni 7 % bruto domačega proizvoda. Največji delež predstavljajo neposredni

### POVZETEK

Hujša oblika depresije je v svetovnem merilu ena najpogostejših psihičnih motenj z visokim bremenom bolezni. Različni antidepresivi in druga psihotropna zdravila so se izkazali za učinkovita pri zdravljenju bolnikov s hudo depresivno motnjo. Kljub temu se je izkazalo, da okrog polovica bolnikov ne odgovori na začetno zdravljenje z antidepresivom, le tretjina pa doseže klinično remisijo s prvim zdravljenjem. Mehanizmi odziva na zdravljenje z antidepresivi so slabo poznani, in le nekaj bioloških označevalcev je mogoče uporabiti za napoved odziva na antidepresive. Predlagani so bili različni biološki označevalci kot so: označevalci presnove zdravil, označevalci funkcije možgansko-žilne pregrade, označevalci delovanja določenih možganskih področji ali sistemov z različnimi živčnimi prenašalci, hormonskega neravnovesja ali plastičnosti in sorodnih molekul z namenom napovedi odziva na zdravljenje z antidepresivi. Potrebne so nadaljnje raziskave za opredelitev novih bioloških označevalcev z namenom izboljšanja zdravljenja pacientov z depresijo.

### KLJUČNE BESEDE:

*antidepresivi, depresija, zdravljenje, stranski učinki, učinkovitost.*

### ABSTRACT

Major depression is one of the most common psychiatric illnesses worldwide with high disease burden. Several classes of antidepressants and other psychotropic drugs have shown to be effective in treating patients with major depressive disorder. Nevertheless, it was shown that approximately half of patients will respond to an initial trial of an antidepressant, with only a third reaching clinical remission with that first trial. The mechanisms of response to antidepressant treatment are poorly understood, and only few biomarkers are identified than can predict response to antidepressants. Different biomarkers, such as markers of drug metabolism or blood-brain barrier function, the activity of specific brain areas or neurotransmitter systems, hormonal dysregulations or plasticity, and related molecular targets were suggested to predict response to antidepressant treatment. Further re-



search is needed to identify new biomarkers and improve treatment of patients with depression.

**KEY WORDS:**

*antidepressants, depression, treatment, side effects, efficacy*

zdravstveni stroški (42,3 %), nekoliko manj pa posredni stroški (35,7 %) in neposredni nezdravstveni stroški (22,0 %) (1). Izmed motenj v delovanju osrednjega živčevja je hujša oblika depresije v svetovnem merilu ena najpogostejših psihičnih motenj z visokim bremenom bolezni (2).

## 2 PREPOZNAVANJE DEPRESIJE

Depresivna epizoda se pri posamezniku utegne pojaviti le enkrat v življenju ali pa se ponovi v sklopu ponavljajoče se depresivne epizode ali drugih psihičnih motenj. Znano je, da so, v skladu z mednarodno klasifikacijo bolezni 10-revizija (WHO), za vse tri vrste depresivnih epizod glede na intenziteto (blaga, zmerna in huda) značilni simptomi depresivnega razpoloženja: izguba interesa in sposobnosti doživljanja veselja, zmanjšana energija, ki se pri posamezniku kaže v večji utrudljivosti in zmanjšani aktivnosti ter huda utrujenost že po manjšem naporu. Ostali pridruženi psihopatološki pojavi so še: zmanjšana koncentracija in pozornost, zmanjšano samospoštovanje in samozavest, občutki krivde in brez vrednosti (značilni tudi za blago depresivno epizodo), črnogledost, samomorilne misli in vedenje, motnje spanja, motnje apetita (3). Pri večini pacientov epizode trajajo med 3 in 12 meseci, pri čemer je najpogostejše obdobje trajanja epizode 6 mesecev. Pri manj kot desetini posameznikov traja depresivna epizoda tudi dve leti ali več. V tem primeru gre za kronični potek depresivne motnje (Za pregled glej 4).

Pristop k zdravljenju pacienta z depresijo je celosten in izhaja iz bio-psiho-socialnega modela. Zlasti v primeru zmerno hude in hude depresivne epizode je večinoma potrebno pri zdravljenju uporabiti tudi antidepresive (4).

## 3 ZDRAVLJENJE DEPRESIJE Z ANTIDEPRESIVI

Različni antidepresivi in druga psihotropna zdravila so se pri zdravljenju bolnikov s hudo depresivno motnjo izkazali za učinkovita (4). Ob uvajanju antidepresiva je zaradi boljšega sodelovanja pacienta pri nadaljnjem zdravljenju smiselno pacientu predstaviti prednosti in slabosti uvedbe posameznega antidepresiva ter ob ustreznih pojasnilih predati pacientu možnost, da antidepresiv izbere. Zlasti je pri izbiri antidepresiva potrebno na eni strani tehtati učinkovitost posameznih antidepresivov in na drugi strani prenosljivost in varnost njihove uporabe. Upoštevati je potrebno pacientovo starost, sočasne bolezni, pretekle zdravstvene težave, morebitno samomorilno ogroženost in druge dejavnike, ki vplivajo na izbiro antidepresiva. Odmerjanje antidepresivov je pri večini postopno, prav tako kot ukinjanje. Težave nastopajo ob primeru pojavljanja neželenih učinkov ali neučinkovitosti prvega antidepresiva (4). Ugotavljajo, da okrog polovica bolnikov ne odgovori na začetno zdravljenje z antidepresivom, le tretjina pa doseže klinično remisijo s prvim zdravljenjem. Ob menjavi antidepresivov, kombinacijah antidepresivov ali dodatnih psihoterapevtskih ukrepov se delež pacientov z remisijo povečuje z vsakim nadaljnjim korakom. Tako se je delež pacientov z doseženo remisijo povečal s posameznimi ukrepi (5). Za ocenjevanje uspeha zdravljenja depresije z antidepresivi se uporabljajo samoocenjevalne lestvice in testi, ki jih uporabi terapevt. Ne ugotavljajo bistvenih razlik v uspešnosti ocenjevanja med omenjenimi skupinami (5). Po neuspešnem zdravljenju s prvim antidepresivom obstajajo različne možnosti nadaljevanja zdravljenja od menjave antidepresiva, dodajanja drugega zdravila prvemu, povečevanju odmerka prvega antidepresiva, dodajanju sočasne psihoterapevtske obravnave ali drugo. Raziskave ne kažejo na pomembne razlike med različnimi pristopi zdravljenja po prvem neuspelem zdravljenju z antidepresivom (4).

## 4 OCENJEVANJE UČINKOVITOSTI ZDRAVLJENJA

Dosežena remisija in odziv na zdravljenja sta dva poglobljena kriterija ugotavljanja učinkovitosti in izida zdravljenja pacientov z depresijo z antidepresivi. Samo izraženost in potek

zdravljenja posameznega pacienta je mogoče spremljati z različnimi lestvicami. Za ocenjevanje izraženosti simptomov depresije se tako uporabljajo različne lestvice, na primer Hamiltonova lestvica za oceno depresivnosti (Hamilton Depression Rating Scale HAM-D – 17 postavk, maksimalno število točk 52, višja kot je skupna vrednost točk bolj je izražena depresija; HAM-D-21 z 21 postavkami) (5), Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS; 10 postavk, maksimalno število točk 60, višja kot je skupna vrednost točk bolj je izražena depresija) (6), Bekov vprašalnik za oceno depresivnosti (Beck Depression Inventory BDI; 21 vprašanj, maksimalno število točk 63, višja kot je skupna vrednost točk bolj je izražena depresija) (7) ali pa samooценjevalna lestvica za oceno depresivnosti in anksioznosti pri pacientih s sočasno telesno boleznijo, ki je prevedena tudi v slovenščino (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS, dve podlestvici za oceno depresivnosti in anksioznosti) (8).

Glede na izide the lestvic je mogoče tudi opredeliti odziv na zdravljenje in doseženo remisijo. Predlagane so mejne vrednosti na posameznih lestvicah, ko je mogoče ugotoviti, da je do odgovora na zdravljenje pri posameznem pacientu prišlo oziroma, da je pri pacientu dosežena remisija (9). Remisijo depresije je mogoče opredeliti z naslednjimi mejnimi vrednostmi na posameznih lestvicah HAMD-21  $\leq 7$ , HAMD-17  $\leq 6$ , MADRS  $\leq 7$  and BDI  $\leq 12$ . Odgovor na zdravljenje je mogoče opredeliti z zmanjšanjem na posameznih lestvicah za vsaj 47% na HAMD-21,  $\leq 57\%$  na HAMD-17,  $\leq 46\%$  na MADRS in 47% na BDI od izhodiščne vrednosti ob pričetku zdravljenja (9).

Pomembne razlike med skupinami pacientov, ki so prejeli placebo, in pacienti, ki so prejeli posamezen antidepressiv, je mogoče pričakovati po več tednih zdravljenja npr. po 4 do 6 tednih zdravljenja. Le posamezne študije kažejo na razlike med skupinama po tednu dni zdravljenja (4).

## 5 NEŽELENI UČINKI ANTIDEPRESIVOV

Neželene učinke je mogoče na čas pojavljanja razdeliti na tiste, ki se pojavljajo ob uvajanju zdravljenja, v prvih tednih, na tiste, ki se pojavljajo ob nadaljevanju zdravljenja in na tiste, ki se pojavljajo ob ukinjanju zdravljenja z antidepressivi. Ob uvajanju antidepressiva je tako mogoče pričakovati ne-

želene učinke kot so motnje v delovanju avtonomnega živčevja, prebavne težave, motnje spanja, utrujenost, tremor, potenje, spolne motnje (npr. nekateri zaviralci ponovnega privzema serotonina), vrtoglavica. Ob nadaljevanju zdravljenja z antidepressivi utegnejo vztrajati spolne motnje, motnje spanja, čustvena otopelost, sprememba telesne teže (npr. mirtazapin) in motnje spoznavnih sposobnosti. Življenjsko ogrožajoče so lahko serotoninški sindrom (agitacija, anksioznost, mioklonus, tremor, pospešena prebava, motnje v delovanju vegetativnega živčevja, tahikardija, tahipneja, povišana telesna temperatura, krči), ki se utegne pojaviti zlasti ob kombinaciji dveh antidepressivov (npr. eden od njiju ireverzibilni zaviralec monoaminooksidaze, delirantna stanja ob predpisovanju antidepressivov s pomembnim antiholinergičnim učinkom (npr. triciklični antidepressivi), motnje srčnega ritma (zlasti triciklični antidepressivi) in hipokalemije (tudi selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina). Prekinitveni simptomi ob opuščanju antidepressiva se lahko pojavijo pri večini antidepressivov v prvih nekaj dneh po hitri prekinitvi jemanja antidepressiva. Odpravljanje neželenih učinkov s predpisovnjem dodatnih zdravil večinoma ni smiselno. V primeru predoziranja tudi ne obstajajo specifični antidoti. V primeru serotoninškega sindroma je potrebno zdravljenje z antidepressivom prekiniti in zdravljenje nadaljevati s podpornim zdravljenjem (4).

## 6 PREDVIDEVANJE ODGOVORA NA ZDRAVLJENJE Z ANTIDEPRESIVI

Poznani so različni dejavniki, ki napovedujejo izid zdravljenja depresivne epizode pri posamezniku, kot so: trajanje depresivnih epizod, komorbidnost in funkcioniranje pacientov ob pričetku zdravljenja (10). Mehanizmi odziva na zdravljenje z antidepressivi so slabo poznani in le nekaj bioloških označevalcev je mogoče uporabiti za napoved odziva na antidepressive (11). Predlagani so bili različni biološki označevalci, kot so: označevalci presnove zdravil, označevalci funkcije možgansko-žilne pregrade, označevalci delovanja določenih možganskih področij ali sistemov z različnimi živčnimi prenašalci, hormonskega neravnovesja ali plastičnosti (na primer BDNF) in sorodnih molekul, z namenom napovedi odziva na zdravljenje z antidepressivi (11, 12).

Tako so v metaanalizi, ki je zajela 16 genskih različic v 11 različnih genih, povezanih z učinkovitostjo antidepressivov pri zdravljenju depresivnih epizod pokazali, da je izmed

vseh vključenih genskih različic z učinkovitostjo antidepresivov bila povezana le Val66Met genska različica (12).

## 7 SKLEP

Ustrezen pričetek zdravljenja z antidepresivom je prilagojen pacientu ob upoštevanju pacientovih želja ob predstavitvi pričakovane učinkovitosti, prenosljivosti in varnosti uporabe antidepresiva. Potrebne so nadaljnje raziskave za opredelitev novih bioloških označevalcev z namenom izboljšanja zdravljenja pacientov z depresijo.

## 8 LITERATURA

1. Bon J, Koritnik B, Bresjanac M, et al. Stroški možganskih bolezni v Sloveniji v letu 2010. *Zdrav Vestn* 2013; 82: 164-175.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3(11):e442.
3. Svetovna zdravstvena organizacija. Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene. Deseta revizija. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja, 1995.
4. Pregelj P, Kores-Plesničar B, Tomori M, Zalar B, Zihel S (uredniki). *Psihijatrija*. 1. izd. Ljubljana: Psihijatrična klinika, 2013.
5. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
6. Williams JBW, Kobak KA. Development and reliability of a structured interview guide for the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (SIGMA). *The British Journal of Psychiatry* 2008; 192: 52-58.
7. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561-571.
8. Miklavcic IV, Snoj Z, Mlakar J, Pregelj P. Validation of the Slovenian version of Hospital Anxiety and Depression Scale in female cancer patients. *Psychiatr Danub* 2008; 20:148-152.
9. Riedel M, Möller HJ, Obermeier M, et al. Response and remission criteria in major depression—a validation of current practice. *J Psychiatr Res* 2010; 44: 1063-1068.
10. Sinyor M, Schaffer A, Levitt A. The sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D) trial: a review. *Can J Psychiatry* 2010; 55(3): 126-35.
11. El-Hage W, Leman S, Camus V, Belzung C. Mechanisms of antidepressant resistance. *Front Pharmacol* 2013; 4:146.
12. Niitsu T, Fabbri C, Bentini F, Serretti A. Pharmacogenetics in major depression: a comprehensive meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013; 45: 183-94.



# UPORABA ANTIPSIHOTIKOV IZVEN INDIKACIJ OFF- LABEL USE OF ANTIPSYCHOTICS

AVTOR / AUTHOR:

dr. Virginija Novak Grubič, dr. med., spec.

*Psihiatrična klinika Ljubljana, Studenec 48,  
1260 Ljubljana Polje*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: [Virginija.novak@psih-klinika.si](mailto:Virginija.novak@psih-klinika.si)

Tel.: 00386 1 5872 100

## 1 UVOD

Antipsihotiki (AP) so v uporabi več kot 50 let (1). Ko se je v petdesetih letih prejšnjega stoletja začel klinično uporabljati klorpromazin, je to pomenilo revolucijo v zdravljenju hudih duševnih motenj, predvsem različnih oblik shizofrenije. Prvo navdušenje je sicer kasneje nekoliko popustilo, ker se je izkazalo, da antipsihotiki ne pomagajo vsem bolnikom. Prav tako so se ob široki uporabi pojavljali tudi neželeni učinki, kar še danes vpliva na predpisovanje.

Moderna psihofarmakoterapija danes temelji na znanstvenih podatkih o učinkovitosti in prenosljivosti, pridobljenih s kontroliranimi, randomiziranimi raziskavami na populacijah bolnikov in strokovnem konsenzu, kar je tudi osnova različnih smernic zdravljenja (1).

Danes so v uporabi različni antipsihotiki, ki se ločijo po farmakološkem profilu, predvsem po tipu delovanja na različne re-

## POVZETEK

Antipsihotiki, predvsem atipični, se pogosto predpisujejo izven uradnih indikacij ali dovoljenja. Predpisovanje vključuje različne starostne skupine kot so otroci, mladostniki in starostniki ter bolnike z različnimi duševnimi motnjami, kot so obsesivno-kompulzivna motnja, anksiozne motnje, postravmatska stresna motnja, osebnostne motnje, bolezni odvisnosti in druge. Antipsihotike se najpogosteje predpiše za obvladovanje različnih psihopatoloških simptomov ali vedenjskih odklonov. Takšno predpisovanje ni prepovedano, mora pa biti v interesu zdravljenja bolnika, ob upoštevanju strokovnih priporočil in varnosti. Članek na kratko povzema področje predpisovanja antipsihotikov izven uradnih indikacij pri različnih skupinah bolnikov glede na starost, diagnozo in simptome.

## KLJUČNE BESEDE:

*antipsihotiki, diagnoze, indikacije*

## POVZETEK

Off-label and off-license use of antipsychotics, especially atypicals is common. They are prescribed to children, adolescents or geriatric patients, as well as for diagnoses like obsessive – compulsive disorder, general anxiety disorder, posttraumatic stress disorder, personality disorders, in patients with psychoactive drug use and others. Antipsychotics are used to reduce psychopathological symptoms and behavioral disturbances. Off-label prescribing is not prohibited, however, it should comply with the benefits and safety considerations. A short overview of off-label and off-license prescribing of antipsychotics is presented.

## KEY WORDS:

*antipsychotics, diagnose, indications*

ceptorje 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 seda-

tivni in vplivajo na porast telesne teže. Ravno delovanje na različne AAP receptorje je pripomoglo k široki uporabi teh zdravil izven osnovnih indikacij.

Večina antipsihotikov je registrirana za zdravljenje shizofrenije. Dodatno 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 (aripiprazol, risperidon) in za zdravljenje hude depresivne epizode (aripiprazol, asenapin, paliperidon, kvetiapin, klopazapin, z ali brez antidepresiva) (2).

Podatki kažejo, da se do 65% AP predpiše izven uradne indikacije (3). V ZDA je najpogosteje predpisan kvetiapin, sledi mu risperidon in nato skupina TAP (4). V Veliki Britaniji je bil najpogosteje predpisan antipsihotik olanzapin (5), ki je tudi najpogosteje predpisan izven indikacije za bolnike s postravmatsko stresno motnjo (PTSM), obsesivno kompulzivno motnjo (OKM), mejno osebnostno motnjo in demenco (6).

V Sloveniji so registrani sledeči AAP: aripiprazol, kvetiapin, klopazapin, olanzapin, risperidon, paliperidon, ziprazidon, asenapin, amisulpirid, sulpirid, od TAP pa flufenazin, zuklopentiksol, flupentiksol, promazin, levomepromazin in haloperidol. Večina je registrirana le za zdravljenje shizofrenije oz. shizoafektivne motnje, nekateri AAP pa dodatno za BMR (aripiprazol, kvetiapin, risperidon, olanzapin), medtem ko je asenapin registriran le za manično epizodo pri BMR, ne pa za shizofrenijo.

## 2 UPORABA ANTIPSIHOTIKOV IZVEN INDIKACIJ

V klinični praksi pogosto nastane potreba po uporabi antipsihotikov izven uradne indikacije (angl. off-label) oz. izven dovoljenja (angl. off-license). 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 (7). 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 populacije bolnikov, ki niso bili vključeni v klinične študije za registracijo določenega AP, gre za uporabo izven indikacije oz. dovoljenja.

Agencija za zdravstvene raziskave in kakovost (Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ) je v poročilu iz l. 2011 povzela izsledke raziskav in drugih kliničnih podatkov o uporabi AAP pri različnih indikacijah kot so motnje pomanjkljive pozornosti s hiperaktivnostjo (angl. ADHD), motnje hranjenja, huda agitacija pri demenci, depresija, osebnostne motnje, PTSM, avtizem, nespečnost, odvisnost in Tourettov sindrom (8). V analizi so ugotovili nekaj manjših ugodnih učinkov AAP. Tako je bil kvetiapin učinkovitejši od placeba pri generalizirani anksiozni motnji (GAM); risperidon pri OKM, olanzapin, risperidon in aripiprazol pa pri demenci. Vse raziskave so izpostavile pogostost neželenih učinkov, tudi nevarnih. Pri starostnikih se je povečalo tveganje za možgansko kap, motnje mikcije, nevrološke simptome, pri mlajših pa je prišlo do porasta telesne teže, utrujenosti, akatizije in nevroloških simptomov. Pri motnjah hranjenja in osebnostnih motnjah niso dokazali terapevtskih učinkov. V ZDA je izven indikacij najpogosteje predpisan risperidon, sledijo kvetiapin in olanzapin. Uporaba AP pri starostnikih se je po letu 2005 zmanjšala zaradi opozoril FDA (t.i. »Black box warning«). Le ta se nanašajo na podatke o povečani smrtnosti ob uporabi AP pri starejših.

### 2.1 AP PRI DRUGIH OBLIKAH PSIHOZ IN BOLEZNIH ODVISNOSTI

Poleg zdravljenja shizofrenije, ki ima po Mednarodni Klasifikaciji bolezni, 10. revizija (MKB-10) 10 kliničnih oblik, in bipolarnе motnje razpoloženja, se AP uporabljajo za simptomatsko zdravljenje pri večini psihiatričnih diagnoz in jih vključujejo tudi različne klinične smernice (9, 10). Najpogostejša in tudi povsem upravičena je uporaba pri drugih oblikah neorganskih psihoz. Sem sodijo blodnjave motnje, akutne in prehodne psihotične motnje in vse diagnoze, zajete pod šifro F21 - 29 v MKB.

Druga skupina so organske psihoze s prisotnimi psihotičnimi, vedenjskimi ali afektivnimi simptomi. Le-te se pojavljajo v okviru različnih organskih bolezni, ki prizadenejo možgane (vnetne, degenerativne, sistemske, poškodbe). Kažejo se najpogosteje z motnjami vedenja, kvalitativnimi motnjami zavesti (predvsem kot delirij) in tudi s psihotičnimi ali afektivnimi simptomi. V primeru predpisovanja AP je potrebna previdnost, nižje odmerjanje in kratkotrajna uporaba, le do umiritve simptomov. Ti bolniki so namreč zaradi organske osnove motnje bolj občutljivi za neželene učinke, predvsem nevrološke.

Tretja skupina so boleznj odvisnosti. Tu se AP uporabljajo predvsem pri zapletih, kot so: abstinenčna kriza z delirijem, s substanco povzročena psihoza, izjemoma za umirjanje akutne agitacije. AP tako priporoča večina smernic, je pa priporočena le kratkotrajna uporaba (11)

## 2. 2 NEVROTSKE, S STRESOM POVEZANE IN SOMATOFORMNE MOTNJE TER MOTNJE SPANJA

To je področje, kjer je uporaba AP morda še najbolj sporna. Bolniki namreč nimajo znakov psihoze, so pa lahko zelo tesnobni, vznemirjeni, s hudimi motnjami spanja in slabo obvladanim vedenjem. Ta stanja se najpogosteje zdravi z antidepresivi in kratkotrajno uporabo anksiolitikov ali uspaval, poudarek pa naj bo na psihoterapevtski obravnavi. Danes se tem bolnikom, predvsem z bolj izraženimi simptomi, pogosto predpisuje nizke odmerke AAP, kar naj bi ugodno vplivalo na tesnobo in nespečnost, in ima osnovo v njihovem farmakološkem profilu (1). Obstaja nekaj kliničnih raziskav in poročil kliničnih primerov o ugodnih učinkih TAP in AAP pri OKM, PTSM in GAM (12). Drugi razlog je preprečevanje razvoja odvisnosti od benzodiazepinov. Zato se pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za razvoj odvisnosti tudi v primeru motenj spanja, v klinični praksi predpisuje nizke odmerke nekaterih AAP. V eni večjih raziskav v ZDA pri bolnikih s psihozami so ugotovili, da je za nespečnost tretjina teh bolnikov uporabljala AAP, najpogosteje kvetiapin (13). Vendar pa študije kažejo, da AP nimajo dovolj pričakovanega uspavalnega učinka, in je uporaba v tej indikaciji vprašljiva, predvsem tudi iz stališča varnosti.

## 2. 3 OSEBNOSTNE MOTNJE

Predpisovanje AP pri osebnostnih motnjah ni redko, in predstavlja »sivo cono«. Po MKB obstaja 10 vrst specifičnih osebnostnih motenj. Gre za poudarjene določene značilnosti, ki prizadetim osebam povzročajo različne psihološke težave, občasno tako hude, da je potrebno psihiatrično zdravljenje. V porastu je t.i. mejna osebnostna motnja (angl. »borderline«), za katero je značilno slabo obvladovanje impulzov in emocij. Ker pride lahko do kratkotrajnih psihotičnih dekompenzacij, ali vedenjskih simptomov, je uporaba AP pri teh osebah pogosta. Druga skupina so osebe z disocialno osebnostno motnjo, kjer se AP uporabljajo za obvladovanje impulzivnosti in agresivnosti. Pogosto te osebe AP tudi zlorabljajo v kombinacijah z drugimi psihoaktivnimi substancami. Obstaja nekaj podatkov iz večinoma manjših kliničnih raziskav, ki kažejo na učinkovitost AAP pri zdravljenju nekaterih simptomov, kot so impulzivnost, agresivnost, jezavost in psihotičnost pri tej populaciji (14).

## 2. 4 OSEBE Z MOTNJO V DUŠEVNEM RAZVOJU

Tudi pri osebah, ki imajo od rojstva moten duševni razvoj se občasno, tudi že v otroštvu lahko pojavijo hudi vedenjski odkloni ali pa znaki podobni psihozi. AP se tako uporabljajo za obvladovanje motenega vedenja oz. psihotičnih simptomov. Na voljo je nekaj kliničnih podatkov in študij, kjer so bili AP učinkoviti pri obvladovanju avto in heteroagresivnega vedenja (tioridazin, risperidon, flufenazin, haloperidol, klozapin) (15). V praksi se pogosto izkaže večja občutljivost za neželene, predvsem nevrološke, učinke, zato je potrebno pazljivo odmerjanje in pravilna izbira AP.

## 2. 5 AP PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI

Na splošno se veliko zdravil uporablja pri otrocih in mladostnikih izven dovoljenja (licence), 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 (16). V literaturi je namreč malo poročil o varnosti za AAP pri tej populaciji. Pregledna raziskava podatkov primerjave koristi in škodljivosti AP ni doprinesla jasnih rezultatov, čeprav so bili AP v primerjavi s placebom bolj učinkoviti pri otrocih s shizofrenijo, vedenjskimi motnjami in tiki (17). Med neželenimi učinki je bilo najpogostejše zvišanje telesne teže po olanzapinu in zvišanje prolaktina po risperidonu.

TAP so tako dovoljeni za psihozo, hude vedenjske motnje, shizofrenijo in Tourettov sindrom večinoma od 12. leta starost, klorpromazin pa celo od 6 meseca (18). Med AAP je aripiprazol indiciran za shizofrenijo in akutno manijo od 10. oz. 12. leta; risperidon pa še dodatno za iritabilnost pri avtizmu že od 5 leta naprej. V ZDA se pogosto za psihoze, bipolarnost, tike, avtizem in vedenjsko odklone uporabljajo klozapin, olanzapin, kvetiapin in ziprazidon, a vse izven dovoljenja (19). Pri nas v klinični praksi uporabljamo tudi haloperidol, a večinoma le kratkotrajno.

## 2. 6 AP PRI STAROSTNIKI

Večina AP nima indikacije za uporabo pri bolnikih z demenco. Ker pa se pri skoraj polovici bolnikov z Alzheimerjevo demenco (AD) občasno pojavijo vedenjski simptomi kot agitacija, psihoza, depresija, se antipsihotiki občasno predpisujejo pri 25-50% teh bolnikov (20).

Risperidon se je v kontroliranih raziskavah pokazal učinkovit za obvladovanje agresije, agitacije in psihoze (21) in je registri-



ran za zdravljenje agresivnega vedenja pri bolnikih z AD z omejitvijo uporabe do 6 tednov. Ob tem se opozarja na neželene učinke, predvsem nevrološke in hudo reakcijo pri demenci z Levyjevimi telesci, kakor tudi na povečano tveganje vaskularnih dogodkov po AAP in TAP (22). V raziskavah se je pokazalo, da ukinitvev AP tudi po dolgotrajnem jemanju ni vodila v poslabšanje stanja, in da so za vedenjske odklone pomembnejši okoljski dejavniki (23). Sodobna priporočila tako priporočajo čim krajšo in racionalno uporabo AP in le v primeru, ko so ostale psihosocialne možnosti izčrpane (20). S pravnega vidika se zato predlaga boljšo regulacijo predpisovanja AP izven indikacije starostnikom (24).

## 3 SKLEP

Predvsem široka uporaba AAP, ki so se izkazali za relativno varna zdravila, je pripomogla k danes zelo pogosti uporabi teh zdravil izven registriranih indikacij. Večinoma je uporaba upravičena in koristna, ponekod tudi podprta s strokovnim soglasjem v smernicah zdravljenja in rezultati manjših kliničnih raziskav. Še vedno pa so podatki o učinkovitosti v primerjavi s tveganji pomanjkljivi, saj ni na voljo večjih kontroliranih kliničnih raziskav, za kar je verjetno kriva raznolikost bolnikov in zapleten izbor vzorca ter pomanjkanje interesa s strani farmacevtske industrije. Uporabo opravičujejo farmakološke značilnosti posameznega AP. Na splošno se priporoča čim krajše zdravljenje in v nižjih odmerkih kot v uradnih indikacijah. Potrebno je soglasje bolnika in pravilna informacija o zdravilu in pričakovanem učinku oz. nevarnosti neželenih učinkov. Zdravnik, ki predpiše zdravilo izven uradnih indikacij, se mora zavedati svoje poklicne odgovornosti in tudi ustrezno zabeležiti razloge za uvedbo zdravila v medicinsko dokumentacijo.

## 4 LITERATURA

1. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology of Antipsychotics and Mood Stabilizers*. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2002.
2. 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.
3. Sugerman P, Mitchel A, Frogley C, Dickens GL, Picchioni M. *Off-license prescribing and regulation in psychiatry: current challenges require a new model of governance*. *Ther Adv Psychopharmacol* 2013; 314: 233-243.
4. 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.
5. Hodgson R & Belgamwar R. The use of atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia in North Staffordshire. *Hum Psychopharmacol* 2005; 20: 141-147.
6. Maglione M, Maher AR, Hu J, Wang Z, Shanman R, Shekelle PG, Roth B, Hilton L, SuttropMJ. Off-label use of atypical antipsychotics: an update (internet). Rockville agency for Healthcare Research and Quality, USA, 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22132426>.
7. Roberts R, Rodriguez W, Murphy D, Crescenzi T. Pediatric drug labeling. *JAMA* 2003; 290: 905-911.
8. Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update. AHRQ pub., 2011. <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/offlabelantipsych.cfm>.
9. Mednarodna klasifikacija bolezni, 10. revizija. Inštitut za varovanje zdravja, Ljubljana, 1995.
10. National Collaborating Centre for Mental Health (NICE) Guidelines. <http://www.nice.org.uk>.
11. Petit JR. *Handbook of Emergency Psychiatry*. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, USA, 2004.
12. Nutt D & Ballenger J eds. *Anxiety Disorders*. Blackwell publ., 2005.
13. Hermes EDA, Sernyak M, Rosenheck R. Use of second generation antipsychotic agents for sleep and sedation: a provider survey. *Sleep* 2013; 36: 597-600.
14. Rosenbluth M, Sinyor M. Off-label use of atypical antipsychotics in personality disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 1575-1585.
15. Borthwick-Duffy SA. Epidemiology and prevalence of psychopathology in people with mental retardation. *J Consult Clin Psychol* 1994; 62: 17-27.
16. 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.
17. Seida JC, Schouten JR, Newton AS, Mousavi SS, Beath A, Vandermeer B, Dryden DM, Carrey N. Antipsychotics for children and young adults: a comparative effectiveness review. *Pediatrics* 2012; 129: 771-784.
18. *Physician Desk Reference*, 66th edition. 2011.
19. Green WH. *Child and Adolescent Clinical Psychopharmacology 4th edition*. Lippincott Williams&Wilkins, New York, 2007.
20. O'Brien JT. Antipsychotics for people with dementia. *BMJ* 2008; 337: 64-65.
21. Katz I, Deyn PP, Mintzer J, Greenspan A, Zhu Y, Brodathy H. The efficacy and safety of risperidone in the treatment of psychosis in Alzheimer's disease and mixed dementia: a meta-analysis of 4 placebo-controlled clinical trials. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22: 475-484.
22. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodathy H, Fratiglioni L, Ganguli M. et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112-2117.
23. Fossey J, Ballard C, Juszcak E, James I, Adler N, Jacoby R et al. Effect of enhanced psychosocial care on antipsychotic use in nursing home residents with severe dementia: cluster randomized trial. *BMJ* 2006; 332: 756-761.
24. Harding R, Peel E. He was like a zombie: off-label prescription of antipsychotic drugs in dementia. *Med Law Rev* 2013; 31: 243-277.

# 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 farmacevtom 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 menjava 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 ustrezno 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  $\geq 9$  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 smotna, 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 nižati 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 klopazin. 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, vznemirjenosti in/ali psihoza. Ukinitve majhnih odmerkov sedativnih antipsihotikov (npr. kvetiapina, klopazina 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 uspavala, 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 farmaceutov 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.



# KLINIČNO POMEMBNE RAZLIKE, PREPOZNAVANJE IN UKREPI PRI PREDOZIRANJU BENZODIAZEPINOV

## CLINICAL FEATURES, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BENZODIAZEPINE OVERDOSE

AVTOR / AUTHOR:

doc. dr. Miran Brvar, dr. med.

*Center za zastrupitve, Interna klinika, Univerzitetni  
klinični center Ljubljana, Zaloška cEsa 7, 1525  
Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: milan.brvar@kclj.si

### POVZETEK

Zastrupitve (predoziranja) z benzodiazepini so najpogostejše namerne zastrupitve z zdravili v Sloveniji. Najpogostejše so zastrupitve z alprazolamom, diazepamom, bromazepamom, lorazepamom in flurazepamom. Znaki blage zastrupitve z benzodiazepini so zaspanost, nerazumljiv govor in zanašanje pri hoji, pri hudi zastrupitvi pa zastrupljenec izgubi zavest in prične plitko in počasi dihati ter na koncu preneha dihati. Pri nezavestnih zastrupljenih lahko zastrupitev z benzodiazepini najhitreje ugotovimo s flumazenilom, ki je kompetitivni antagonist za receptorje GABA. Zdravljenje zastrupitev z benzodiazepini je predvsem podporno, poleg tega pa lahko uporabimo tudi antidot flumazenil in aktivno oglje.

### KLJUČNE BESEDE:

*benzodiazepini, zastrupitve, predoziranja, nezavest, flumazenil*

### POVZETEK

Benzodiazepines are the most common group of drugs used in deliberate self-poisoning in Slovenia. The most frequently benzodiazepine poisoning include alprazolam, diazepam, bromazepam, lorazepam and flurazepam. Patients with a mild benzodiazepine overdose display drowsiness, dysarthria and ataxia. In large doses, benzodiazepine can cause coma and respiratory depression, and death. Flumazenil, which is a competitive antagonist of GABA receptors, can help to confirm a suspected diagnosis of benzodiazepine overdose in unconscious poisoned patients. The management of acute benzodiazepine poisoning is mainly supportive. In addition, flumazenil and activated charcoal could be used.

### KEY WORDS:

*benzodiazepine, poisoning, overdose, unconsciousness, flumazenil*

# 1 UVOD

Predoziranja oziroma zastrupitve z zdravili v Sloveniji, podobno kot v drugih razvitih državah, predstavljajo dve tretjini vseh prijavljenih zastrupitev odraslih bolnikov (1). Velika večina zastrupitev z zdravili je posledica namernih zaužitij zdravil v samomorilne namene v domačem stanovanju (1). Zastrupitve z zdravili v samomorilne namene so pri nas najpogostejše spomladi, nekoliko manjši vrh v pogostosti pa je tudi jeseni (1).

Zastrupitve z zdravili v samomorilne namene so v Sloveniji najpogostejše z zdravili za živčevje, ki predstavljajo okoli 80 % vseh zdravil, zaužitih v samomorilne namene. Verjetno je to posledica velike dostopnosti teh zdravil, saj imajo bolniki, ki se zastrupijo z zdravili, pogosto duševne, predvsem anksiozne motnje (1-3). Približno 45 % zdravil, zaužitih v samomorilne namene, predstavljajo anksiolitiki, hipnotiki in sedativi, kjer prevladujejo benzodiazepini (1). Med desetimi najpogostejšimi posameznimi zdravili, ki jih bolniki zaužijejo v samomorilne namene, je šest benzodiazepinov in njim sorodnih zdravil (alprazolam, diazepam, bromazepam, lorazepam, flurazepam in zolpidem) (1). Na Internistični prvi pomoči Interne klinike UKC Ljubljana so benzodiazepini tako leta 2012 predstavljali 120 zaužitih zdravil od vseh 292 zaužitih zdravil v samomorilne namene (41%). Ob tem pa je bilo leta 2012 na Internistični prvi pomoči še 29 zastrupi-

tev z zolpidemom (10%). Zastrupitve z benzodiazepini so najpogostejše zastrupitve z zdravili tudi v drugih državah EU, na primer v Italiji (4), Nemčiji (5) in Belgiji (6), medtem ko so na primer v Grčiji in Veliki Britaniji zastrupitve z benzodiazepini redkejšje in v Veliki Britaniji predstavljajo le 18 % vseh namernih zastrupitev z zdravili (7). Pogoste zastrupitve z benzodiazepini v Sloveniji verjetno nakazujejo veliko predpisovanje, lahko dostopnost in verjetno pogosto zlorabljanje benzodiazepinov in njim sorodnih zdravil.

## 2 PRIKAZ PRIMERA

45-letno bolnico je mož našel zvečer pobruhana in negibno na tleh v stanovanju. Ob klicanju in tresenju se ni prebudila, dihala je plitko in počasno, imela je šibek utrip. Položil jo je v bočni položaj in po telefonu poklical pomoč (112). Očistil ji je usta in ob njej počakal reševalce. V bližnjem košu za smeti je našel prazne škatlice diazepam in na mizi poslovilno pismo. Dežurna zdravnica je bolnici zaradi suma na zastrupitev z diazepamom dala protistrup flumazenil 0,2 mg i.v. in po eni minuti še 0,3 mg i.v., po katerem se je pričela prebujati in globlje dihati. Z rešilnim vozilom so jo nato ležečo v bočnem položaju odpeljali v bolnišnico. S seboj so vzeli prazne škatlice zdravil in poslovilno pismo. V urgentni ambulanti so ji dali aktivno oglje ter odvajalo. Zaradi plitkega in prepočasnega dihanja je ponoči še nekajkrat

Tabela 1. Farmakokinetične lastnosti benzodiazepinov (8)

	Biološka uporabnost (%)	T <sub>maks</sub> (h)	Vd (L/kg)	T <sub>1/2</sub> (h)	Očistek (l/h/kg)	Vezava na proteine (%)	Aktivni presnovki (T <sub>1/2</sub> , h)
<b>alprazolam</b>	92	1-2		11-15	0,05-0,07	70-80	1-hiroksialprazolam (kratek); 4-hidroksialprazolam (kratek)
<b>bromazepam</b>	84	1-4	1,4	12-32	0,04	70	-
<b>klonazepam</b>	80-90	4	2-4	20-40	0,05	47-82	7-aminoklonazepam
<b>diazepam</b>	98	0,5-1,5	1-2	24-48	0,02-0,03	98-99	N-desmetildiazepam; oksazepam; temazepam (120)
<b>flurazepam</b>	10-15	?	8	2-3	2,22	75-83	N-desalkilflurazepam (47-100); N-(2-hidroksietil)-flurazepam (10-20)
<b>lorazepam</b>	90-93	2	0,8-1,6	10-20	0,05-0,08	85	-
<b>nitrazepam</b>	53-94	1,5	1,5-2,8	24-30	0,07	85	-
<b>midazolam</b>	31-72	0,3-1	0,8-1,7	2	0,24-0,49	96	1-hidroksimidazolam (<1)
<b>oksazepam</b>	93	2-3	0,5-2,0	4-15	0,04-0,17	-	-



prejela protistrup flumazenil. Drugi dan je bila zbudjena. Pregledal jo je psihiater.

## 3 TOKSIKOKINETIKA IN TOKSIKODINAMIKA BENZODIAZEPINOV

Potek zastrupitev z benzodiazepini je odvisen od njihovih farmakokinetičnih lastnosti (Tabela 1) (8), pomembne so predvsem njihova hitrost absorpcije in izločanja oziroma razpolovni čas ter nastajanje aktivnih presnovkov. Razpolovni časi benzodiazepinov v krvi so od 2 do 48 ur, pri nekaterih presnovkih pa tudi do 120 ur (diazepam) (8-10). Glede na to benzodiazepine delimo na kratkodelujoče (npr. midazolam), srednje dolgodelujoče (npr. alprazolam) in dolgodelujoče (npr. diazepam).

Benzodiazepini se vežejo na benzodiazepinska vezavna mesta na receptorjih za gama-aminomasleno kislino (GABA) in okrepijo delovanje inhibitornega živčnega prenašalca GABA v možganih ter s tem povzročijo motnjo zavesti.

Razmerje med terapevtskim in toksičnim odmerkom benzodiazepinov je zelo veliko, saj celo 20-kratni priporočeni odmerek diazepam ne povzroči pomembnejše motnje zavesti (9). Poleg tega se pri dolgotrajnem uživanju benzodiazepinov razvije toleranca, ki pomembno vpliva na potek zastrupitve.

## 4 KLINIČNA SLIKA ZASTRUPITVE

Znaki blage zastrupitve z benzodiazepini so somnolenca, dizartrija, ataksija in nistagmus. Pri hudi zastrupitvi pa zastrupljenec izgubi zavest in prične plitko in počasi dihati ter na koncu preneha dihati. Ob tem so zastrupljeni tudi ohlapni in pogosto podhlajeni (9). Bolniki se zastrupitve običajno ne spominjajo zaradi retrogradne in anterogradne amnezije ob predoziranju benzodiazepinov. Smrti zaradi zastrupitev samo z benzodiazepini so zelo redke, pogostejše so smrti zaradi hkratnih zastrupitev z benzodiazepini in etanolom, drugimi zdravili ali prepovedanimi drogami.

Simptomi in znaki zastrupitev z različnimi benzodiazepini so podobni, različni klinični poteki zastrupitev pa so predvsem posledica njihovih različnih farmakokinetičnih lastnosti (Tabela 1) (8). Pri zastrupitvah s hitro delujočimi benzodiazepini, npr. midazolamom, bolniki hitro izgubijo zavest, pri zastrupitvah z benzodiazepini z dolgimi razpolovnimi časi izločanja in aktivnimi presnovki pa klinična slika zastrupitve vztraja več dni, npr. pri diazepamu. Zastoj dihanja je tako verjetnejši pri hitro delujočih benzodiazepinih, kot sta alprazolam in midazolam (9).

## 5 PREPOZNAVANJE ZASTRUPITVE

Na zastrupitev z zdravili največkrat pomislimo na osnovi anamnestičnih in heteroanamnestičnih podatkov o zaužitju zdravil, okoliščinah, najdenih poslovnih pismih, praznih ovojninah itn. Pri nezavestnih zastrupljenih lahko zastrupitev z benzodiazepini najhitreje potrdimo z uporabo flumazenila, ki je kompetitivni antagonist benzodiazepinov na receptorjih GABA, saj se nezavestni zastrupljeni z benzodiazepini po intravenski injekciji flumazenila takoj prebudijo (9).

V primeru suma na zastrupitev moramo vsem bolnikom čim hitreje vzeti in ustrezno shraniti biološke vzorce (pri temperaturi 4°C) zaradi morebitne kasnejše toksikološke analize, npr. v sodnomoedske namene. Izpostavo benzodiazepinom lahko sicer hitro potrdimo s hitrimi imunskimi testi urina na benzodiazepine, vendar se moramo ob tem zavedati, da nivo benzodiazepinov v urinu ne sovпада s težo zastrupitve in ne koristi pri nujnem zdravljenju bolnikov (10). V zadnjem času imamo na voljo tudi hitre imunske teste slin na benzodiazepine, ki so enostavni in prijazni do bolnikov in zdravstvenega osebja, saj ni potrebno rokovati z urinom. Pri tem pa moramo upoštevati, da imajo imunski testi različne senzitivnosti in specifičnosti za posamezne benzodiazepine, zato lahko s temi testiranjmi spregledamo nekatere novejšje benzodiazepine, posebno če so v urinu prisotni le v nizkih koncentracijah (npr. alprazolam), in dobimo lažno negativne rezultate testov (10). Po drugi strani pa lahko dobimo tudi lažno pozitivne rezultate imunskih testov na benzodiazepine.

V primeru, da želimo oziroma moramo nedvoumno potrditi zastrupitev z benzodiazepini, moramo vzorca urina in krvi

poslati v toksikološki laboratoriji Inštituta za sodno medicino Medicinske fakultete v Ljubljani, kjer lahko s plinsko ali tekočinsko kromatografijo in masno spektrometrijo potrdijo zastrupitev z benzodiazepini in hkrati določijo vrsto zdravil in njihove presnovke ter izmerijo koncentracije.

## 6 ZDRAVLJENJE

Prva pomoč in nujna medicinska pomoč pri zastrupitvah sta prikazani v tabeli 2. Nezavestnim bolnikom moramo takoj oskrbeti dihalno pot in jih pričeti zdraviti s kisikom ter z umetnim predihavanjem, če je le-to potrebno. Pri nezavestnih bolnikih z respiratorno insuficienco zaradi hipoventilacije moramo ob sumu na zastrupitev z benzodiazepini čim hitreje uporabiti antidot flumazenil, vendar moramo bolniku kljub temu pred tem oskrbeti dihalno pot in mu dati kisik (9). V primeru, da se bolnik po flumazenilu ne prebudi, lahko ob sumu na zastrupitev z opiodi bolniku damo še nalokson ter preverimo nivo glukoze v krvi oziroma jim damo intravenski odmerek 100 ml 25 % glukoze. Hipotenzijo pri zastrupitvah pričnemo zdraviti z infuzijo 500 ml 0,9 % natrijevega klorida ali koloidne raztopine. Hipotermija je pogost zaplet pri zastrupljenih z moteno zavestjo, zato

moramo vsem izmeriti temperaturo telesne sredice in jih po potrebi pričeti ogrevati.

Zastrupljenec z benzodiazepini damo aktivno oglje in odvajalo za dekontaminacijo prebavil. Izpiranje želodca pri zastrupitvah z benzodiazepini ni potrebno, razen pri zastrupljenih, ki so zaužili ogromno količino benzodiazepinov in so prišli v urgentno ambulanto v prvi uri po zastrupitvi (10). Hemodializa in podobne metode pri zdravljenju zastrupitev z benzodiazepini niso učinkovite zaradi njihovega velika porazdelitvenega volumna, poleg tega pa niso niti potrebne (9).

## 7 FLUMAZENIL

Flumazenil je antidot oziroma protistrup pri zastrupitvah z benzodiazepini. Flumazenil je kompetitivni antagonist na GABA-a receptorjih v možganih. Deluje zelo hitro, saj se stanje zavesti pri zastrupljenju z benzodiazepini izboljša že po 1-2 minutah, vrh delovanja flumazenila pa je dosežen 6-10 minut po intravenskem odmerku (11). Priporočeni prvi odmerek flumazenila je 0,2 mg, če se stanje zavesti in dihanja ne izboljšata damo bolniku po eni minuti še preostalih

Tabela 2. Prva in nujna medicinska pomoč pri zastrupitvah z benzodiazepini

### Prva pomoč:

- preverimo, vzpostavimo in vzdržujemo osnovne življenjske funkcije s temeljnimi postopki oživljanja;
- nezavestnega položimo v bočni položaj in ga ves čas opazujemo;
- pokličemo pomoč;
- odstranimo zdravilo:
  - očistimo ustno votlino;
  - bruhanje izzovemo le po posvetu z zdravnikom;
  - aktivno oglje damo le po posvetu z zdravnikom;
- poiščemo in shranimo prazne škatlice zdravil, tablete in izbruhanino.

### Nujna medicinska pomoč:

- preverimo in vzdržujemo osnovne življenjske funkcije ter pričnemo s podpornim zdravljenjem:
  - kisik,
  - infuzije tekočine;
- uporabimo antidot flumazenil:
  - 0,2 mg i.v. + 0,3 mg i.v., nato 0,5 mg i.v. na 1 minuto (do izboljšanja hipoventilacije oziroma do največ 3 mg);
- damo aktivno oglje in odvajalo;
- zberemo in shranimo ostanke zdravil in prazne embalaže;
- poskrbimo za prevoz v urgentno ambulanto v spremstvu zdravnika.

0,3 mg (v ampuli je 0,5 mg). V primeru, da se nezavest in respiratorna insuficienca še ne izboljšata po 0,5 mg flumazenila, nadaljujemo z odmerki po 0,5 mg flumazenila vsako minuto do največ 3 mg (11,12). Razpolovna doba flumazenila je 1 ura in njegov učinek običajno traja 1-5 ur, kar pa je odvisno od odmerka zaužitih benzodiazepinov in odmerka flumazenila (11). V primeru zaužitja velike količine benzodiazepinov in njihove visoke koncentracije je učinek flumazenila krajši. Zastrupljence z benzodiazepini, ki so prejeli flumazenil, moramo zato vedno opazovati zaradi možnosti ponovnega poslabšanja zavesti in dihanja ob izzvenetju učinka flumazenila. V primeru ponovitve hipoventilacije z respiratorno insuficienco po prenehanju delovanja flumazenila lahko nadaljujemo zdravljenje z infuzijo flumazenila s hitrostjo »2/3 odmerka flumazenila, s katerim smo bolnika prebudili« na uro (0,2 do 1 mg/h) (11). Zavedati pa se moramo, da je pri zastrupljenih z benzodiazepini lahko vztrajajoča respiratorna insuficienca tudi posledica aspiracijske pljučnice.

Pri bolnikih, ki so zasvojeni z benzodiazepini, lahko flumazenil sproži odtegnitveni sindrom (nemir, razdražljivost, nespečnost, znojenje, tahikardija, hipertenzija, tremor in krči), zato moramo pri takšnih bolnikih flumazenil uporabljati zelo previdno in v čim manjših odmerkih (9).

Previdni moramo biti tudi pri zastrupljenih, ki so hkrati zaužili zdravila ali droge, ki lahko povzročijo epileptične krče, saj lahko flumazenil pri teh sproži epileptične krče. Pri zastrupljenih s tricikličnimi antidepresivi pa je flumazenil kontraindiciran zaradi nevarnosti epileptičnih krčev in motenj srčnega ritma (9, 11).

## 8 POSEBNI PRIMERI ZASTRUPITEV Z BENZODIAZEPINI

### 8.1 ZASTRUPITVE OTROK Z BENZODIAZEPINI

Zastrupitve otrok so najpogostejše pri otrocih starih do šest let, ki med odkrivanjem okolice pogosto vse dajo v usta in okušajo. Otroci se najpogosteje zastrupijo s sredstvi za osebno nego in gospodinjstvo, zlasti čistili. Redkejšje so zastrupitve z zdravili, ki jih otroci najdejo v stanovanju in jih iz radovednosti zaužijejo, lahko pa jih tudi zamenjajo z bonboni. Otroci najpogosteje zaužijejo neustrezno spravljena zdravila, namenjena odraslim, na primer benzodiazepine

na nočni omarici. Pri majhnih otrocih lahko že ena tabletk benzodiazepinov povzroči zastrupitev, ki pa se običajno kaže z zaspanostjo, nerazumljivim govorom in zanašanjem pri hoji. Priporočamo zdravljenje z aktivnim ogljem in odvajalom ter opazovanje v bolnišnici.

### 8.2 ZASTRUPITVE STAROSTNIKOV Z BENZODIAZEPINI

Klinična slika zastrupitve z benzodiazepini pri starostnikih poteka hujše in daljši čas, saj se s starostjo poveča porazdelitveni prostor benzodiazepinov, podaljša njihov razpolovni čas in zmanjša izločanje skozi jetra.

### 8.3 BENZODIAZEPINI IN POSILSTVA

Benzodiazepine zlorablajo tudi za nehotene spolne odnose oziroma posilstva na zmenkih (date rape drugs). Posiljevalci najpogosteje omamijo žrtev z običajno alkoholno pijačo. V tujini je pogosta tudi zloraba hitro delujočega benzodiazepina flunitrazepam, ki prične delovati že 15 do 20 minut po zaužitju. Flunitrazepam pri nas ni registriran, vendar je zlahka dosegljiv v sosednjih državah oziroma preko svetovnega spleta. Nekateri proizvajalci so tabletam flunitrazepam dodali modro barvilo, da bi preprečili njegovo zlorabo, vendar so posiljevalci začeli dodajati flunitrazepam napitkom modre barve, na primer koktejlom. Posiljevalci zlorablajo tudi druge hitro delujoče benzodiazepine, na primer midazolam, alprazolam in klonazepam (13).

## 9 SKLEP

Zastrupitve z benzodiazepini so najpogostejše zastrupitve z zdravili v Sloveniji. Benzodiazepini so v primerjavi z drugimi zdravili za živčevje zelo varni, saj pri zastrupitvah povzročajo le nezavest in počasno ter plitko dihanje, ne pa nevarnih motenj srčnega ritma, epileptičnih krčev, ekstrapiramidnih znakov itn. Smrti zaradi zastrupitev z benzodiazepini tako skoraj ni. Poleg tega zastrupitve z benzodiazepini zelo učinkovito zdravimo z antidotom flumazenilom. Izpiranje želodca tako ni potrebno, zastrupljenec damo le aktivno oglje in odvajalo. Vse zastrupitve je potrebno prijaviti v Register zastrupitev Republike Slovenije.





# POMEN FARMAKOKINETIKE PRI NAPOVEDOVANJU KLINIČNIH UČINKOV ANTIDEPRESIVOV IN ANTIPSIHOTIKOV

## INFLUENCE OF PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF ANTIDEPRESSANTS AND ANTIPSYCHOTICS ON THEIR CLINICAL EFFECTS

AVTOR / AUTHOR:

doc. dr. Igor Locatelli, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra  
za socialno farmacijo, Aškerčeva cesta 7, SI-1000  
Ljubljana.*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: Igor.Locatelli@ffa.uni-lj.si

Tel: +386 1 476 96 70

### POVZETEK

V članku je podan pregled bistvenih farmakokinetičnih parametrov najpogosteje predpisanih antidepresivov in atipičnih antipsihotikov. Te učinkovine načeloma dobro prehajajo črevesno steno pa tudi krvno-možgansko pregrado. Kljub temu pa ima večina teh učinkovin relativno majhen obseg absorpcije, kar je posledica obširnega predsistemskega metabolizma. Nasploh je metabolizem glavna eliminacijska pot antidepresivov in antipsihotikov, izjema je antipsihotik paliperidon. Veliko metabolitov teh učinkovin izkazuje tudi farmakološko delovanje. Venlafaksin, bupropion in kvetiapin so na voljo tudi v obliki s podaljšanim sproščanjem, kar omogoča enkrat dnevno aplikacijo celotnega dnevnega odmerka, ne da bi se bolniku povečala verjetnost za pojav neželenih učinkov zaradi (pre)visokih maksimalnih plazemskih koncentracij. Terapevtsko spremljanje plazemskih koncentracij se priporoča za amitriptilin, venlafaksin in klopapin. Genetski polimorfizem *CYP2D6* ima pomemben vpliv na farmakokinetične lastnosti risperidona, posredno pa tudi na pojavnost ekstrapiramidnih motenj. Predstavljen je tudi primer farmakokinetično-farmakodinamskega modela nekaterih antipsihotikov.

### KLJUČNE BESEDE:

*antidepresivi, antipsihotiki, farmakokinetika, genotipizacija CYP2D6, risperidon.*

### POVZETEK

In this review article key pharmacokinetic parameters of most commonly prescribed antidepressants and atypical antipsychotics are presented. These drugs have good permeability through the gut wall as well as through the blood-brain barrier. Nevertheless, due to extensive first-pass metabolism most of these drugs possess relatively poor extent of absorption. In general, the metabolism is the major elimination pathway of antidepressants and antipsychotics, except for antipsychotic drug paliperidone. Many metabolites of these drugs have also shown clinically significant pharmacological activity. Venlafaxine, bupropion and quetiapine are also available as a sustained-release formulation, which allows once-daily administration without increasing the risk of adverse effects due to too high maximum plasma concentrations. Therapeutic drug monitoring is recommended for amitriptyline, venlafaxine and cloza-

pine. *CYP2D6* genetic polymorphism has a significant impact on the pharmacokinetic properties of risperidone, indirectly this factor also influences the incidence of extrapyramidal symptoms. An example of a pharmacokinetic-pharmacodynamic model of some antipsychotics is also presented.

#### KEY WORDS:

*antidepressants, antipsychotics, pharmacokinetics, CYP2D6 genotipization, risperidone*

# 1 UVOD

Zdravljenje depresivnih motenj obsega psihoterapijo ter farmakoterapijo z antidepresivi, slednji način je prva izbira pri zdravljenju velikih depresivnih motenj (ang. *major depressive disorder*) (1,2). Najpogosteje ambulantno predpisani antidepresivi (3) izhajajo iz skupine selektivnih zaviralcev prevzema serotonina (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI). To so citalopram, escitalopram, fluoksetin, paroksetin in sertralin. Zelo pogosto se predpisujejo tudi neselektivni zaviralci prevzema serotonina in noradrenalina (ang. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors* – SNRI); predvsem venlafaksin in duloksetin. Mirtazapin, ki spada med noradrenergične in selektivne serotoninske antidepresive s tetraciklično strukturo (ang. *noradrenergic and selective serotonin antidepressants* – NaSSA) in bupropion, ki spada med neselektivne zaviralce prevzema noradrenalina in dopamina (ang. *norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors* – NDRI), se tudi pogosto uporabljata. Po drugi strani pa se antidepresive trcikličnega tipa (TCA), ki so v preteklosti bili antidepresivi prvega izbora, dandanes zaradi nevarnosti pojava resnih neželenih učinkov pri bolnikih s srčno-žilnimi in možgansko-žilnimi boleznimi vedno manj predpisuje; izmed njih se še najpogosteje uporablja amitriptilin. V preteklosti so antidepresivi izbora bili tudi zaviralci monoaminooksidaz (MAO), ki se prav tako dandanes manj predpisujejo. Izjema je moklobemid, ki je specifičen predstavnik zaviralcev monoaminooksidaz, saj na te encime deluje reverzibilno in selektivno za tip A (ang. *reversible inhibitors of monoamine oxidase A* – RIMA). Med antidepresive sodijo še številne druge učinkovine, ki v tem prispevku ne bodo omenjene, so pa podrobno in sistematično opisane drugje (4-6).

Farmakoterapija depresije običajno poteka v treh fazah: (i) akutno zdravljenje, ki traja 6-10 tednov, s ciljem doseči remisijo; (ii) nadaljevalno zdravljenje, ki traja 4-9 mesecev, s ciljem preprečiti ponoven pojav depresivne epizode (relaps); in (iii) vzdrževalno fazo, ki traja leto dni ali več, in se običajno odvija pri bolnikih z več epizodami (6). Pri prekinitvi terapije z antidepresivom je pomembno postopno ukinjanje antidepresiva. V raziskavi so Baldesarini in sod (7). primerjali vpliv hitrega ukinjanja antidepresiva (ukinitev je bila dosežena tekom enega tedna oz. 1 do 7 dni) in vpliv postopnega ukinjanja (vsaj dva tedna) na ponoven pojav depresivne epizode (relaps). Ugotovili so, da je bila pri hitrem ukinjanju antidepresiva mediana časa do relapsa 2,4-krat krajša kot mediana časa do relapsa pri postopnem ukinjanju antidepresiva (7). Še več, ogroženost za relaps je bila večja pri ukinjanju TCA v primerjavi z novejšimi antidepresivi (razmerje ogroženosti - HR = 1,67; 95% interval zaupanja - 95% IZ: 1,12-3,28;  $p < 0,001$ ). Prav tako je bila ogroženost za relaps večja pri ukinjanju antidepresivov s kratko razpolovno dobo eliminacije/dispozicije (manj kot 24 ur) v primerjavi z antidepresivi z dolgo razpolovno dobo eliminacije/dispozicije (HR = 2,04; 95% IZ: 1,30-6,78,  $p < 0,001$ ) (7).

Antipsihotiki se uporabljajo pri zdravljenju psihotičnih motenj oz. psihoz (= skupek raznovrstnih kliničnih znakov, ki so bolj ali manj povezani s spremenjenim doživljanjem resničnosti ter ustvarjanjem nove resničnosti). Ena najbolj proučevanih psihotičnih motenj je shizofrenija, njene klinične znake lahko razdelimo v tri skupine (6,8):

- pozitivni (halucinacije, blodnje, motorični nemir (agitacija), motnje gibanja),
- negativni (brezvoljnost, pomanjkanje zanimanja (apatija), čustvena otopenost),
- motnje spoznavnih (kognitivnih) funkcij (motnje pozornosti, osredotočenosti, spomina, abstraktnega razmišljanja, presojanja in smiselnega odločanja).

Farmakoterapija shizofrenije je usmerjena v zdravljenje negativnih in pozitivnih kliničnih znakov shizofrenije z različnimi antipsihotiki; le-te lahko razdelimo v dve skupini: klasični antipsihotiki oz. antipsihotiki prve generacije (flufenazin, flupentiksol, haloperidol, levomepromazin, promazin in zuklopentiksol) ter atipični antipsihotiki oz. antipsihotiki druge generacije (amilsulpirid, aripiprazol, klopazin, kvetiapin, olanzapin, paliperidon, risperidon, sulpirid, in ziprazidon) (6).

Klasični antipsihotiki izboljšajo predvsem pozitivne klinične znake shizofrenije, medtem ko je učinek na negativne znake zelo slabo izražen. Glede izboljšanja negativnih znakov so atipični antipsihotiki bolj učinkoviti in so zato tudi zdravila prvega



izbora pri zdravljenju shizofrenije. Atipični antipsihotiki (kvetiapin, olanzapin in risperidon) so veliko pogosteje predpisani kot klasični antipsihotiki, od katerih izstopata haloperidol in flufenazin. Od atipičnih antipsihotikov se pogosto uporabljajo tudi aripiprazol, klopazapin in novejši paliperidon. Zdravljenje shizofrenije je, enako kot zdravljenje depresivnih motenj, razdeljeno v tri faze: akutno, stabilizacijsko in vzdrževalno zdravljenje (6). V akutni fazi zdravljenja, ki običajno poteka v bolnišničnem okolju, je priporočljivo začeti z majhnimi odmerki antipsihotika (titracija). Če ne pride do izboljšanja, se odmerke postopoma zvišuje ali pa zamenja antipsihotik. Dajanje visokih začetnih odmerkov antipsihotikov je namreč povezano z večjo verjetnostjo za pojav neželenih učinkov. Cilj akutnega zdravljenja je opazno izboljšati klinične znake shizofrenije. Po drugi strani je cilj stabilizacijske in vzdrževalne faze zdravljenja preprečevanje relapsa, saj je nenadna prekinitve zdravljenja z antipsihotikom povezana z večjo verjetnostjo za pojav relapsa shizofrenije (6).

V tem prispevku bodo izpostavljene farmakokinetične (FK) lastnosti zgoraj omenjenih antidepresivov in atipičnih antipsihotikov, ter povezava med FK in kliničnim učinkom.

## 2 FARMAKOKINETIČNE LASTNOSTI ANTIDEPRESIVOV

Farmakokinetične lastnosti najpogosteje ambulantno predpisanih antidepresivov so predstavljene v preglednici 1. Zaradi svoje lipofilnosti so antidepresivi dobro permeabilne zdravilne učinkovine; dobro prehajajo črvesno steno prav tako dobro prehajajo krvno-možgansko pregrado. Kljub temu imajo nekateri antidepresivi zmanjšan obseg absorpcije, ki je hkrati tudi precej variabilen med posamezniki. V primeru duloksetina, venlafaksina, mirtazapina, amitriptilina in moklobemida je zmanjšan in variabilen obseg absorpcije posledica obsežnega predsystemskega metabolizma (t.i. učinek prvega prehoda). Obsega absorpcije paroksetina in bupropiona nista poznana; obe zdravilni učinkovini imata obsežen in nasitljiv predsystemski metabolizem, zato obsega absorpcije ni mogoče natančno oceniti. Metabolizem je glavna pot eliminacije antidepresivov; pri nekaterih antidepresivih se v telesu tvorijo farmakološko aktivni metaboliti, katerih učinek je tudi klinično pomemben. V preglednici 1 so posebej izpostavljeni tudi posamezni izoenzimi iz družine citokromov P450 (CYP), ki so pomembni pri metabolizmu posameznega antidepresiva (substrat ali zaviralec CYP). Farmakokinetika fluoksetina, paroksetina in moklobemida je nelinearna tudi pri terapevtskih odmerkih, kar

pomeni, da se zvečanje odmerka antidepresiva za npr. 1,5-krat kaže kot povečanje površine pod krivuljo plazemskega koncentracijskega profila (AUC) tega antidepresiva za več kot 1,5-krat. Ostali antidepresivi omenjeni v preglednici 1 imajo linearno FK v terapevtskem območju. Večina antidepresivov podanih v preglednici 1 se jemlje enkrat dnevno, izjemi sta starejša antidepresiva amitriptilin in moklobemid, ki se jemljeta 2 do 3 krat dnevno (5).

Aktivni metaboliti antidepresivov lahko podaljšajo antidepresivno delovanje aplicirane zdravilne učinkovine, še posebej če je hitrost eliminacije oz. dispozicije takšnih metabolitov počasna. Zanimivo je, da je v nekaterih primerih razpolovna doba eliminacije oz. dispozicije ( $t_{1/2,EL}$ ) metabolita celo daljša kot pri zdravilni učinkovini, ki jo apliciramo. Npr.  $t_{1/2,EL}$  norfluoksetina je od 4 do 16 dni, medtem ko je  $t_{1/2,EL}$  fluoksetina je 1-6 dni; prav tako je  $t_{1/2,EL}$  O-desmetilvenlafaksina oz. desvenlafaksina od 9 do 13 h, kar je več kot  $t_{1/2,EL}$  venlafaksina (2-11 h). Tudi  $t_{1/2,EL}$  nortriptilina, ki je od 16 do 88 h, je daljša od amitriptilina (9-46 h), in nenazadnje je tudi  $t_{1/2,EL}$  hidroksibupropiona daljša od bupropiona, 20-33 h v primerjavi s 4-23 h za bupropion. Norfluoksetin, desvenlafaksin in nortriptilin imajo približno enako učinkovitost kot zdravilne učinkovine, iz katerih so nastali (5). Izoencim CYP2D6 katalizira nastanek norfluoksetina in desvenlafaksina v telesu, nastanek nortriptilina pa v telesu katalizira izoenzim CYP2C19. Izjema je hidroksibupropion, ki dosega samo polovico antidepresivnega učinka bupropiona, njegov nastanek pa katalizira izoenzim CYP2B6 (9).

V petdesetletni zgodovini razvoja zdravilnih učinkovin z antidepresivnim delovanjem se je pojavilo kar nekaj primerov, ko je metabolit antidepresiva postal nova zdravilna učinkovina. Iz skupne TCA sta dva taka primera; desimipramin (metabolit imipramina) in nortriptilin (metabolit amitriptilina), izmed novejših antidepresivov pa je tak primer desvenlafaksin (metabolit venlafaksina). Zanimiv kandidat za novo zdravilno učinkovino bi bil tudi norfluoksetin, čeprav temu deloma oporekata dva argumenta: izjemno počasna in variabilna hitrost eliminacije oz. dispozicije ( $t_{1/2,EL}$  je od 4 do 16 dni) ter različna jakost enantiomerov (S-norfluoksetin je 20-krat močnejši antidepresiv kot R-norfluoksetin) (10).

### 2.1 OBLIKE S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM

Antidepresivi, omenjeni v preglednici 1, so v Sloveniji na voljo v farmacevtskih oblikah za peroralno aplikacijo, pri čemer sta escitalopram in mirtazapin na voljo tudi v obliki orodisperzibilnih tablet. Venlafaksin, bupropion pa sta na voljo v oblikah s

podaljšanim oz. prirejenim sproščanjem (15). Ostale zdravilne učinkovine (te so citalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin, mirtazepin, amitriptilin in moklobemid) pa so na voljo v tabletah/kapsulah s takojšnjim sproščanjem, z izjemo duloksetina, ki je v obliki gastrorezistenskih kapsul. Duloksetin je namreč acidolabilna učinkovina, ki lahko razpade v potencialno toksične razgradnje produkte, zato je smiselna zaščita pred kislim želodčnim miljejem.

Oblike s podaljšanim sproščanjem omogočajo počasnejši vnos zdravilne učinkovine v sistemski krvni obtok. Posledično se čas do maksimalnih koncentracij podaljša oz. kar je še bolj pomembno, maksimalne plazemske koncentracije se zmanjšajo, prav tako tudi fluktuacije (nihanja) v plazemskih koncentracijah. Zato se pri taki farmacevtski obliki celoten dnevni odmerek lahko aplicira v enkratnem odmerku, ne da bi se bolniku povečala verjetnost za pojav neželenih učinkov zaradi (pre)visokih maksimalnih plazemskih koncentracij oz. (pre)velikih nihanj v plazemskih koncentracijah. Pri oblikah s podaljšanim sproščanjem venlafaksina in bupropiona je hitrost absorpcije sicer zmanjšana, vendar ne do te mere, da bi bila počasnejša od hitrosti eliminacije oz. dispozicije teh dveh antidepressivov. Zato te oblike ne vplivajo na čas za doseg stacionarnega stanja, prav tako terminalni del povprečnega plazemskega koncentracijskega profila še vedno opisuje kinetiko procesa eliminacije oz. dispozicije (13).

### 3 FARMAKOKINETIČNE LASTNOSTI ATIPičNIH ANTIPSIHOTIKOV

Farmakokinetične lastnosti najpogosteje ambulantno predpisanih atipičnih antipsihotikov so predstavljene v preglednici 2. Podobno kot antidepressivi so tudi antipsihotiki dobro permeabilni; dobro prehajajo tako črevesno steno kot tudi krvno-možgansko pregrado. Kljub temu imajo nekateri zmanjšan obseg absorpcije. V primeru klopazina, olanzapina in risperidona je zmanjšan in variabilen obseg absorpcije posledica obsežnega predsistemskega metabolizma, medtem ko je pri paliperidonu zmanjšan obseg absorpcije povezan z podaljšanim sproščanjem paliperidona iz farmacevtske oblike. Obseg absorpcije kvetiapina ni poznan, saj ni na voljo FK raziskav z intravensko aplikacijo (16). Tudi za antipsihotike velja, da je metabolizem glavna pot eliminacije, izjema je paliperidon, pri katerem se kar 59% zdravilne učinkovine izloči nespremenjene skozi ledvica (17). Pri večini antipsihotikov se v telesu tvorijo farmako-

loško aktivni metaboliti, katerih učinek je tudi klinično pomemben.

Podobno kot nekateri antidepressivi se tudi nekateri antipsihotiki v telesu pretvorijo v aktivne metabolite, ki poleg tega, da so enako učinkoviti kot aplicirana zdravilna učinkovina, imajo tudi počasnejšo hitrost eliminacije oz. dispozicije. Npr.  $t_{1/2,EL}$  dehidroaripirazola je 95 h, kar je več kot  $t_{1/2,EL}$  aripirazola (60 h);  $t_{1/2,EL}$  norklopazina je 19 h, medtem ko je  $t_{1/2,EL}$  klopazina 16 h;  $t_{1/2,EL}$  norkvetiapina je 12 h, kar je več kot  $t_{1/2,EL}$  kvetiapina (7 h) (16, 18). Nenazadnje je  $t_{1/2,EL}$  9-hidroksirisperidona oz. paliperidona 23 h, medtem ko je  $t_{1/2,EL}$  risperidona samo 3,6 h (16, 18). Prav paliperidon je primer antipsihotika, ki je v osnovi metabolit že uveljavljenega antipsihotika risperidona. Omenjeni metaboliti aripirazola, klopazina, kvetiapina in risperidona imajo podobno farmakološko delovanje kot aplicirane zdravilne učinkovine.

Aripirazol, klopazin in paliperidon se aplicira enkrat dnevno, aplikacija olanzapina in risperidona je lahko enkrat ali dvakrat dnevna, medtem ko se kvetiapin jemlje 2 do 3-krat dnevno, v primeru farmacevtske oblike kvetiapina s podaljšanim sproščanjem pa enkrat dnevno (5). Posebnost pri uvajanju antipsihotične terapije je tudi postopno večanje začetnih odmerkov (titracija), s katerim se lahko izognemo pojavu neželenih učinkov, predvsem ekstrapiramidnih motenj. Titracija do vzdrževalnih odmerkov je še posebej pomembna pri uvajanju klasičnih antipsihotikov, medtem ko je pri atipičnih antipsihotikih pomembna predvsem pri uvajanju klopazina, deloma tudi kvetiapina (Preglednica 2).

#### 3.1 OBLIKE S PODALJŠANIM DELOVANJEM – INTRAMUSKULARNA APLIKACIJA

Nekateri antipsihotiki so registrirani tudi v obliki dolgodelujoče intramuskularne injekcije - »depo« oblika antipsihotika. Trenutno je v Sloveniji registriranih pet takšnih antipsihotikov: trije so klasični antipsihotiki (flufenazindekanoat, haloperidoldekanoat in zuklopentiksoldekanoat) ter dva atipična (risperidon in paliperidonijev palmitat). Podaljšano delovanje teh antipsihotikov omogoča sprememba v kemijski strukturi zdravilne učinkovine (tvorba bolj lipofilne učinkovine), izjema je oblika z risperidonom, ki ima posebno kinetiko sproščanja risperidona iz vehikla. Pogostost odmerjanja se pri uporabi dolgodelujočih oblik antipsihotikov zmanjša na enkrat ali dvakrat mesečno. Uporaba takšnih antipsihotikov je omejena, saj se morebitnim spremembam v farmakokinetiki dolgodelujoče oblike antipsihotika težko sledi s prilagajanjem odmernega režima. Poleg

Preglednica 1. Pregled bistvenih farmakokinetičnih parametrov najpogosteje predpisanih antidepresivov (5, 11-14).  
Table 1. Pharmacokinetic parameters of most frequently prescribed antidepressants (5, 11-14).

Učinkovina	Skupina AD	F[%]	t <sub>max</sub> [h]	t <sub>1/2,EL</sub> [h]	Aktivni metaboliti	Substrat CYP	Zaviralec CYP
citalopram	SSRI	≥80	1-6	23-38 (33)	–	<b>2C19, 3A4</b>	–
escitalopram	SSRI	80	5	27-32 (30)	–*	<b>2C19, 3A5</b>	–
fluoksetin	SSRI	95	6-8	24-144 (45)	norfluoksetin	A2, <b>2C9, 2C19, 2D6</b>	1A2, 2C19, 2D6
paroksetin	SSRI	NP	5-7	7-65 (18)	–	2D6	2B6, 2D6
sertralin	SSRI	98	6-8	22-36 (26)	–*	2C19, <b>2D6</b>	2B6, 2C19, 2D6, 3A4
duloksetin	SNRI	32-80	5,5	8-17 (11)	–	1A2	–
venlafaksin	SNRI	27-57	5,5 <sup>#</sup>	2-11 (5)	O-desmetilvenlafaksin	<b>3A4, 2D6</b>	–
mirtazapin	NaSSA	40-60	2	20-40	–*	1A2, 3A4, <b>2D6</b>	–
bupropion	NDRI	NP	5 <sup>#</sup>	4-23 (10)	hidroksibupropion	2B6	–
amitriptilin	TCA	30-60	2-12	9-46 (16)	nortriptilin	<b>2C19, 2D6, 3A4</b>	–
moklobemid	RIMA	40-80	1	2-4	–*	2C19, 2D6	–

AD: antidepresiv; F: obseg absorpcije pri peroralni aplikaciji; t<sub>max</sub>: čas do maksimalne koncentracije; t<sub>1/2,EL</sub>: razpolovna doba eliminacije oz. dispoziције; CYP: citokrom P450; SSRI: selektivni zaviralci ponovnega prevzema serotonina; SNRI: zaviralci ponovnega prevzema serotonina in noradrenalina; NaSSA: noradrenergični in selektivni serotoninski antidepresivi; NDRI: zaviralci ponovnega prevzema noradrenalina in dopamina; TCA: triciklični antidepresivi; RIMA: reverzibilni zaviralci monoaminoooksidaze tipa A; NP: ni poznan; –: nima aktivnih metabolitov oz. ni zaviralec encimov CYP. Podatek v okroglem oklepaju se nanaša na povprečno vrednost. Izoencim CYP, ki je v krepkem tisku, ima večji vpliv na metabolizem antidepresiva.

\* Ti antidepresivi se v telesu pretvorijo v aktivne metabolite, ki pa niso klinično pomembni (12).

<sup>#</sup> Velja za obliko s podaljšanim (venlafaksin) oz. prirejenim (bupropion) sproščanjem.

Preglednica 2. Pregled bistvenih farmakokinetičnih podatkov pri najpogosteje predpisanih atipičnih antipsihotikih (peroralna aplikacija) (5,12,18-22).

Table 2. Pharmacokinetic parameters of most frequently prescribed atypical antipsychotics (peroral application) (5, 12, 18-22).

Učinkovina	F [%]	t <sub>max</sub> [h]	t <sub>1/2,EL</sub> [h]	Aktivni metaboliti (18)	Substrat CYP	Zaviralec CYP	Titracija
aripiprazol	87	3-5	48-68 (60)	dehidroaripiprazol	<b>3A4, 2D6</b>	–	1-1,5x
klozapin	50-70	3-4	11-105 (16)	norklozapin	<b>1A2, 3A4</b>	2D6	24x
kvetiapin	100 <sup>&amp;</sup>	1-1,8; 6 <sup>#</sup>	5-8 (7)	norkvetiapin	3A4	–	7x; 1-2x <sup>#</sup>
olanzapin	60-80	5-6	20-70 (30)	–*	<b>1A2, 2D6</b>	–	1-1,5x
paliperidon	23-33 <sup>#</sup>	24 <sup>#</sup>	23	–	–	–	ni potrebna
risperidon	33-100	1-1,5	3-24 (3,6)	9-hidroksirisperidon	<b>2D6, 3A4</b>	–	2x

F: obseg absorpcije pri peroralni aplikaciji; t<sub>max</sub>: čas do maksimalne koncentracije; t<sub>1/2,EL</sub>: razpolovna doba eliminacije oz. dispoziėje; CYP: citokrom P450; –: nima aktivnih metabolitov oz. ni substrat/zaviralec encimov CYP. Podatek v okroglem oklepaju se nanaša na srednjo vrednost razpona. Izoencim CYP, ki je v krepkem tisku, ima večji vpliv na metabolizem antipsihotika. Titracija odmerka predstavlja razmerje med povprečnim vzdrževalnim odmerkom in začetnim odmerkom antipsihotika.

\* Nastane več aktivnih metabolitov, ki pa niso klinično pomembni (18,23).

<sup>#</sup> Za oblike s podaljšanim sproščanjem (paliperidon je samo v tej obliki).

<sup>&</sup> V primerjavi s peroralno raztopino, velja tudi za obliko s podaljšanim sproščanjem.

tega so odmerki veliki, zato obstaja tudi velika nevarnost za pojav toksičnih neželenih učinkov. Dolgodelujoče oblike antipsihotikov se predpisujejo predvsem bolnikom, ki potrebujejo dolgotrajno antipsihotično zdravljenje in ki peroralno apliciranih antipsihotikov ne jemljejo redno (6).

## 4 POVEZAVA FARMAKOKINETIKE IN FARMAKODINAMIKE (FK-FD)

Pri nekaterih antidepresivih in antipsihotikih so ugotovili relativno močno korelacijo med plazemskimi koncentracijami

in kliničnim učinkom oz. s povečanim tveganjem za pojav resnih neželenih učinkov. Amitriptilin, venlafaksin sta učinkovini, za katere je ekspertna skupina psihiatrov (AGNP-TDM) izdala priporočilo za terapevtsko spremljanje plazemskih koncentracij (ang. TDM) (24). Za TDM amitriptilina in venlafaksina se priporoča spremljanje vsote plazemskih koncentracij učinkovine in aktivnega metabolita (t.i. plazemska koncentracija »aktivne oblike«). Plazemska koncentracije aktivne oblike v stacionarnem stanju, v času minimalne koncentracije, ( $C_{SS,min}$  ang. *trough plasma concentration*) naj bi bila v razponu med 80–200 ng/mL za aktivno obliko amitriptilina (1. stopnja priporočila – zelo priporočljivo) ter v razponu med 195–400 ng/mL za aktivno obliko venlafaksina (2. stopnja priporočila – priporočljivo). Klozapin je antipsihotik, pri katerem se priporoča spremljanje plazemskih koncentracij (1. stopnja priporočila). Razpon terapevtskih vrednosti plazemskih koncentracij ( $C_{SS,min}$ ) klozapina pa je med 350–600 ng/mL (23,25). Osnove za določitev ciljnega terapevtskega razpona običajno izhajajo iz posameznih FK raziskav, v katerih so ugotovili korelacijo med plazemsko koncentracijo in kliničnim izidom; npr. sprememba v oceni PANSS (lestvica za ocenjevanje pozitivnega in negativnega sindroma) ali v oceni M-ADRS (Montgomery-Asberg ocenjevalna lestvica depresije) ali v oceni lestvice CGI (globalni klinični vtis) oz. ostale lestvice. Iz takih raziskav pa ni razviden neposreden vpliv posameznih farmakokinetičnih procesov na časovni potek kliničnega izida. Za takšno vrednotenje potrebujemo model, ki povezuje farmakokinetične procese in klinični učinek (FK-FD model).

V primeru antipsihotične terapije je bil tak FK-FD model že postavljen (26). S takšnim modelom so lahko podrobno opisali časovni potek ocene PANSS pri bolnikih s shizofrenijo. Podatki so izhajali z različnih kliničnih raziskav, kjer so spremljali tako plazemske koncentracije izbranih antipsihotikov (ti so haloperidol, risperidon, olanzapin, ziprazidon in paliperidon) kot tudi časovni potek ocene PANSS pri posameznem bolniku. V tem modelu so spremljali tudi t.i. klinično uporabnost terapije (ang. *clinical utility*), ki je definirana kot produkt učinkovitosti antipsihotika in deleža bolnikov, ki je terapijo neprekinjeno prejemal v času raziskave. Ugotovili so, da je večja ocena PANSS (večja ocena pomeni hujšo obliko shizofrenije) povezana z večjo verjetnostjo za prekinitev terapije, ter da so v model vključena antipsihotična zdravila med seboj primerljiva glede klinične uporabnosti. Na osnovi FK-FD modela so za posamezen antipsihotik izračunali plazemsko koncentracijo, ki povzroči značilen upad ocene PANSS (= zmanjšanje ocene PANSS

za vsaj 30%). Olanzapin je imel največji maksimalni učinek ( $E_{max} = 0,39$ ), sledil je haloperidol ( $E_{max} = 0,31$ ) ter nato risperidon in paliperidon (oba  $E_{max} = 0,23$ ), kar pomeni, da si ti antipsihotiki sledijo po padajoči učinkovitosti v tem zaporedju: olanzapin > haloperidol > risperidon = paliperidon. Po drugi strani pa je koncentracija za doseg polovice maksimalnega učinka ( $EC_{50}$ ) bila najnižja pri haloperidolu ( $EC_{50} = 3,6$  ng/mL) in risperidonu ( $EC_{50} = 3,7$  ng/mL), kar pomeni, da sta haloperidol in risperidon močnejša antipsihotika kot paliperidon ( $EC_{50} = 6,9$  ng/mL) in olanzapin ( $EC_{50} = 24,8$  ng/mL). Čas za doseg polovice maksimalnega učinka je bil 5 dni za haloperidol in 18 dni za ostale vključene atipične antipsihotike. Vpliva sočasnih spremljivk na FD del niso uspeli dokazati, so pa ugotovili statistično značilen vpliv genotipa *CYP2D6* na plazemski očistek risperidona ter vpliv spola na plazemski očistek olanzapina in paliperidona (moški so imeli večji očistek oz. hitrejši metabolizem).

Vpliv genotipa *CYP2D6* na farmakokinetične lastnosti risperidona in na pojavnost ekstrapiramidnih motenj pri bolnikih s akutno shizofrenijo je bil proučevan tudi v raziskavi Locatelli in sod. (27). Bolniki, ki so bili glede na genotip *CYP2D6* označeni kot slabi ali srednji presnavljalci, so imeli statistično značilno manjši očistek risperidona in statistično značilno višje povprečne plazemske koncentracije aktivne oblike risperidona (vsota risperidona in 9-hidroksirisperidona) v primerjavi z bolniki, ki so bili na podlagi genotipa *CYP2D6* označeni kot hitri presnavljalci. Poleg tega so bolniki, ki so izkazovali klinične znake parkinsonizma in/ali akutne distonije (ekstrapiramidni motnji), imeli značilno višje povprečne plazemske koncentracije aktivne oblike risperidona v primerjavi z bolniki, ki teh motenj niso izkazovali.

## 5 ZAKLJUČEK

Farmakološko zdravljenje depresivnih motenj in psihoz obsega širok nabor učinkovin z različnim delovanjem. Te učinkovine se med seboj razlikujejo tudi po farmakokinetičnih lastnostih. Razpolovna doba eliminacije oz. dispozicije je pomemben FK parameter pri uvajanju, še posebej pa pri ukinjanju antidepresiva. Antidepresive in antipsihotike, ki so v obliki s podaljšanim sproščanjem, lahko odmerjamo v enkratnem odmerku, ne da bi se bolniku povečala verjetnost za pojav neželenih učinkov zaradi previsokih maksimalnih plazemskih koncentracij oz. prevelikih nihanj v plazemskih



koncentracijah. Nekateri antidepresivi in antipsihotiki se v telesu pretvorijo v aktivne metabolite, ki so klinično pomembni. Za antidepresiva amitriptilin in venlafaksin se priporoča terapevtsko spremljanje vsote plazemskih koncentracij zdravilne učinkovine in aktivnega metabolita. Terapevtsko spremljanje plazemskih koncentracij se priporoča tudi za antipsihotik klopazin. Na farmakokinetične lastnosti nekaterih antidepresivov in antipsihotikov lahko vpliva tudi genetski polimorfizem CYP2D6. Še več, genotip CYP2D6 pomembno vpliva na plazemski očistek risperidona, posredno tudi na pojavnost ekstrapiramidnih motenj pri bolnikih z akutno shizofrenijo.

## 6 LITERATURA

- Davidson JR. Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe. *J Clin Psychiatry* 2010; 71 (Suppl E1): e04. doi: 10.4088/JCP.9058se1c.04gry.
- American Psychiatric Association. *Treating Major Depressive Disorder. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder*. 3. Izdaja; 2010. <http://psychiatryonline.org/guidelines.aspx> (Dostopano 29.1.2014).
- Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Podatki o porabi zdravil (Zdravila OZZ 2001\_2013.xlsx). <http://www.zzs.si/zzs/internet/zzs.nsf/o/CEECE65B19F25E4FC1257552002BEC54> (Dostopano 29.1.2014).
- Anderluh M. Pregled zdravilnih učinkovin za zdravljenje depresije. *Farm Vestn* 2010; 61: 66-72.
- Bačar C. *Modra psihofarmakoterapija 2008*. PharmaSwiss d.o.o, Ljubljana, 2008.
- Kores Plesničar B. *Osnove psihofarmakoterapije*. Univerza v Mariboru Medicinska fakulteta, Maribor, 2007.
- Baldessarini RJ, Tondo L, Ghiani C, Lepri B. Illness risk following rapid versus gradual discontinuation of antidepressants. *Am J Psychiatry* 2010; 167(8): 934-41. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.09060880.
- Preston J, O'Neal JH, Talaga MC. *Handbook of clinical psychopharmacology for therapists*, 4. Izdaja, New Harbinger Publications, Oakland, 2005.
- Laib AK, Brünen S, Pfeifer P, Vincent P, Hiemke C. Serum Concentrations of Hydroxybupropion for Dose Optimization of Depressed Patients Treated With Bupropion. *Ther Drug Monit* 2014 Jan 21. (Epub ahead of print).
- Scordo MG, Spina E, Dahl ML, Gatti G, Perucca E. Influence of CYP2C9, 2C19 and 2D6 genetic polymorphisms on the steady-state plasma concentrations of the enantiomers of fluoxetine and norfluoxetine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 97(5): 296-301.
- Lexi-Comp Inc. *Cytochrome P450 Enzymes: Substrates, Inhibitors, and Inducers* (last updated 11.12.2013). V Lexi-Comp Online. <http://online.lexi.com/> (Dostopano 29.1.2014).
- Wells B, DiPiro J, Schwinghammer Z, DiPiro C. *Pharmacotherapy Handbook*. 8. izdaja, McGraw-Hill, ZDA, 2012.
- Brunton L, Lazo J, Parker K. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11. Izdaja, McGraw-Hill, ZDA, 2006.
- DeVane CL. Immediate-release versus controlled-release formulations. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (Suppl 18): 14-9.
- Centralna baza zdravil. [www.cbz.si](http://www.cbz.si) (Dostopano 29.1.2014).
- Mauri MC, Volonteri LS, Colasanti A, Fiorentini A, De Gaspari IF, Bareggi SR. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: a critical review of the relationship between plasma concentrations and clinical response. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46(5): 359-88.
- Yang LP, Plosker GL. Paliperidone extended release. *CNS Drugs* 2007; 21(5): 417-25; discussion 426-7.
- Caccia S. Safety and pharmacokinetics of atypical antipsychotics in children and adolescents. *Paediatr Drugs* 2013; 15(3): 217-33. doi: 10.1007/s40272-013-0024-6.
- Timmer CJ, Sitsen JM, Delbressine LP. Clinical pharmacokinetics of mirtazapine. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38(6): 461-74.
- Markowitz JS, Brown CS, Moore TR. Atypical antipsychotics. Part I: Pharmacology, pharmacokinetics, and efficacy. *Ann Pharmacother* 1999; 33(1): 73-85.
- Spina E, de Leon J. Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007; 100(1): 4-22.
- Lantz RJ, Gillespie TA, Rash TJ, Kuo F, Skinner M, Kuan HY, Knadler MP. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of duloxetine in healthy human subjects. *Drug Metab Dispos* 2003; 31(9): 1142-50.
- Raggi MA, Mandrioli R, Sabbioni C, Pucci V. Atypical antipsychotics: pharmacokinetics, therapeutic drug monitoring and pharmacological interactions. *Curr Med Chem* 2004; 11(3): 279-96.
- Baumann P, Ulrich S, Eckermann G, Gerlach M, Kuss HJ, Laux G, Müller-Oerlinghausen B, Rao ML, Riederer P, Zernig G, Hiemke C; Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie - Therapeutic Drug Monitoring group. The AGNP-TDM Expert Group Consensus Guidelines: focus on therapeutic monitoring of antidepressants. *Dialogues Clin Neurosci* 2005; 7(3): 231-47.
- Best-Shaw L, Gudbrandsen M, Nagar J, Rose D, David AS, Patel MX. Psychiatrists' Perspectives on Antipsychotic Dose and the Role of Plasma Concentration Therapeutic Drug Monitoring. *Ther Drug Monit* 2013 Dec 31. (Epub ahead of print).
- Pilla Reddy V, Kozielska M, Suleiman AA, Johnson M, Vermeulen A, Liu J, de Greef R, Groothuis GM, Danhof M, Proost JH. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of antipsychotic drugs in patients with schizophrenia Part I: the use of PANSS total score and clinical utility. *Schizophr Res* 2013; 146(1-3): 144-52. doi: 10.1016/j.schres.2013.02.011.
- Locatelli I, Kastelic M, Koprivsek J, Kores-Plesnicar B, Mrhar A, Dolzan V, Grabnar I. A population pharmacokinetic evaluation of the influence of CYP2D6 genotype on risperidone metabolism in patients with acute episode of schizophrenia. *Eur J Pharm Sci* 2010; 41(2): 289-98. doi:10.1016/j.ejps.2010.06.016.



# IZBIRA PSIHOFARMAKA PRI NOSEČNICAH IN DOJEČIH MATERAH

## CHOICE OF PSYCHOPHARMACEUTICAL AMONG PREGNANT WOMEN AND NURSING MOTHERS

AVTOR / AUTHOR:

Danila Hriberšek, mag. farm.

*Psihiatrična bolnišnica Vojnik, Celjska cesta 37,  
3213 Vojnik*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: danila.hribersek@pb-vojniki.si

### POVZETEK

Obvladovanje duševnih motenj z uporabo zdravil med nosečnostjo in v času dojenja je za terapevta velika odgovornost in velik izziv. Med nosečnostjo prihaja v telesu do številnih fizioloških sprememb. Zdravilo, ki je uspešno obvladovalo duševno motnjo do nosečnosti, lahko naenkrat postane škodljivo za plod ali neučinkovito za bodočo mater. Izbira učinkovitega in varnega psihofarmaka je tako mešanica znanja, spretnosti in umetnosti. Cilj je dosežen, če uspemo obvladati duševno motnjo skozi celotno nosečnost brez ali s čim manj škodljivimi kratko in dolgoročnimi učinki na razvijajoči plod. Rezultat dobrega dela je zdrav otrok in mati, ki kljub bolezni zmore napore materinstva. Slednje seveda ni odvisno le od prave izbire zdravil.

### KLJUČNE BESEDE:

*nosečnost, dojenje, duševna motnja, psihofarmak*

### POVZETEK

Treating mental disorders with drug medications during pregnancy and while breastfeeding, the therapist assumes great responsibility and challenge. During pregnancy many physiological changes take place throughout the body. The drug that has successfully cared for the mental disorder until pregnancy, can suddenly become harmful to the fetus or ineffective for future mother. So choosing an effective and safe psychopharmaceutical is a blend of knowledge, skills, and art. Goal is achieved if we manage to treat mental disorder throughout pregnancy with none or minimal short- and long-term effects on the developing fetus. The result of good work is a healthy child and a mother that is, despite illness, up to challenges of motherhood. This of course doesn't depend solely on the right choice of drugs.

### KEY WORDS:

*pregnancy, breastfeeding, mental disorder, psychopharmaceutic*



# 1 UVOD

Kadar zdravnik predpiše nosečnici z duševno motnjo zdravilo, mora imeti v mislih razmerje med tveganjem in koristijo zdravljenja. Obstaja tveganje vpliva zdravila na razvoj otroka, tveganje vpliva zdravila na sam potek nosečnosti ter tveganje za mater in otroka zaradi nezdravljene duševne motnje. Ob sprejemu nosečnice ali matere, ki otroka še doji, na psihiatrični oddelek je v večini primerov zdravljenje z zdravili potrebno. Vzroki za sprejem v bolnišnico so različni. Sprejeta bodoča ali doječa mati ima lahko hujšo obliko anksioznosti, depresijo, bipolarno motnjo ali psihozo. Do sprejema lahko pride zaradi poslabšanja bolezni ali zaradi prvega pojava duševne motnje med nosečnostjo ali po porodu. Katero zdravilo izbrati in v kakšnem odmerku, da bo za mater najuspešnejše in najmanj škodljivo za otroka, je težava s katero se zdravnik sooči ob sprejemu nosečnice ali matere z duševno motnjo, ki želi otroka še dojiti, v bolnišnico.

## 2 KAKO SE LAHKO SPOPADEMO S TEŽAVO IZBIRE USTREZNEGA PSIHOFARMAKA ZA ZDRAVLJENJE DUŠEVNE MOTNJE MED NOSEČNOSTJO ALI V ČASU DOJENJA?

V članku želim predstaviti nekaj poti, ki bi izbiro zdravila ali zdravil zdravniku olajšala. V preglednicah (Preglednice 2 –

5) so zbrani podatki o uporabi antidepressivov, antipsihotikov, stabilizatorjev razpoloženja in benzodiazepinov ter hipnotikov med nosečnostjo in v času dojenja. Podatki so iz povzetkov glavnih značilnosti zdravil (1, 2) ter iz elektronske baze podatkov o zdravilih Lexicomp (13). Kjer v bazi Lexicomp ni podatka o uporabi zdravila v nosečnosti in med dojenjem (npr. mianserin, tianeptin), je podan podatek iz povzetka glavnih značilnosti zdravila. V bazi Lexicomp so ob opisih primernosti uporabe zdravila v nosečnosti in med dojenjem zdravila večinoma razvrščena še v skupine (od A do X) glede na škodljivost učinkovine v nosečnosti. Takšno razvrstitev je leta 1979 uvedla ameriška FDA (United States Food and Drug Administration) (7, 17). Razvrstitev zdravil in pojasnitev pomena razvrstitve je predstavljena v Preglednici 1.

Ob prebiranju povzetkov glavnih značilnosti zdravila (SmPC) naletimo v večini primerov na neizdelana ali negativna mnenja proizvajalca zdravila glede jemanja zdravila v nosečnosti in med dojenjem, kar je posledica tega, da so klinične raziskave na nosečnicah in doječih materah etično sporne. V elektronski bazi podatkov o zdravilih Lexicomp je uporaba določenega zdravila med nosečnostjo in v času dojenja podrobneje opisana, ne dobimo pa neposrednega odgovora na vprašanje ali je zdravilo dovolj varno za uporabo v nosečnosti in med dojenjem. V pomoč pri izbiranju zdravila so tudi veljavne mednarodne smernice o predpisovanju zdravil med nosečnostjo in v času dojenja (npr. NICE – National Institute for Health and Care Excellence) (16).

Mnogokrat je za obvladovanje bolezni potrebno več kakor eno zdravilo. Načeloma pa velja pravilo, da se pri ženskah, ki se že dlje časa soočajo s hujšo obliko duševne motnje, pred ali vsaj v čim zgodnejšem obdobju nosečnosti,

*Preglednica 1: FDA razvrstitev od A do X (7, 17).*

*Table 1: FDA categories from A to X (7, 17).*

SKUPINA	OPREDELITEV
A	Kontrolirane študije pri nosečnicah niso dokazale, da bi snov škodovala plodu.
B	Raziskave na živalih niso dokazale škodljivosti, vendar kontroliranih raziskav na ljudeh niso opravili ali so raziskave na živalih pokazale škodljivosti, ki jih kontrolirane raziskave pri ljudeh niso potrdile.
C	Raziskave so pokazale škodljivost pri živalih, kontroliranih raziskav pri ljudeh ni ali ni raziskav niti pri ljudeh niti na živalih. Zdravilo lahko uporabljamo le kadar korist odtehta potencialno tveganje.
D	Obstajajo dokazi o škodljivem vplivu zdravila na plod, vendar lahko korist v določenih primerih odtehta tveganje.
X	Raziskave so pokazale škodljiv vpliv zdravila tako na živali kakor na ljudi. Uporaba zdravila v nosečnosti ni dovoljena.

zmanjša število zdravil, zniža terapevtske odmerke zdravil ter postopoma ukine benzodiazepine (9).

Pri izbiri zdravila ne smemo pozabiti, da se absorpcija, porazdelitev in eliminacija zdravila med nosečnostjo spreminijo. Zdravilo se zaradi nosečnosti v telesu obnaša drugače. Vzroki se skrivajo v spremenjenem volumnu distribucije, spremenjeni vezavi zdravila na plazemske beljakovine in spremenjenem očistku zdravila. Zaradi spremenjene farmakokinetike in farmakodinamike, moramo odmerke v nosečnosti prilagajati (3, 5, 7, 9).

Kljub temu, da nimamo kontroliranih raziskav o neželenih učinkih psihofarmakov na dojenega otroka, se je v zadnjih letih nabralo dovolj podatkov iz kliničnih primerov uporabe psihofarmakov med dojenjem, da lahko zdravniki nekatera zdravila za obvladovanje duševnih motenj predpisujejo tudi v času dojenja (8). Zaželeno je terapija z eno učinkovino v enkratnem dnevnem čim nižjem še učinkovitem odmerku. Odmerek naj bi mati vzela takoj po podoju pred najdaljšim obdobjem spanja otroka (13, 16, 19).

Vsekakor izbrani podatki iz literature za izbiro ustreznega zdravila niso dovolj. Za učinkovito zdravljenje matere, s čim manj škodljivimi vplivi na otroka, je nujno dobro medsebojno sodelovanje strokovnjakov. Pri tem imam v mislih vsaj sodelovanje med osebnim zdravnikom, psihiatrom, ginekologom ter kliničnim farmacevtom.

## 3 UPORABA ANTIDEPRESIVOV V NOSEČNOSTI IN MED DOJENJEM

Depresivne motnje spadajo med prevladujoče duševne motnje med nosečnostjo in po porodu (3, 10). Do pojava motnje lahko pride tako pred, med nosečnostjo, kakor po porodu. Nezdravljene motnje, kot sta anksioznost in depresija, imajo lahko škodljive posledice, tako za mater, kakor za otroka (4).

### 3.1 UPORABA ANTIDEPRESIVOV V NOSEČNOSTI

Inhibitorji monoaminoooksidaze (moklobemid) spadajo po podatkih iz literature in po podatkih metaanaliz med zdravila, ki niso primerna za zdravljenje v nosečnosti (9). Raziskave na živalih kažejo določeno stopnjo teratogenosti (4, 9, 13). Triciklični in tetraciklični antidepresivi, ki so že dalj

časa v uporabi za zdravljenje in obvladovanje depresij (amitriptilin, maprotilin), spadajo med varnejša zdravila (4, 9). Triciklični antidepresivi imajo po podatkih iz smernic najnižje tveganje za uporabo v nosečnosti, vendar je v primeru prevelikih odmerkov oz. predoziranja več težav kakor pri uporabi SSRI (13).

Metaanalize raziskav pojava škodljivih vplivov selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (fluoksetin, sertralin in citalopram) ne kažejo večjega števila poškodb pri razvoju plodu v primerjavi s kontrolirano skupino brez zdravila (4, 9, 10). Uporabo paroksetina med nosečnostjo odsvetujejo zaradi dokazanih srčnih napak na plodu (3, 13).

### 3.2 UPORABA ANTIDEPRESIVOV V ČASU DOJENJA

Vse učinkovine in njihovi metaboliti deloma prehajajo v mleko. Zdravilo prvega izbora za uporabo med nosečnostjo in če želi mati otroka dojiti je sertralin (12, 16). Citalopram, escitalopram in fluoksetin prehajajo v materino mleko v višjih koncentracijah kakor sertralin in paroksetin (4, 8, 9, 13, 16). Trazodon je učinkovina, ki prehaja v mleko v zelo majhni količini (1 %), vendar je objavljeno le malo kliničnih primerov, ki opisujejo uporabo trazodona med dojenjem (8).



Preglednica 2: Primernost uporabe antidepresiva v nosečnosti in med dojenjem.

Table 2: The appropriate use of antidepressant during pregnancy and lactation.

zdravilo	nosečnost Lexicomp/(SmPC)	dojenje Lexicomp/(SmPC)
agomelatin	Proizvajalec zaradi pomanjkanja podatkov odsvetuje uporabo zdravila v nosečnosti.	Proizvajalec zaradi pomanjkanja podatkov odsvetuje uporabo zdravila med dojenjem.
amitriptilin	C	Učinkovina prehaja v mleko, dojenje odsvetujejo.
bupropion	C	Učinkovina in metaboliti prehajajo v mleko, mnenja proizvajalcev so različna.
citalopram	C	Učinkovina in metaboliti prehajajo v mleko. Dojenje lahko povzroči pri otroku neželene učinke. Dolgoročnih učinkov zdravila na razvoj in obnašanje otroka niso preučevali.
duloksetin	C	Učinkovina prehaja v mleko in je bila dokazana v serumu dojenega otroka. Proizvajalec dojenje odsvetuje.
escitalopram	C	Učinkovina in metaboliti prehajajo v mleko. Proizvajalec opozarja, da se lahko pri dojenem otroku pojavijo neželeni učinki zaradi uporabe zdravila.
fluoksetin	C	Učinkovina in metaboliti prehajajo v mleko. Serumske koncentracije pri dojenem otroku so višje, kakor pri ostalih SSRI, zato se lahko pojavijo neželeni učinki. Proizvajalec dojenje odsvetuje.
maprotilin	B	Učinkovina prehaja v mleko, proizvajalec priporoča previdnost.
mianserin	Ni podatka. / (S: Raziskave na živalih in omejeni podatki o uporabi zdravila v nosečnosti ne kažejo škodljivih učinkov na plod ali na novorojenčka.)	Ni podatka. / (S: Učinkovina se v mleko izloča v majhnih količinah. Uporaba med dojenjem je dovoljena, kadar koristi zdravljenja odtehtajo tveganje.)
mirtazapin	C	Učinkovina in metaboliti prehajajo v mleko. Proizvajalec svetuje previdnost.
moklobemid	Varnost še ni dokazana. Uporabo priporočajo kadar korist prevlada nad tveganjem.	Prehaja v mleko. Dojenje odsvetujejo.
paroksetin	D//X (podatki med proizvajalci se razlikujejo).	Učinkovina prehaja v mleko, svetujejo previdnost (skrbno spremljanje razvoja otroka).
reboksetin	Učinkovina se lahko uporablja med nosečnostjo, kadar koristi zdravljenja matere odtehtajo možna tveganja za razvijajoči plod.	Prehaja v mleko. Obstaja premalo podatkov, da bi lahko izključili tveganje za otroka.
sertralin	C	Učinkovina in metabolit prehajata v mleko. Pri večini dojenčev učinkovine v serumu niso zaznali. Doječim materam, ki jemljejo sertralin priporočajo, naj prvo mleko po vzetem odmerku zdravila, ki vsebuje najvišjo koncentracijo zdravila, zavržejo.
tianeptin	Ni podatka. / (S: Proizvajalec zdravila zaradi pomanjkljivih podatkov ne priporoča za uporabo v nosečnosti.)	Ni podatka. / (S: Zdravilo se izloča v mleko. Proizvajalec dojenja ne priporoča.)
trazodon	C	Učinkovina in metaboliti prehajajo v mleko. Svetujejo previdnost, če se mati odloči za dojenje.
venlafaksin	C	Učinkovina prehaja v mleko. Potrebna je previdnost in spremljanje neželenih učinkov zdravila pri otroku, če se mati odloči za dojenje. Proizvajalec dojenja ne priporoča.

S – SmPC, SSRI – selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina.

# 4 UPORABA ANTIPSIHOTIKOV MED NOSEČNOSTJO IN DOJENJEM

Preglednica 3: Primernost uporabe antipsihotika v nosečnosti in med dojenjem.

Table 3: The appropriate use of antipsychotic during pregnancy and lactation.

zdravilo	nosečnost	dojenje
	Lexicomp	Lexicomp
amisulprid	Uporaba zdravila v zadnjem tromesečju nosečnosti lahko pri otroku povzroči ekstrapiramidne učinke in/ali odtegnitvene simptome ob porodu.	Učinkovina prehaja v mleko. Dojenje odsvetujejo.
aripiprazol	C	Učinkovina prehaja v mleko. Proizvajalec svetuje skrbno spremljanje pojava neželenih učinkov pri otroku, če se mati odloči za dojenje.
asenapin	C	Zaradi pomanjkljivih podatkov o prehajanju učinkovine v mleko proizvajalec dojenje odsvetuje.
cuklopentiksol	Ob uporabi zdravila v tretjem tromesečju nosečnosti so opazili neželene učinke in odtegnitvene simptome pri novorojenčku ob porodu.	Učinkovina prehaja v mleko. Dojenje odsvetujejo.
flufenazin	Ob uporabi zdravila v tretjem tromesečju nosečnosti so opazili neželene učinke in odtegnitvene simptome pri novorojenčku ob porodu.	Fenotiazini prehajajo v mleko. Dojenje odsvetujejo.
flupentiksol	Ob uporabi zdravila v tretjem tromesečju nosečnosti so opazili neželene učinke in odtegnitvene simptome pri novorojenčku ob porodu.	Pri jemanju terapevtskih odmerkov zdravila, prehaja učinkovina v mleko v nizkih koncentracijah. Svetujejo previdnost, če se mati odloči za dojenje.
haloperidol	C	Učinkovina prehaja v mleko. Proizvajalec dojenje odsvetuje.
klozapin	B	Proizvajalec dojenje odsvetuje.
kvetiapin	C	Učinkovina prehaja v mleko. Proizvajalec dojenje odsvetuje.
levomepromazin	Ob uporabi zdravila v tretjem tromesečju nosečnosti so opazili neželene učinke in odtegnitvene simptome pri novorojenčku ob porodu.	Proizvajalec dojenje odsvetuje zaradi pomanjkanja podatkov.
olanzapin	C	Učinkovina prehaja v mleko. Dojenje odsvetujejo.
paliperidon	C	Učinkovina prehaja v mleko. Dojenje odsvetujejo.
risperidon	C	Učinkovina prehaja v mleko. Dojenje odsvetujejo.
sulpirid	Ob uporabi zdravila v tretjem tromesečju nosečnosti so opazili neželene učinke in odtegnitvene simptome pri novorojenčku ob porodu.	Učinkovina prehaja v mleko. Dojenje odsvetujejo.
ziprazidon	C	Učinkovina prehaja v mleko. Proizvajalec dojenje odsvetuje.

## 4.1 UPORABA ANTIPSIHOTIKOV V NOSEČNOSTI

Ženske, ki imajo hujšo obliko psihiatrične motnje, npr. shizofrenijo, že pred zanositvijo, so v nevarnosti, da zaradi nosečnosti in zniževanja ali opustitve terapije, doživijo ponovni zagon bolezni. Če psihiatrično motnjo uspešno obvladujemo z določenim antipsihotikom velja načelo, da ob zanositvi antipsihotika ne ukinjamo (9, 16). V nosečnosti je zaželena uporaba ene vrste antipsihotika (monoterpija), vendar je včasih, zaradi neobvladovanja psihoze, nujna uporaba več kakor ene učinkovine (18).

Če uvajamo v nosečnosti nov antipsihotik, je zdravilo prvega izbora haloperidol ali eden od fenotiazinov (16). O uporabi antipsihotikov prve generacije (npr. haloperidol, flufenazin) v nosečnosti je objavljenih več podatkov, saj so v uporabi dalj časa kakor atipični antipsihotiki (18). Za olanzapin navajajo nevarnost pojava nosečnostnega diabetesa (3, 4, 16). Tudi klozapin, ki je edini v skupini B po FDA razvrstitvi, lahko povzroča nosečnostni diabetes. Zaradi nevarnosti agranulocitoze, tako pri materi, kakor pri plodu, ga rutinsko v nosečnosti ne uvajamo. Iz skupine atipičnih antipsihotikov je prva izbira kvetiapin (16). Priporočajo sočasno jemanje folne kisline (3, 4, 16).

Depo oblike antipsihotikov v nosečnosti zaradi težjega prilaganja odmerkov odsvetujejo (19).

## 4.2 UPORABA ANTIPSIHOTIKOV V ČASU DOJENJA

Nobeno zdravilo iz skupine antipsihotikov nima podatka o varnosti uporabe zdravila v času dojenja. V mleko prehajajo tako antipsihotiki prve generacije, kakor atipični antipsihotiki. Klozapin se v mleku akumulira. Pri dojenem otroku povzroča sedacijo, upočasnen sesalni refleks, nemir in razdražljivost, zato ga v času dojenja odsvetujejo (4, 8).

## 5 UPORABA STABILIZATORJEV RAZPOLOŽENJA V NOSEČNOSTI IN MED DOJENJEM

Pri bolnicah z bipolarno motnjo je potrebno imeti v mislih zdravljenje z zdravili, ki so v primeru zanositve za razvoj plodu manj nevarna. Po NICE smernicah priporočajo nizke odmerke tipičnih ali atipičnih antipsihotikov kot zdravilo prvega izbora, ker so antipsihotiki manj teratogeni kakor stabilizatorji razpoloženja (3, 16).

### 5.1 UPORABA STABILIZATORJEV RAZPOLOŽENJA MED NOSEČNOSTJO

V nosečnosti se plazemske koncentracije lamotrigina spreminjajo, zato je potrebno odmerke tekom nosečnosti prilagajati. Če nosečnica jemlje lamotrigin, v smernicah priporočajo več in natančnejše ultrazvočne preglede, še posebno kadar jemlje dnevne odmerke višje od 200 mg. Priporočajo sočasno jemanje folne kisline v odmerku 5 mg dnevno (3, 4, 16). Glede uporabe litija v nosečnosti so si podatki iz literature nasprotujoči. Načeloma velja, da se ga je v nosečnosti bolje izogibati, še posebej v prvem tromeščju, v času organogeneze. Če bolnice, ki jemljejo litij, ne pričakovano zanosijo, morajo opraviti dodatne preiskave razvoja plodu, kot sta ultrazvok srca in ehokardiografija (3). Zdravljenje z valproatom povezujejo z visokim tveganjem za teratogene učinke ter dolgoročni spremembami pri razvoju živčevja. Če se ženska v nosečnosti zdravi z valproatom, priporočajo jemanje najnižjega še učinkovitega odmerka ter sočasno jemanje folne kisline v odmerku 5 mg dnevno. Isto velja tudi za uporabo karbamazepina (3, 5, 9, 13).

*Preglednica 4: Primernost uporabe stabilizatorja razpoloženja v nosečnosti in med dojenjem.*

*Table 4: The appropriate use of a mood stabilizer during pregnancy and lactation.*

zdravilo	nosečnost	dojenje
	Lexicomp	Lexicomp
litij	D	Učinkovina prehaja v mleko. Dojenje odsvetujejo.
natrijev valproat	X (preprečevanje migrenskih napadov) / D (ostale indikacije)	Učinkovina prehaja v mleko. Svetujejo previdnost.
lamotrigin	C	Učinkovina prehaja v mleko. Svetujejo previdnost.
karbamazepin	D	Učinkovina prehaja v mleko. Dojenje odsvetujejo.

### 5.2 UPORABA STABILIZATORJEV RAZPOLOŽENJA V ČASU DOJENJA

Litijeve soli prehajajo v mleko v visokih koncentracijah in pri otroku lahko povzročajo hipotermijo ter cianozo, zato dojenje odsvetujejo (8). Karbamazepin in njegov aktivni metabolit sta v mleku prisotna v visokih koncentracijah, zato dojenja ne priporočajo (8). Lamotrigin prehaja v mleko. V času dojenja ga zaradi možnih dermatoloških težav pri otroku ne priporočajo (16). Natrijev valproat prehaja v mleko v nižjih koncentracijah, zato ga The American Academy of Pediatrics uvršča med zdravila, ki se lahko predpisujejo v času dojenja (3).

## 6 UPORABA BENZODIAZEPINOV IN HIPNOTIKOV MED NOSEČNOSTJO IN DOJENJEM

Pri zdravljenju anksioznosti v nosečnosti so zdravila izbora po mednarodnih smernicah antidepresivi (triciklični antidepresivi in selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina). Priporočajo uporabo le ene učinkovine v čim nižjem še učinkovitem odmerku (3, 4, 9).

Preglednica 5: Primernost uporabe benzodiazepina in hipnotika v nosečnosti in med dojenjem.  
Table 5: The appropriate use of benzodiazepine and hypnotic during pregnancy and lactation.

zdravilo	nosečnost	dojenje
	Lexicomp/ (SmPC)	Lexicomp / (SmPC)
alprazolam	D	Zaradi prehajanja v mleko dojenje odsvetujejo.
bromazepam	Opazili so povečano število razvojnih napak pri plodu ob uporabi zdravila v prvem tromesečju.	Dojenja ne priporočajo.
diazepam	D	Zaradi prehajanja v mleko dojenje odsvetujejo.
flurazepam	Benzodiazepini prehajajo posteljico. Opazili so povečano število razvojnih napak pri plodu ob uporabi zdravila.	Ni podatkov o prehajanju učinkovine v mleko. <i>/(S: Doječim materam zdravilo odmerimo le v nujnih primerih, a takrat ne smejo dojiti.)</i>
klobazam	Če se nosečnica zdravi z zdravilom zaradi epilepsije, naj prejema najnižji še učinkoviti odmerek.	Dojenje zaradi prehajanja v mleko odsvetujejo.
klometiazol	Ni podatkov. <i>/(S: Proizvajalec uporabo zdravila v nosečnosti zaradi pomanjkanja podatkov odsvetuje.)</i>	Ni podatkov. <i>/(S: Doječe matere lahko jemljejo klometiazol samo, če lečeči zdravnik presodi, da je koristnost jemanja večja od tveganja za dojenčka.)</i>
klonazepam	D	Dojenje zaradi prehajanja v mleko odsvetujejo.
lorazepam	D	Zaradi prehajanja v mleko, dojenje odsvetujejo.
medazepam	Ni podatka. <i>/(S: Uporabo zdravila v nosečnosti dovoljujejo le kadar je pričakovana korist zdravljenja večja od morebitnega tveganja.)</i>	Ni podatka. <i>/(S: Zaradi prehajanja učinkovine v mleko dojenje odsvetujejo.)</i>
nitrazepam	Opazili so povečano število razvojnih napak pri plodu ob uporabi zdravila v prvem tromesečju.	Zaradi prehajanja učinkovine v mleko dojenja ne priporočajo.
oksazepam	Opazili so povečano število razvojnih napak pri plodu ob uporabi zdravila v prvem tromesečju.	Zaradi prehajanja učinkovine v mleko dojenja ne priporočajo.
midazolam	D	Učinkovina prehaja v mleko. Ob sočasnem dojenju svetujejo previdnost.
zolpidem	C	Učinkovina prehaja v mleko. Ob sočasnem dojenju svetujejo previdnost.

S – SmPC

## 6.1 UPORABA BENZODIAZEPINOV IN HIPNOTIKOV V NOSEČNOSTI

Benzodiazepini so anksiolitična zdravila, ki povzročajo odvisnost, zato jih v redni terapiji med nosečnostjo ne priporočajo. Izjemoma je dovoljena kratkotrajna uporaba za obvladovanje hude anksioznosti in nemira (9, 16). Uporaba benzodiazepinov v prvem tromesečju lahko poveča nevarnost nastanka zajčje ustnice, prezgodnjega poroda in prenizko porodno telesno težo novorojenčka. Če nosečnica prejema benzodiazepine v zadnjem tromesečju nosečnosti, obstaja velika nevarnost odtegnitvenega sindroma, hipotonije in motenj požiranja pri novorojenčku (3, 4, 13, 16).

Pri zdravljenju motenj spanja v nosečnosti se je potrebno benzodiazepinom izogibati. Teratology Information Center v Veliki Britaniji priporoča uporabo sedirajočega antihistaminika ali nizkega odmerka benzodiazepina za čim krajši

čas (9). NICE smernice priporočajo nizke odmerke amitriptilina pri nosečnicah s hujšimi motnjami spanja (16).

## 6.2 UPORABA BENZODIAZEPINOV IN HIPNOTIKOV V ČASU DOJENJA

Benzodiazepini so zdravila, ki povzročajo odvisnost in prehajajo v mleko, zato jih v redni terapiji v času dojenja ne priporočajo (8, 13). Če mati prejema benzodiazepine z dolgim razpolovnim časom in doji, lahko opazimo pri otroku oslabiljen sesalni refleks in posledično prepočasno pridobivanje na teži (8).

Zolpidem dovoljujejo za občasno uporabo v času dojenja, ker je slabo lipofilno in se hitro izloča iz organizma (3, 4, 8).



## 7 ZAKLJUČEK

Duševne motnje niso v času nosečnosti in po porodu nič manj pogoste, kakor v drugih življenjskih obdobjih (4). V psihiatričnih bolnišnicah se srečujemo z ženskami, ki se soočajo z duševnimi motnjami že iz obdobja pred zanositvijo, kakor z ženskami, ki se prvič srečajo z duševno motnjo v času nosečnosti ali v času po porodu. Predvsem ženske, ki so se že zdravile v psihiatrični bolnišnici, so v nevarnosti, da v času nosečnosti doživijo ponovni izbruh bolezni, kar škodljivo vpliva tako na njih, kakor na razvoj plodu. Zdravila v nosečnosti, vključno s psihofarmaki, imajo lahko škodljive učinke na plod v različnih obdobjih nosečnosti. V prvih tednih nosečnosti obstaja največja nevarnost teratogenih učinkov zdravila. Kasneje se težave zaradi zdravil lahko kažejo kot motnje srčnega ritma plodu, kot spremembe pri razvoju živčevja, kot dihalne stiske novorojenčka ob porodu ali kot odtegnitveni sindrom ob porodu. Dolgoročno se pri otroku lahko pokažejo spremembe v obnašanju in pri učenju (3, 4, 13, 16). Vendarle pa izkušnje kažejo, da nezdravljena duševna motnja pusti posledice tako materi, kakor otroku. Nobeno zdravilo, ki ga uporabljamo v psihofarmakoterapiji, ne izkazuje popolne varnosti ob uporabi v nosečnosti (3, 4, 9). Kljub temu številne žene, ki svojo nosečnost preživijo v psihiatrični bolnišnici, rodijo zdravega otroka. Dojenje se v veliki večini primerov ob je-manju psihofarmakov odsvetuje. Če pa se bolnica za dojenje odloči, velja priporočilo, da je njena bolezen obvladovana le z eno učinkovino, v najnižjem še učinkovitem odmerku (8).

Pri določanju učinkovite in čim bolj varne farmakoterapije so nam v pomoč tako mednarodne smernice, kakor uradne elektronske baze podatkov o zdravilih. Zelo pomembno pa je sodelovanje osebnega zdravnika, psihiatra, ginekologa, pediatra in kliničnega farmacevta, kar se lahko pokaže v učinkoviti in varni psihofarmakoterapiji nosečnice in doječe matere z duševno motnjo.

## 8 LITERATURA

1. CBZ. <http://www.cbz.si/> Dostop: 14-1-2014.
2. EMA. <http://www.ema.europa.eu/ema/> Dostop: 14-1-2014.
3. Briggs G, Freeman R, Yaffe S. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
4. Robinson GE. *Psychopharmacology in Pregnancy and Postpartum*. Focus 2012; Vol. X, No1: 3-14.
5. Dawes M, Chowienczyk P. *Pharmacokinetics in pregnancy*. Best Practice & Research 2001; Vol. 15, No6: 819-826.
6. Psihiatrična bolnišnica Begunje. <http://www.pb-begunje.si/>. Ličina M. Duševne motnje v nosečnosti, puerperiju in laktaciji. Dostop: 10-1-2014.
7. Geršak K, Bratanič B. Zdravila v nosečnosti in med dojenjem. Pliva 2005; 11-47.
8. Kohen D. Psychotropic medication and breast-feeding. APT 2005; 11:371-379.
9. Kohen D. Psychotropic medication in pregnancy. APT 2004; 10:59-66.
10. Kaplan A. Antidepressants and Pregnancy. Psychiatric Times 2013; Vol.30, No4:1-4.
11. Psychiatric Times. <http://www.psychiatrictimes.com/anxiety/issues-treating-anxiety-disorders-pregnancy>. Dostop: 5-1-2014.
12. Hubner-Liebermann B, Hausner H, Wittman M. Recognizing and Treating Peripartum Depression. Dtsch Arztebl Int 2012; 109(24): 419-24.
13. Lexicomp. <http://online.lexi.com/>. Dostop: 10-1-2014.
14. TGA. <http://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy>. Dostop: 12-1-2014.
15. HHS. <http://www.guideline.gov/>. Dostop: 14-1-2014.
16. NICE. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/antenatal-and-postnatal-mental-health/>. Dostop: 14-1-2014.
17. FDA. <http://www.fda.gov/drugs/>. Dostop: 14-1-2014.
18. Wisner K, Sit D, Moses-Kolko E. Antipsychotic Treatment During Pregnancy: A Model for Decision Making. Advances in Schizophrenia and Clinical Psychiatry 2007; Vol. 3, No2: 48-55.
19. NHS Mersey Care. <http://www.merseycare.nhs.uk/>. Dostop 14-1-2014.



# PORABA PSIHOTROPNIH ZDRAVIL V SLOVENIJI

## CONSUMPTION OF PSYCHOTROPIC DRUGS IN SLOVENIA

AVTOR / AUTHOR:

prim. mag. Jurij Fürst, dr. med.<sup>1</sup>  
Vita Samaluk, mag. farm.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije,  
Miklošičeva cesta 24, 1507 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

Tel.: (01) 30 77 230

E-naslov: jurij.furst@zzzs.si

V letu 2012 so izdatki za zdravila na zelene recepte znašali 447.145.565 EUR. Njihova poraba, merjena v definiranih dnevni odmerkih (DDD), se je v zadnjih 10 letih (2003 – 2012) povečevala povprečno za 4,6 % letno. Poraba psihotropnih zdravil je v l. 2012 znašala 102 DDD/1000 prebivalcev na dan, kar je 8,2 % celotne porabe. V zadnjih desetih letih se je poraba povečevala povprečno s 4,4-odstotno letno rastjo. Izdatki zanje so v l. 2012 znašali 45.571.465 EUR, kar 10,3 % vrednosti zdravil na recepte. Podatki o porabi zdravil so zajeti iz baze podatkov o receptih Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS)<sup>1</sup>. Podatki o porabi so prikazani v DDD na 1000 prebivalcev na dan (DID). Preglednica 1 kaže podatke o porabi psihotropnih zdravil in izdatkih zanje v letu 2012<sup>2</sup>.

### POVZETEK

Prispevek analizira zunajbolnišnično porabo psihotropnih zdravil v Sloveniji v letu 2012 in pomembne spremembe v obdobju 2003 – 2012. Prikazana je tudi poraba po območnih enotah ZZZS.

### KLJUČNE BESEDE:

*poraba zdravil, zdravila na recept, farmakoepidemiologija, psihotropna zdravila, Slovenija*

### POVZETEK

The consumption of prescription psychotropic drugs in Slovenia is presented. Analysed is the use in 2012 and important changes in the period 2003 – 2012. Regional consumption differences are also shown.

### KLJUČNE BESEDE:

*drug consumption, prescription drugs, pharmacoepidemiology, psychotropic drugs, Slovenia*

Poraba antipsihotikov se je od leta 2003 povečala za 72 %. Raste predvsem zaradi olanzapina in kvetiapina in v manjši meri zaradi aripirazola in paliperidona. Poraba depo oblik se v tem obdobju ni bistveno spremenila. Poraba flufenazina se zmanjšuje na račun risperidona in paliperidona.

Poraba antidepresivov se je v zadnjem desetletju povečala za 2,3 krat, največ zaradi escitaloprama in sertralina. Njuna poraba se še povečuje. Poraba paroksetina je nižja in se od 2008 ne povečuje. Povečuje se tudi poraba duloksetina, venlafaksina in mirtazapina.

Predpisovanje anksiolitikov se zmanjšuje, v zadnjem desetletju se je zmanjšalo za 28 %. največji upad je pri bromazepamu in diazepamu. Poraba alprazolama, najpogosteje predpisanega anksiolitika, se zmanjšuje počasneje.

Poraba hipnotikov in sedativov se je povečevala do leta 2010. Takrat je Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke midazolamu omejila količino predpisa in izdaje,

Preglednica 1. Poraba psihotropnih zdravil, izdatki zanje, odgovarjajoči indeksi glede na predhodno leto in povprečna cena enote (DDD) zdravila. \*Poraba v DID.

Table 1. Consumption of psychotropic drugs, expenditures, indices on the previous year, and average price per unit (DDD) of drugs.

ATC	Skupina/zdravilo	Poraba* 2012	Vrednost 2012	Indeks porabe	Indeks vrednosti	Cena DDD
N05A	Antipsihotiki	11,39	16.197.030	104	88	1,90
N05AA03	promazin	0,31	465.761	96	96	2,01
N05AB02	flufenazin	0,62	400.497	97	98	0,86
N05AE04	ziprazidon	0,15	418.998	92	90	3,67
N05AH02	klozapin	0,74	661.280	104	91	1,20
N05AH03	olanzapin	2,80	3.862.828	106	72	1,84
N05AH04	kvetiapin	2,35	3.154.057	107	77	1,79
N05AL01	sulpirid	0,20	321.383	98	102	2,10
N05AL05	amisulprid	0,27	222.268	104	84	1,11
N05AX08	risperidon	1,49	2.252.861	93	83	2,01
N05AX12	aripirazol	0,81	2.549.837	106	102	4,19
N05AX13	paliperidon	0,35	1.497.489	186	202	5,63
N05B	Anksiolitiki	17,33	2.795.603	96	97	0,21
N05BA01	diazepam	3,63	490.772	94	101	0,18
N05BA06	lorazepam	3,40	347.605	97	99	0,14
N05BA08	bromazepam	3,43	769.801	94	97	0,30
N05BA12	alprazolam	6,10	903.188	97	96	0,20
N05C	Hipnotiki in sedativi	13,16	2.513.489	95	95	0,25
N05CD01	flurazepam	0,56	139.568	97	102	0,33
N05CD02	nitrazepam	0,43	53.293	97	110	0,17
N05CD08	midazolam	0,21	106.212	30	41	0,68
N05CF02	zolpidem	11,74	1.725.030	99	99	0,20
N05CM02	klometiazol	0,22	489.386	96	104	2,91
N06A	Antidepresivi	51,00	14.598.403	102	92	0,38
N06AB04	citalopram	2,28	454.275	87	79	0,27
N06AB05	paroksetin	5,23	1.112.679	99	92	0,28
N06AB06	sertralin	12,70	2.153.810	102	95	0,23
N06AB10	escitalopram	14,54	3.545.602	103	79	0,32
N06AX11	mirtazapin	2,78	428.654	109	97	0,21
N06AX12	bupropion	0,86	788.550	110	109	1,21
N06AX14	tianeptin	1,09	560.378	92	77	0,69
N06AX16	venlafaksin	3,57	808.690	103	74	0,30
N06AX21	duloksetin	4,16	3.187.080	118	113	1,02
N06AX22	agomelatin	0,87	842.956	106	102	1,28
N06B	Psihostimulansi in učinkovine za ADHD in za obnavljanje celic CŽS	0,31	492.361	109	103	2,12
N06BA04	metilfenidat	0,25	214.175	110	106	1,14
N06BA09	atomoksetin	0,06	274.168	102	99	6,36
N06D	Zdravila za zdravljenje demence	4,95	7.888.033	113	101	2,12
N06DA02	donepezil	1,04	1.112.311	105	98	1,43
N06DA03	rivastigmin	1,69	3.353.952	119	113	2,65
N06DA04	galantamin	1,14	1.233.959	116	73	1,44
N06DX01	memantin	1,08	2.187.811	111	106	2,69

kar je povzročilo zmanjšanje njegove porabe za 83 %. Najpogosteje predpisani hipnotik je zolpidem, ki predstavlja 89 % porabe hipnotikov in sedativov. Šele 2011 se je njegova poraba prvič nekoliko zmanjšala. Ti podatki kažejo, koliko je mogoče narediti s smiselnimi sistemskimi ukrepi, kot je omejitev količine izdaje zdravila v kombinaciji z osveščanjem zdravnikov in bolnikov o nevarnosti odvisnosti od psihotropnih zdravil. Dodaten argument za previdno predpisovanje zolpidema je opozorilo ameriške FDA z dne 10. 1. 2013, ki navaja, da je lahko pri nekaterih bolnikih naslednje jutro po zaužitju zdravila kljub občutku budnosti koncentracija zdravila v krvi tako visoka, da zmanjša sposobnost vožnje in drugih aktivnosti, ki zahtevajo pozornost. To je še posebej izraženo pri ženskah, zato FDA priporoča, da je za zanje najvišji priporočeni odmerek le 5 mg namesto dosedanjih 10 mg<sup>3</sup>.

Med psihotropnimi zdravili se najhitreje povečuje poraba antidepresivov, ki se je od l. 2003 povečala za 4,8 krat. Največjo porabo ima rivastigmin.

Kljub geografski majhnosti so v Sloveniji izražene regionalne razlike v predpisovanju zdravil. Med psihotropnimi zdravili so največje razlike pri predpisovanju antidepresivov; razlika v porabi med območno enoto ZZZS z najnižjo porabo in med tisto z najvišjo je 150 %. Razlika v porabi anksiolitikov znaša 117 %, hipnotikov in sedativov 92 %, antipsihotikov 44 % in antidepresivov 36 %.

## ZAKLJUČEK

Medtem ko poraba antipsihotikov, antidepresivov in antidepresivov narašča, se poraba anksiolitikov in hipnotikov zmanjšuje. V Sloveniji so prisotne velike medregijske razlike v predpisovanju psihotropnih zdravil.

## REFERENCE:

1. Baza podatkov o receptih ZZZS. Dosegljivo na spletnem naslovu 29. 11. 2013:  
<http://www.zzzs.si/zzzs/internet/zzzs.nsf/o/CEECE65B19F25E4FC1257552002BEC54>
2. Anon. Zdravila v obveznem zdravstvenem zavarovanju v letu 2012. Recept 2013; 11 (1): 9 – 23.
3. FDA. Zolpidem Containing Products: Drug Safety Communication - FDA Requires Lower Recommended Doses. Dosegljivo 24. 3. 2013 na spletnem naslovu:  
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm334738.htm>



# SODELOVANJE PRI ZDRAVLJENJU: CELOSTNA OBRAVNAVA PSIHIATRIČNEGA PACIENTA

## ADHERENCE TO DRUG TREATMENT: HOLISTIC APPROACH TO THE PSYCHIATRIC PATIENT

AVTOR / AUTHOR:

izr. prof. dr. Vesna Švab, dr. med., spec.

*Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za  
psihijatrijo*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: vesna.svab@mf.uni-lj.si

### POVZETEK

Opisani so nekateri razlogi za slabo ali dobro sodelovanje pri zdravljenju s psihiatričnimi zdravili in mnenja pacientov o pogostosti in teži neželenih učinkov teh zdravil. Opisana so načela obravnave, ki je povezana z izboljševanjem sodelovanja pri zdravljenju ter temeljna terapevtska izhodišča.

### KLJUČNE BESEDE:

*sodelovanje pri zdravljenju z zdravili, shizofrenija, mnenja pacientov, kakovost življenja.*

### POVZETEK

Adherence to treatment with psychopharmacologic drugs are highlighted, as well as main methods for improving adherence and patient satisfaction with drug treatment and basic therapeutic principles.

### KLJUČNE BESEDE:

*Adherence to drug treatment, schizophrenia, patient preferences, quality of life.*

## 1 UVOD

Vzdrževalno zdravljenje s psihiatričnimi zdravili bistveno zmanjša ponovitve bolezni pri pacientih s shizofrenijo. Zato je veliko truda pri kliničnem delu usmerjenega prav v izboljšanje sodelovanja pri zdravljenju teh pacientov. Po drugi strani pa je dokazano tudi, da do ponovitve bolezni prihaja tudi ob rednem prejemanju psihiatričnih zdravil pri tretjini ali več pacientih v prvem letu po začetku bolezni. Približno polovica pacientov s shizofrenijo ne sledi v celoti navodilom o zdravljenju. To je privedlo do zanimanja za vpliv psihosocialnih dejavnikov na potek shizofrenije. Številni ljudje na sploh in tudi psihiatrični pacienti ne uporabljajo z dokazi podprtih metod zdravljenja, tudi če so te dostopne. Poglavitni razlog so neželeni učinki zdravil, ki jih ameriški avtorji predstavljajo po pogostosti na podlagi rezultatov velike nacionalne raziskave (1).

Najpogostejši razlogi, da pacienti opuščajo terapijo so po njihovem mnenju neželeni učinki, o katerih jih poroča 86%. Prevladujejo ekstrapiramidni simptomi/agitacija, sedacija/kognitivne motnje, prolaktinemija/endokrine motnje ter

metabolne motnje. Pacienti poročajo tudi, da jemanje antipsihotikov vpliva na njihov izgled. Poročajo o povečanju telesne teže, suhih ustih, zadahu, katarktah, hirzutizmu in spremembah glasu. Pojavijo se lahko tiki, spazmi in inkontinenca (2). Seveda pa na jemanje ali ne-jemanje zdravil vplivajo tudi drugi dejavniki, med njimi osebnostni, življenske okoliščine in odnos med pacientom in terapevtom (3). Sodelovanje pri zdravljenju (tudi z zdravili) na primer močno zmanjša sprejem v bolnico proti pacientovi volji (4). Izkazalo se je, da je izbira med zdravljenjem ali nezdravljenjem predvsem odvisna od celotnega konteksta vsakdanjega življenja in potreb, ki jih imajo pacienti (5). Pacienti torej predvsem presojajo kako zdravila vplivajo na kakovost njihovega vsakdanjega življenja. To so delo, družinski stiki, socialni stiki, spolnost, psrtnerstvo, skrb za otroke, skrb za gospodinjstvo in podobno. Povezava med kakovostjo življenja in boleznijo je obojestranska. Shizofrenija vpliva na kakovost življenja, kar je očitno, vendar je tudi kakovost življenja eden izmed napovedovalcev poteka bolezni (6). Človek, ki živi s shizofrenijo v urejenih družinskih, socialnih odnosih in dela v stabilnem in urejenem delovnem okolju ima boljše možnosti za okrevanje in za manj ponovitev bolezni, kot ljudje ki živijo v nestabilnih in slabo kakovostnih okoljih. Neželeni učinki zdravil vplivajo na sposobnost za delo in opravljanje vsakdanjih življenjskih opravil (7).

Eden izmed pomembnih razlogov za opuščanje zdravil je upad čustvenega doživljanja (8). Ne drži torej enostavno, da pacienti čustveno plitvijo, zaradi poteka bolezni, ki pri njih povzroča negativno simptomatiko, temveč gre za kompleksen in obojestranski vpliv bolezni in zdravil, ki je za paciente zelo pomemben in ima pomembne, za ljudi bistvene implikacije, ki so v raziskovalnem in kliničnem delu pogosto zanemarjene. Skandinavska študija je pokazala, da so pri pacientih s shizofrenijo, ki ne jemljejo zdravil redno, eksekutivne funkcije, verbalno učenje, spomin in IQ celo boljši, kot pri pacientih, ki pri zdravljenju dobro sodelujejo, kar pa ne velja za skupno z bipolarno motnjo (9), kar kaže vsaj to, da kognitivna disfunkcija ni razlog za slabo sodelovanje pri zdravljenju, kot smo menili.

Pomanjkanje uvida, pričakovanje ozdravitve, ne pa dolgotrajnega zdravljenja, zloraba substanc, stigma in nezadovoljstvo z odnosom strokovnih delavcev, so razlogi, ki dodatno pripomorejo k nesodelovanju (10).

Na sodelovanje pri zdravljenju je dokazano povezano tudi s samospoštovanjem in samostigmatizacijo (11,12) ter z družinskimi odnosi in vplivi (13).

## 2 TERAPEVTSKE IMPLIKACIJE

Če želimo vplivati na boljše sodelovanje pacientov pri zdravljenju moramo upoštevati njihova mnenja in to, kako po njihovem mnenju zdravila vplivajo na njihovo življenje. Pacienti so sporočili, da potrebujejo več informacij o njihovih zdravilih, boljše čustveno podporo, dostop do psiholoških terapij in stabilne odnose s strokovnimi delavci (5). Na sodelovanje pri zdravljenju lahko vplivamo z individualiziranimi vedenjskimi pristopi, s katerimi identificiramo osebne življenske cilje pacienta. Te je treba povezati s pozitivnimi učinki zdravil na funkcioniranje, kakovostjo življenja in z življenjskimi cilji (3). Uporabljati je potrebno psihoedukacijo, ki je dokazano uspešna metoda (14) in nepogrešljiv sestavni del zdravljenja shizofrenije (15).

V psihoedukacijskih programih se pacienti in njihovi svojci poučijo o bolezni, njenih vzrokih, posledicah, zdravljenju, neželenih učinkih zdravil, učinkovitosti drugih terapevtskih tehnik in o možnostih za rehabilitacijo. V psihoedukaciji uporabljamo tudi kognitivno vedenjske ukrepe, ki dokazano zmanjšajo pozitivne simptome, funkcioniranje, in motivacijo za zdravljenje predvsem pri pacientih, ki slabo funkcionirajo (16). Te programe so v Sloveniji začeli izvajati že v 2005 in so del rutinske prakse v nekaterih bolnicah in nevladnih organizacijah (17).

Učinkoviti terapevtski ukrepi, ki omogočajo izboljšanje stanja in hitreše okrevanje so torej kognitivno vedenjske psihoterapevtske tehnike, psihoedukacija, družinske intervencije, ki zmanjšujejo stres in čustveno zavzetost v družini, učenje socialnih veščin in kognitivna remediacija, ki izboljšuje kognitivne sposobnosti (18).

Predvsem pa je potrebno sodelovati s pacienti na način, da bodo lahko samostojno dosegli svoje življenske cilje, ki so jih sprejeli na podlagi razumskih odločitev med katerimi je lahko tudi odločitev za zdravljenje bolezni. Takšne odločitve so lahko le posledica sprejemanja bolezni, njenih posledic in lastne odgovornosti. Ljudje z duševnimi boleznimi so tako kot drugi ljudje, sposobni sprejemati pomembne odločitve, kot je to poudarjeno v mednarodnih dokumentih in dokumentih rehabilitacijskih združenj (19).



## 3 ZAKLJUČEK

Pacienti s shizofrenijo trpijo zaradi neželenih učinkov zdravil, ki jih ovirajo pri njihovem vsakdanjem in poklicnem življenju. Poleg tega psihotropna zdravila spreminjajo posameznikovo psihično stanje, ki je bistveno povezano z občutkom samospoštovanja in identitete v celoti. Odločitev, da bodo jemali zdravila kljub težavam, ki jih povzročajo, je navadno rezultat potrebe, da bi povečali nadzor nad življenjem in izboljšali njegovo kakovost glede medosebnih odnosov, dela in drugega, ter zaključek dolgotrajnega in kompleksnega procesa odločanja. Pomoč pri tem procesu pa lahko nudimo le, če dosežemo pacientovo participacijo v terapevtskem procesu ter delujemo tako, da skušamo zmanjšati stigmatizacijo in samostigmatizacijo.

## 4 LITERATURA

- Dibonaventura M, Gabriel S, Dupclay L, Gupta S, Kim E. A patient perspective of the impact of medication side effects on adherence: results of a cross-sectional nationwide survey of patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2012;12:20. <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/12/20>. Dostopano: 1.1.2014
- Seeman MV. Antipsychotics and physical attractiveness. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2011;5(3):142-146.
- Heinssen RK. Improving Medication Compliance of a Patient With Schizophrenia Through Collaborative Behavioral Therapy. *Psychiatric Services* 2002; 53 (3): 255-7.
- Ghaemi SN, Pope HG. Lack of insight in psychotic and affective disorders: a review of empirical studies. *Harv Rev Psychiatry* 1994 2(1):22-33.
- Gibson S, Brand SL, Burt S, Boden ZV, Benson O. Understanding treatment non-adherence in schizophrenia and bipolar disorder: a survey of what service users do and why. *BMC Psychiatry* 2013:153. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3695802/> Dostopano: 1.1. 2014.
- Boyer L, Millier A, Perthame E, Aballea S, Auquier P, Toumi M. *BMC Psychiatry*. Quality of life is predictive of relapse in schizophrenia 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3544732/?report=reader> Dostopano: 1.1. 2014.
- Novak L & Švab V. Antipsychotics side effects' influence on stigma of mental illness: focus group study results. *Psychiatria Danubina* 2009; 21 (1): 99–102.
- Fischel T, Krivoy A, Kotlarov M, Zemishlany Z, Loebstein O, Jacoby H, Weizman A. The interaction of subjective experience and attitudes towards specific antipsychotic-related adverse effects in schizophrenia patients. *Eur Psychiatry* 2013; 28(6): 340-3.
- Jónsdóttir H, Opjordsmoen S, Birkenaes AB, Simonsen C, Engh JA, Ringen PA, Vaskinn A, Friis S, Sundet K, Andreassen OA. Predictors of medication adherence in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2013; 127(1): 23-33.
- Teferri S, Hanlon C, Beyero T, Jacobsson L, Shibre T. Perspectives on reasons for non-adherence to medication in persons with schizophrenia in Ethiopia: a qualitative study of patients, caregivers and health workers. *BMC Psychiatry*. 2013;17; 13:168. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3686587/?report=classic> . Dostopano: 1.1. 2014.
- Cavelti M, Kvirgic S, Beck EM, Rüschi N, Vauth R. Self-stigma and its relationship with insight, demoralization, and clinical outcome among people with schizophrenia spectrum disorders. *Compr Psychiatry*. 2012;53(5): 468-79.
- Livingston JD, Boyd JE. Correlates and consequences of internalized stigma for people living with mental illness: a systematic review and meta-analysis. *Soc Sci Med*. 2010;71(12): 2150-61.
- Kocmur M. Psychotherapeutic approaches in the treatment of schizophrenia. *Neuro Endocrinol Lett*. 2007;28 (1): 135-45.
- Xia J, Merinder LB, Belgamwar MR. Psychoeducation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(6) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3004189/?report=classic> . Dostopano: 5.1. 2014.
- Motlová L. Psychoeducation as an indispensable complement to pharmacotherapy in schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*. 2000;33 (I): 47-8.
- Grant PM, Huh GA, Perivoliotis D, Stolar NM, Beck AT. Randomized trial to evaluate the efficacy of cognitive therapy for low-functioning patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2012; 69(2): 121-7.
- Winkler A. Izobraževanje bolnikov s hudo in ponavljajočo se duševno motnjo ter njihovih svojcev. V: Švab, V. (ur). *Psihosocialna rehabilitacija*. Ljubljana: ŠENT 2004: 32–6.
- Chien WT, Yip AL. Current approaches to treatments for schizophrenia spectrum disorders, part I: an overview and medical treatments. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9: 1311-32.
- Corrigan PW, Angell B, Davidson L, Marcus SC, Salzer MS, Kottsieper P, Larson JE, Mahoney CA, O'Connell MJ, Stanhope V. From Adherence to Self-Determination: Evolution of a Treatment Paradigm for People With Serious Mental Illnesses. *Psychiatric Services* 2012; <http://ps.psychiatryonline.org/article.aspx?articleID=477589> Dostopano: 5.1. 2014.

# KLINIČNI PRIMER IZ PRAKSE KLINIČNEGA FARMACEVTA- SVETOVALCA

## CLINICAL CASE EXAMPLE OF A CLINICAL PHARMACIST- CONSULTANT

AVTORJA / AUTHORS:

Sašo Kovačič, mag. farm.  
asist. Alenka Premuš Marušič, mag farm., spec.

*Splošna bolnišnica Murska Sobota, Ulica dr.  
Vrbnjaka 6, 9000 Murska Sobota*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

Tel.: +386-2-512 3443  
Fax: +386-2-512 3425  
E-mail: saso.kovacic.14@gmail.com,  
alenka.premus@gmail.com

### POVZETEK

Zaradi vedno večje porabe antipsihotikov in antidepresivov je potencial za izražanje neželenih učinkov teh zdravil in tudi vstopanje v interakcije z drugimi zdravili vedno večje. Pri bolnikih, zdravljenih z antidepresivi, se pojavijo resni neželeni učinki pri 1,4% zdravljene populacije. S takimi bolniki se pogosto srečamo v ambulanti farmacevta svetovalca. Ustrezna optimizacija terapije pripomore k manjšemu številu interakcij med zdravili in tveganju za pojav neželenih učinkov, ter poveča sodelovanje bolnika za ustrezno jemanje terapije. Predstavljen je klinični primer bolnika s polifarmakoterapijo, kjer smo s pomočjo Farmakoterapijskega pregleda optimizirali psihiatrično in ostalo terapijo pri bolniku, zmanjšali število zdravil, nekatera zdravila zamenjali, bolniku pa se je zdravstveno stanje izboljšalo.

### KLJUČNE BESEDE:

*farmacevt svetovalec, antidepresivi, antipsihotiki, neželeni učinki, interakcije med zdravili.*

### POVZETEK

The increasing use of antipsychotics and antidepressants poses the patient to a higher risk of adverse events and drug interactions. The incidence of serious adverse events in patients treated with antidepressants is 1.4 % . These patients are often directed to a pharmacist consultant. Pharmacotherapy optimization was shown to reduce the number of drug-drug interactions, to limit the risk of adverse events, and to increase patient compliance with treatment. Herein, we present a case of a patient with polypharmacy, where his psychiatric and overall drug therapy was optimized thorough a pharmacotherapy review and led to an improvement in his medical condition.

### KLJUČNE BESEDE:

*pharmacist consultant, antidepressants, antipsychotics, side effects, drug interactions.*



# 1 UVOD

Ko se bolnik ne odzove na določen antidepresiv ali se izrazijo neželeni učinki zdravila, je smiselno antidepresiv zamenjati. Ob ukinjanju ali uvajanju antidepresiva je potrebno poznati farmakokinetiko zdravila, možnosti za interakcije med zdravili in čas do pojava kliničnega učinka. S tem zmanjšamo verjetnost pojava odtegnitvenega sindroma ali ponovnega izbruha simptomov (1). Poraba zdravil z delovanjem na živčevje (ATC N) predstavlja stroškovno drugo najpomembnejšo skupino zdravil. Poraba antiepileptikov, antiparkinsonikov, antidepresivov in antipsihotikov se še vedno povečuje, medtem ko je bila poraba anksiolitikov, hipnotikov in sedativov v letu 2012 v upadanju (2). Zaradi vedno večje porabe je potencial za izražanje neželenih učinkov in interakcij z drugimi zdravili vedno večje. Pri zdravljenju z antidepresivi se pojavijo resni neželeni učinki pri 1,4% zdravljene populacije. Pri tem izstopajo triciklični antidepresivi z najvišjo incidenco resnih neželenih učinkov (okrog 1,0%), sledijo monoamino oksidazni inhibitorji in zaviralci ponovnega privzema serotonina (3). Pogosto se z bolniki, ki imajo izražene neželene učinke zdravil tudi kot posledico interakcij med zdravili, srečamo v ambulantah Farmacevta svetovalca v Pomurju.

## 2 OPIS KLINIČNEGA PRIMERA

Gospod, star 66 let, je bil poslan v ambulanto farmacevta svetovalca zaradi nemira, napetosti, nespečnosti in agitiranosti. Zdravnik je sumil na izražanje neželenega učinka zdravila ali interakcije med zdravili. Gospod je bil polimorbidni bolnik in se je zdravil za arterijsko hipertenzijo, kronično obstruktivno pljučno boleznijo, hiperholesterolemijo, karcinomom prostate in depresijo. Krvni tlak pri bolniku je bil ustrezno urejen, le redko nad 150/100 mmHg. Laboratorijski izvidi so bili v ustreznih mejah, izjema je bil rahlo povišan PSA. Sam bolnik si je močno želel zmanjšati število zdravil, ki jih je prejemal. Od terapije je prejemal:

- omeprazol 20 mg 1 tableta zjutraj na tešče
- escitalopram 10 mg 1 tableta zjutraj

- indapamid 1,5 mg 1 tableta zjutraj
- enalapril 20 mg 1 tableta zjutraj in 1 tableta zvečer
- alprazolam 0,25 mg 1 tableta zjutraj in 1 tableta zvečer
- acetilsalicilna kislina 100 mg 1 tableta pred kosilom
- bisoprolol 1,25 mg 1 tableta ob kosilu
- zolpidem 10 mg 1 tableta zvečer
- simvastatin 40 mg 1 tableta zvečer
- holekalciferol peroralne kapljice 35 kapljic na teden
- terbinafin 10 mg/g krema 1 x zjutraj in 1 x zvečer
- butilskopolamin 10 mg 1 tableta po potrebi

**Pogovor z bolnikom:** Bolnik je prišel v ambulanto farmacevta svetovalca sam, na pogled je bil vitalen, je zelo odprt in pripravljen na pogovor. Bolnik je poleg zgoraj navedene terapije naštel še veliko število prehranskih dopolnil, ki jih uporablja (vitamine, cink, magnezij, propolis, žajbelj, ameriški slamnik, koencim Q10, itd.). Sam je prenehal z jemanjem indapamida, skopolamin je jemal zelo redko ob »želodčnih krčih«. Depresija se je glede na pogovor umirila, vendar se zdaj pojavljajo druge težave, kot so mravljinčenje po celem telesu in nemir. Bolnik pove, da »se mora vedno gibati in ne more spati«. Zaradi stopnjevanja teh težav je povečal porabo alprazolama na 3 tablete na dan. Pogosto se zbujajo ponoči, ne spi več kot 2-3 ure na noč. Pogosto ima občutek suhih ust. Vsa zdravila dobro pozna tudi glede na indikacije, s sabo je prinesel podrobno medicinsko dokumentacijo.

## 3 DISKUSIJA

S pomočjo Lexi-Comp Online podatkovne baze smo pregledali interakcije med zdravili. Zaznali smo dve interakciji tipa D in sicer med zolpidemom in butilskopolaminom ter zolpidemom in alprazolamom. Gre za sinergističen zavirajoč učinek na centralni živčni sistem. Klinično se interakcije glede na pogovor z bolnikom niso izrazile, delno verjetno tudi zato, ker je bolnik butilskopolamin uporabljal zelo redko, zolpidem pa je opustil, ker mu ni več pomagal. Redno je jemal escitalopram, ki se kot zdravilo izbora uporablja za zdravljenje depresije in sodi med zaviralce ponovnega privzema serotonina (SSRI). SSRI-ji imajo relativno redko pojavnost neželenih učinkov (4). Kljub temu v literaturi lahko zasledimo, da se pri kar 86% zdravljene populacije z SSRI-ji pojavi neželen učinek. Najpogosteje je to erektilna disfunkcija in zaspanost (pri 17%), zelo pogosto se pojavi



tudi povečevanje telesne teže, nespečnost, anksioznost, glavoboli, suha usta itd (5). SSRI-ji se omenjajo tudi kot možen vzrok za pojav motenj gibanja, kot so akatizija, diskinezija, distonija, parkinsonizem, tremor in tardivna diskinezija (6,7). Pri akatiziji gre za subjektiven občutek notranjega nemira in nezmožnosti sedeti ali stati pri miru (8). Akatizija velja za najpogostejši opisan neželeni učinek med ekstrapiramidnimi simptomi v strokovni literaturi, predvsem velja to za fluoksetin (9, 10). Znan je tudi primer pojava akatizije po uvedbi escitaloprama v odmerku 10 mg/dan (11). Zato smo se pri bolniku odločili, da svetujemo ukinitvev escitaloprama in zamenjavo z drugim antidepressivom. Ker se je bolnik zdravil za depresijo in imel težave s spanjem, smo svetovali antidepressiv s sedativnim delovanjem, in sicer trazodon v odmerku 150 mg 1 tableta zvečer na poln želodec. Trazodon sodi med serotoninske modulatorje, ki minimalno učinkujejo na ponoven prevzem noradrenalina in dopamina, zato so klinični znaki na noradrenalinski in dopaminski sistem zanemarljivi (12). Zaradi delovanja na receptorje 5-HT<sub>2A</sub> in tudi na histaminske receptorje H<sub>1</sub> deluje sedativno in pomirjevalno ter ureja spanje (13, 14). Posledično smo svetovali takojšnjo ukinitvev zolpidema in postopno ukinitvev alprazolama, ki pri starejših bolnikih dokazano povečuje tveganje za padce in zlome kolkov (15, 16). S tem smo spremenili celotno psihiatrično terapijo in bolniku zmanjšali število zdravil za 2. Za občasen nemir in razdražljivost smo bolniku svetovali uporabo pripravkov iz baldrijana, ki jih lahko sam kupi v lekarni. Tudi glede ostale terapije smo svetovali manjše spremembe. Ker je bolnik izrazil željo, da bi prejemal čim manjše število tablet, smo v zameno za enalapril in indapamid svetovali kombinacijo ramiprila s hidrokloriazidom v odmerku 5/25 mg 1 tableta zjutraj, z možnostjo višanja odmerka ramiprila. Naš namen je bil povečati sodelovanje bolnika pri jemanju zdravil, ki je pri polimorbidnih bolnikih pogosto težava. Stopnja neustreznega jemanja zdravil je relativno visoka, na Češkem je 33,5% bolnikov, ki ne jemljejo zdravila skladno z navodili, medtem ko v Nemčiji le 17%. Glavni dejavniki tveganja za slabo sodelovanje pri jemanju zdravil pri bolnikih so: terapija z več kot 7 zdravili peroralno, 10 odmerkov zdravil na dan, odmerjanje več kot 2-krat dnevno, težave s pripravo zdravila, polifarmakoterapija več kot 5 let. Najpogostejše skupine zdravil, ki jih bolniki izpustijo oziroma pozabijo vzeti, so antidepressivi (80%), antiastmatiki (68%) ali fibrati (60%) (17).

Pogosto zasledimo neredno jemanje zdravil tudi v ambulantah farmacevta svetovalca, kjer se trudimo bolnike spodbujati k čimbolj rednemu jemanju zdravil, ter hkrati

povečati sodelovanje bolnikov pri jemanju zdravil z optimizacijo terapije. V tem primeru smo zmanjšali obseg terapije iz 12 na 8 zdravil takoj in dodatno svetovali postopno ukinitvev alprazolama.

Svetovali smo spremenjeno terapijo:

- omeprazol 20 mg 1 tableta zjutraj na tešče
- ramipril / hidrokloriazid 5 / 25 mg 1 tableta zjutraj
- alprazolam 0,25 mg 1 tableta zjutraj in 1 tableta zvečer (postopno ukinitvev 0,25 mg/14 dni)
- acetilsalicilna kislina 100 mg 1 tableta pred kosilom
- bisoprolol 1,25 mg 1 tableta ob kosilu
- simvastatin 40 mg 1 tableta zvečer
- trazodon 150 mg 1 tableta zvečer na poln želodec (možnost višanja na 300 mg)
- terbinafin 10 mg/g krema 1 x zjutraj in 1 x zvečer
- butilskopolamin 10 mg 1 tableta po potrebi

Bolnike spremljamo tudi po svetovani zamenjavi terapije, predvsem preko pogovora z zdravnikom. V opisanem primeru je bila sprememba terapije v celoti upoštevana in glede na poročanje zdravnika je bil bolnik zelo zadovoljen z obravnavo pri farmacevtu in se po spremenjeni terapiji počuti dobro.

## 4 ZAKLJUČEK

Optimizacija terapije s pomočjo farmakoterapijskega pregleda pri polimorbidnih bolnikih je zelo pomemben del obravnave vsakega bolnika. Pri tem nam trenutna ureditev dela v ambulantah farmacevta svetovalca zelo olajša dostop do bolnika in stika z zdravnikom ter omogoča spremljanje bolnikov tudi po spremembah terapije. Slednje je zelo pomembno pri bolnikih, kjer so prisotne težave zaradi zdravil, ki so lahko različnih vzrokov. Pogosto neželene učinke povzročajo psihiatrična zdravila, zato je dobro poznavanje teh zdravil in ustreznih alternativ s strani farmacevta svetovalca zelo pomembno.

## 5 LITERATURA

1. UpToDate. Antidepressant medication in adults: Switching and discontinuing medication. <http://www.uptodate.com/>. Dostop: 15.1.2014

2. Recept - bilten o zdravilih iz obveznega zdravstvenega zavarovanja ZZZS. št. 1/2013
3. Degner D, Grohmann R, Kropp S, et al. Severe adverse drug reactions of antidepressants: results of the German multicenter drug surveillance program AMSP. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 39-45.
4. Spijker J, Nolen WA. An algorithm for the pharmacological treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2010; 121: 180-9.
5. Hu XH, Bull SA, Hunkeler EM, et al. Incidence and duration of side effects and those rated as bothersome with selective serotonin reuptake inhibitor treatment for depression: patient report versus physician estimate. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65: 959.
6. Jimenez-Jimenez FJ, Molina JA. Extrapyramidal symptoms associated with selective serotonin reuptake inhibitors. *CNS Drugs.* 2000; 14: 367.
7. Gerber PE, Lynd LD. Selective serotonin-reuptake inhibitor-induced movement disorders. *Ann Pharmacother.* 1998; 32: 692.
8. Tarsy D. Akathisia. In: Joseph AB, Young RR. *Movement Disorders in Neurology and Neuropsychiatry*, Blackwell, 1999: 75.
9. Leo RJ. Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry.* 1996; 57: 449-454.
10. Gerber PE, Lynd LD. Selective serotonin-reuptakeinhibitor-induced movement disorders. *Ann Pharmacother.* 1998; 32: 692-698.
11. Albayrak Y, Karakaş GU, Ekinci O, et al. Escitalopram-Induced Severe Akathisia: A Case Report. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2010; 12
12. Horst WD, Preskorn SH. Mechanisms of action and clinical characteristics of three atypical antidepressants: venlafaxine, nefazodone, bupropion. *J Affect Disord* 1998; 51: 237.
13. Stahl SM. *Neuroscientific Basis and Practical Applications.* In: *Essential Psychopharmacology.* Cambridge University Press, 2000.
14. Anditsch M. *Depression: medikamentöse Therapie; Konsensus-Statement - state of the art 2007.* *Medizin Medien Austria*, 2007
15. Pariente A, Dartigues JF, Benichou J, et al. Benzodiazepines and injurious falls in community dwelling elders. *Drugs Aging.* 2008; 25: 61-70.
16. Cumming RG, Le Conteur DG. Benzodiazepines and Risk of Hip Fractures in Older People. *CNS Drugs.* 2003; 17: 825-837
17. Topinková E, Fialová D, Carpenter GI, et al. Cross-national comparison of drug compliance and non-compliance associated factors in the elderly with polypharmacotherapy. *Cas Lek Cesk.* 2006; 145: 726-732.

# IZBIRA ZDRAVILA (SVETOVANJE KLINIČNEGA FARMACEVTA)

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

AVTOR / AUTHOR:

Maja Tršinar, mag. farm., spec.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: trsinar.maja@gmail.com

## 1 UVOD

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

### POVZETEK

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

### KLJUČNE BESEDE:

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

### POVZETEK

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

### KLJUČNE BESEDE:

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

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



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

## 2 KLINIČNI PRIMER

### 2.1 PREDSTAVITEV BOLNIKA IN PROBLEMOV POVEZANIH Z ZDRAVILI

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

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

### 2.2 UGOTOVITVE IN NASVET KLINIČNEGA FARMACEVTA

Ugotovitve:

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

Nasvet:

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

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

## 2.3 NADALJNI POTEK ZDRAVLJENJA

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

## 3 SKLEP

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

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

## 4 LITERATURA

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

# KDAJ IN KAKO MENJAVAMO IN UKINJAMO PSIHOFARMAKE

## WHEN AND HOW TO SWITCH OR DISCONTINUE PSYCHOTROPICS

AVTOR / AUTHOR:

Maja Tršinar, mag. farm., spec.

Lekarna, Psihiatrična Klinika Ljubljana, Studenec 48,  
1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: trsinar.maja@gmail.com

## 1 UVOD

Osnovno dobro načelo v psihofarmakologiji je, da zdravil, ki delujejo na centralni živčni sistem ni dobro nenadoma ukiniti, saj je potrebno, da se biokemični milje v možganih ponovno prilagodi na stanje brez zdravil. Z izjemo benzodiazepinov ima večina psihotropnih zdravil zakasnen terapevtski učinek, običajno šele po nekaj tednih uporabe. Ta zdravila večinoma delujejo preko sistemov sekundarnih prenašalcev, kar povzroči kompleksne kaskade učinkov na

### POVZETEK

Večina zdravil, ki delujejo na centralni živčni sistem, izkazujejo zakasnen terapevtski učinek, zato je za njihovo menjavo ali ukinjanje potrebna večja previdnost. Predvsem ni zaželena nenadna ukinitve zaradi povratnih učinkov in odtegnitvenih simptomov. Pri menjavi je tako v osnovi najbolj sprejemljiv način metode delnega prekrivanja. Predvsem je pa za uspešno menjavo ključnega pomena izobraževanje in sodelovanje bolnika.

### KLJUČNE BESEDE:

*Psihofarmaki, nenadna ukinitve, delno prekrivanje, povratni učinki, odtegnitveni simptomi*

### POVZETEK

Most drugs that act on the central nervous system have delayed therapeutic effect. Therefore it is a need for greater caution when switching or stopping medication. Above all, it is not desirable to abruptly discontinue any psychotropic medication because of a rebound effects and withdrawal symptoms. In principle, cross-tapering is generally the most acceptable method of switching. Overall, the most crucial factors in the effective management of medication are patient education and collaboration.

### KLJUČNE BESEDE:

*Psychotropic drugs, abrupt discontinuation, cross-tapering, rebound effects, withdrawal symptoms*

receptorje, ostale signalne poti in funkcije v celici. Zato bi lahko rekli, da so ti počasno nastopajoči terapevtski učinki na nek način celična adaptacija na spremenjen biokemični milje v celicah. Iz povedanega sledi, da je pri ukinjanju in/ali menjavi psihofarmakov potrebna večja previdnost, upoštevati moramo tako farmakokinetiko in farmakodinamiko zdravila in potencialne interakcije med zdravili. Zato se kliniki menjave ali ukinjanje psihofarmaka lotevajo običajno v primerih hudih neželenih učinkov oz. neprenosljivosti ali nezadovoljivega terapevtskega odgovora.

## 2 NAJPOGOSTEJŠI PROBLEMI PRI MENJAVI / UKINITVI PSIHOFARMAKOV

Pri tem se najpogosteje srečujejo s problemi, kot so na primer:

- Uvajanje zdravila z visokimi odmerki ali prehitro višanje odmerkov, kar lahko povzroči hude neželene učinke, ki lahko vplivajo na funkcioniranje bolnika ali pa povzročijo ne-komplianco. Na primer, panični napadi se lahko povečajo, če se antidepresivi iz skupine selektivnih inhibitorjev prevzema serotonina uvedejo s previsokimi odmerki. Najpogostejši neželeni učinki psihofarmakov sedacija in ortostatska hipotenzija pa so lahko prehudi preden se bolnik nanje prilagodi.
- Uvajanje zdravila s prenizkimi odmerki oziroma prepočasnno višanje odmerkov lahko povzroči druge težave (npr. nepotrebno trpljenje zaradi duševne bolezn, slabo funkcioniranje, daljša hospitalizacija), čeprav so neželeni učinki minimalizirani.
- Prehitra ukinitvev zdravila lahko povzroči ponovitev simptomov oziroma povratni (tako imenovani »rebound«) učinek ali odtegnitvene simptome (1). Tako se ponovni pojav psihotičnih simptomov zaradi preobčutljivosti dopaminskih receptorjev lahko ne odzove na ponovno uvedbo ukinitvenega zdravila (2). Nekateri odtegnitveni simptomi pa so lahko zelo podobni stanjem zaradi katerih se zdravila uporabljajo, zato jih je težko ločiti med seboj (npr. benzodiazepini). Prehitra menjava zdravil lahko povzroči enake probleme, le da so tukaj še dodatne interakcije med zdravili (1). V tem primeru, če ima drugo zdravilo manjše antiholinergične učinke kot prvo, potem lahko pričakujemo antiholinergične odtegnitvene reakcije zaradi holinergične preobčutljivosti po dolgotrajnem zdravljenju z antiholinergičnim antipsihotikom, ki pa pogosto vodijo v ne-komplianco z novim zdravilom in s tem neuspelo menjavo (2, 3). Seveda pa so določeni primeri, ki zahtevajo hitro ukinitvev zdravila, na primer pojav agranulocitoze zaradi terapije s klopazinom. V takih slučajih pa je nujno potreben skrben nadzor bolnika (1). Klopazin je namreč še posebej problematičen, saj ima krajši razpolovni čas kot ostali antipsihotiki, kar je povezano s hitrejšim nastopom simptomov po ukinitvi. Hkrati ima tudi precejšne antiholinergične, antiadrenergične in antiserotoninergične učinke, kar poveča tveganje za odtegnitvene reakcije (2).
- Čeprav počasno ukinjanje zdravila zmanjša odtegnitvene in povratne reakcije, pa pomeni, da bolnik dalj časa trpi zaradi neželenih učinkov zdravila, ki ga ukinjamo. Prav tako je počasno ukinjanje in hkrati počasno uvajanje dru-

gega zdravila lahko dodatno povezano s farmakokinetičnimi in farmakodinamičnimi interakcijami (1).

## 3 SMERNICE MENJAVE PSIHOFARMAKOV

Čeprav večina proizvajalcev zdravil poda nekatere smernice za odmerjanje oziroma uvajanje zdravila, pa večinoma postopki ukinjanja ali menjave psihofarmaka niso navedeni. Tako ni enotne strategije, ki bi bila primerna za vsakega bolnika ali za vsa zdravila, in zato je potrebno vsak set smernic prikriti in prilagoditi individualnim situacijam (1). Načeloma je način postopnega ukinjanja potrebno prikriti za vsako zdravilo posebej, glede na njegovo farmakokinetiko in lastnosti delovanja zdravila v smislu odtegnitvenih reakcij ali povratnih učinkov. Ponavadi na način postopnega ukinjanja vpliva čas trajanja terapije, odmerek zdravila, razpolovni čas zdravila, odvisnost od zdravila, sočasna uporaba ostalih zdravil in ali so bolniki hospitalizirani ali vodeni ambulantno. Če to predstavimo na primeru benzodiazepinov:

Benzodiazepini s kratko razpolovno dobo z večjo verjetnostjo povzročijo povratne učinke kot benzodiazepini z dolgo razpolovno dobo. Začetni povratni učinki lahko nastopijo že 24 ur po ukinitvi benzodiazepina s kratko razpolovno dobo, medtem ko z dolgo razpolovno dobo to nastopi šele 3 do 8 dni po ukinitvi. Postopno ukinjanje benzodiazepinov se priporoča šele po daljši uporabi, najmanj 4 do 6 tednov ali 7 dni po intravenski uporabi midazoloma. Za starejše bolnike, ki prejemajo benzodiazepine za nespečnost najmanj 3 mesecev, se priporoča 8 do 10 tednov postopno zmanjševanje odmerkov, medtem ko bolniki z generalizirano anksiozno motnjo prenesejo ukinjanje v 4 do 8 tednih. Pri bolnikih s paničnimi napadi pa je potrebno postopno ukinjanje preko 2 do 4 mesecev z zmanjševanjem odmerka za 10% tedensko.

Obstaja nekaj standardnih bolnišničnih postopkov ukinjanja benzodiazepinov, npr.: 50% zmanjševanje odmerkov vsakih 5 dni ali 25% zmanjševanje odmerka na teden ali 25% zmanjševanje odmerka na teden dokler ne ostane 50% odmerka, ki se ga nato zmanjšuje z 1/8 odmerka na 4 do 7 dni.

Glede na razpolovno dobo benzodiazepinov se priporoča vsaj 1 do 2 tedna postopnega zmanjševanja odmerkov za

benzodiazepine s kratko razpolovno dobo, medtem ko se za dolgo delujoče benzodiazepine postopek ukinjanja do- loči glede na odmerek. Pri nizkih odmerkih se zmanjšuje

odmerek za 20% tedensko, pri visokih odmerkih pa lahko najprej zmanjšamo odmerek za 60%, nato pa sledi 10% zmanjševanje dnevno. Lahko pa tudi benzodiazepine s

Preglednica 1. Načini menjave psihofarmakov (3).

Table 1. Methods for switching psychotropics (3).

Način menjave	Menjava s premorom (z intervalom brez zdravila)	Menjava brez premora	Delno prekrivanje	Popolno prekrivanje
<b>Potek</b>	Ukinitve prvega zdravila, premor, uvedba drugega zdravila	Ukinitve prvega zdravila, takojšnja uvedba drugega zdravila	Uvedba drugega zdravila standardnimi odmerki ali hitra titracija odmerkov navzgor ter hkrati počasno ukinjanje prvega zdravila	Uvedba drugega zdravila do terapevtskega odmerka, šele nato počasno ukinjanje prvega zdravila
<b>Prednosti</b>	↓ aditivnih neželenih učinkov, ↓ potencialnih interakcij med zdravili, ↓ potenciala za napake, ↓ tveganje za recidiv, če je bolnik relativno stabilen in interval ni podaljšan, ↓ zamenjava neželenih učinkov drugega zdravila za odtegnitvene simptome prvega zdravila	Za hospitalizirane bolnike pod nadzorom, v primeru hudih in akutnih reakcij na prvo zdravilo, ko je potrebna hitra ukinitve	Primerna za hitro olajšanje zaradi neželenih učinkov terapije in pri ↑ tveganju za recidiv, za prehod iz depot na peroralne pripravke, iz visoko potentnih na atipične antipsihotike ter iz nizko potentnih antipsihotikov, kjer je možen holinergični povratni učinek. Brez nenadnih sprememb, ki bi destabilizirale bolnika.	Najbolj varno za primer recidiva. Primeren po akutnem recidivu in za zdravila z visoko antiholinergično aktivnostjo. Pri prehodu iz depot na peroralne pripravke najmanj tvegamo za oceno compliance bolnika na peroralnih pripravkih.
<b>Slabosti</b>	Daljši čas menjave, kar zadrži zaželeno olajšanje od simptomov ali neželenih učinkov in lahko podaljša čas hospitalizacije, strah pred recidivom znotraj premora, zamenjava zgodnjega recidiva za ↓ učinkovitost drugega zdravila.	Možen pojav aditivnih neželenih učinkov (čeprav kratkotrajnih), potencialnih interakcij med zdravili (če ima prvo zdravilo daljši razpolovni čas), ↑ možnost zamenjave odtegnitvenih simptomov za neželene učinke drugega zdravila. Hitra ukinitve lahko povzroči večjo pogostost recidivov.	Aditivni neželeni učinki, potencialne interakcije med zdravili, ↑ potencial za medicinske napake in za polifarmacijo, če postopek menjave ni izpeljan do konca (ni predaje informacije ob premestitvi bolnika, odpor po dokončni ukinitvi prvega zdravila, če je bolnikovo stanje boljše). Pri prehitrem zniževanju odmerka prvega zdravila ↑ možnost, da sta obe zdravili dani v subterapevtskem območju.	Aditivni neželeni učinki, potencialne interakcije med zdravili, ↑ potencial za medicinske napake in za polifarmacijo, če postopek menjave ni izpeljan do konca.



kratko razpolovno dobo zamenjamo z ekvivalentnim odmerkom dolgo delujočega benzodiazepina (4). Čeprav je pomembno vedeti časovni potek in nadzorovati neželene učinke zdravil, pa je najbolj ključen pogoj za učinkovito menjavo zdravil izobraževanje bolnika in njegovo sodelovanje. Pričakovani prehodni problemi so bolj prenosljivi kot nepričakovani problemi z neznanim časovnim potekom s strani bolnika (1).

Pred menjavo psihofarmaka je potrebno tako pretehtati številne dejavnike, ki vključujejo demografske lastnosti (npr. hospitaliziran ali ambulantno voden bolnik), lastnosti bolezni (npr. akutna/kronična faza, resnost bolezni), sočasna zdravila, prejšnje izkušnje menjave zdravila, tip in odmerek zdravila, ki ga ukinjamo, sposobnost bolnika, da upošteva navodila in vzpostavljen ustrezen nadzor, starost bolnika in ne na zadnje tudi stroški (2).

V preglednici so tako predstavljeni najbolj splošni/pogosti načini menjave psihofarmakov, vsak s svojimi slabostmi in prednostmi (3).

## 4 SKLEP

Z uvajanjem vedno novejših psihotropnih zdravil na tržišče bo postala potreba po praktičnih smernicah za menjavo psihofarmakov verjetno vsak dan bolj aktualna. V osnovi je najbolj sprejemljiv in konservativen način menjave delno prekrivanje, saj bolniki z manjšo verjetnostjo razvijejo ponovne simptome duševne bolezni in/ali odtegnitvene simptome (2).

## 5 LITERATURA

1. Kingsbury SJ, Simpson GM. *Psychopharmacology: Principles for starting, stopping, or switching medications. Psychiatric Services 2002; 53 (2).*
2. Burns T, Chabannes JP, Demyttenaere K. *Switching antipsychotic medications: general recommendations and switching to amisulpride. Current Medical Research and Opinion 2002, 18 (4).*
3. Bazire S. *Psychotropic Drug Directory 2002. Bath Press, Bath.*
4. podatkovna baza Micromedex, januar 2014



### UVODNIK

Raziskovanje je temelj razvoja. Področje klinične farmacije postaja vse bolj prepoznavno tudi zato, ker se dobre prakse raziskovalnega dela širijo iz posameznih ustanov v druga okolja. Letos smo v okviru 4. simpozija Klinične farmacije pri SFD pripravili pomembno novost – predstavitev raziskav s področja klinične farmacije, ki so bile izvedene v zadnjih letih. Na vabilo k objavi povzetkov omenjenih raziskav smo dobili kar 28 predlogov. Klinična farmacija je iz začetnih krčev pri strokovnem delu prešla v raziskovalno fazo, kjer na različnih področjih izvajamo raziskave in objavljamo njihove izsledke. Seveda objavljeni prispevki še niso tisto, kar bi si želeli, kar pomeni, da se zavedamo svojih priložnosti in smo se pripravljene učiti. Raziskave, katerih povzetki so objavljeni v nadaljevanju, so potekale v zunanjih lekarnah, v bolnišnicah oziroma bolnišničnih lekarnah in na kliničnih oddelkih ter na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani, posamezne pa celo združujejo več omenjenih okolij. Ukvarjajo se z raznovrstnimi področji, izvedene so bile v obliki diplomskih, magistrskih in specialističnih nalog ali pa internih projektov posamezne lekarne oziroma bolnišnice. Pri njihovi izvedbi je bila odločilna samoiniciativnost in želja po raziskovanju. Mnoge se dotikajo vprašanj, ki si jih zastavlja marsikateri farmacevt, zato je širjenje izsledkov izjemnega pomena. Ob povzetkih so ponekod navedeni tudi primarni viri, kjer lahko posamezno raziskavo podrobno preberemo. Z izkušnjami in sodelovanjem bomo dobro prakso lažje prinesli v svoje okolje. Zavedamo se, da nam ni uspelo zbrati vseh relevantnih raziskav. Želimo si in verjamemo, da bomo manjkajoče in nove povzetke objavili ob simpoziju naslednje leto, ker imamo pri raziskovanju na področju klinične farmacije še veliko neizkoriščenih virov. Želimo si, da bi te priložnosti izkoristili v največji možni meri, ker se zavedamo, da je raziskovanje in objavljanje rezultatov vsakdanjega kliničnega dela najbolj zanesljiva pot h kakovostnejši obravnavi bolnikov.

Želim vam prijetno branje!

Član gostujočega uredniškega odbora: Janez Toni, mag. farm.



<b>1 Anže Vasle, Nina Landekar, Aleš Mrhar</b>	
Analiza uporabnosti podatkovne baze Lexicomp online TM za prepoznavanje potencialnih interakcij med zdravili . . . . .	59
<b>2 Milan Balaban</b>	
Zdravljenje z zdravili pri starostnikih . . . . .	60
<b>3 M. Petre, B. Kolarič, P. Drofenik, M. Cviki</b>	
Izidi intervencij farmacevtov pri predpisovanju rezervnih antibiotikov upoštevajoč ledvično funkcijo bolnikov . . . . .	60
<b>4 Petra Tavčar</b>	
Zdravila v zadnjih šestih dnevih življenja (retrospektivna študija) . . . . .	61
<b>5 Nina Pisk, Tina Morgan, Joži Begelj</b>	
Poznavanje zdravil za zdravljenje astme in KOPB pri bolnikih v zunanji lekarni . . . . .	62
<b>6 Lea Knez, Stanislav Šuškovič, Anja Primožič, Raisa Laaksonen, Maja Jošt, Mitja Košnik, Aleš Mrhar</b>	
Neželeni dogodki zdravljenja z zdravili – randomizirana klinična študija vpliva storitve usklajevanja zdravljenja z zdravili ob sprejemu v bolnico . . . . .	63
<b>7 Helena Pavšar, Stanislav Pišek</b>	
Aktivno izvajanje in beleženje farmacevtskih intervencij ob izdaji zdravil na recept . . . . .	64
<b>8 Lea Knez, Stanislav Šuškovič, Renata Režonja, Raisa Laaksonen, Aleš Mrhar</b>	
Usklajevanje zdravljenja z zdravili – rezultati presečne opazovalne študije . . . . .	65
<b>9 P. Drofenik, M. Cviki, M. Petre, B. Kolarič</b>	
Uvedba TDM vankomicina kot farmacevtske storitve in njen vpliv na doseganje in vzdrževanje ustreznih plazemskih koncentracij . . . . .	65
<b>10 A. Sočan, M. Sever, B. Vrtovec, L. Ležaić</b>	
Vrednotenje CD34+ hematopoietskih pluripotentnih celic označenih s <sup>99m</sup> Tc-HMPAO . . . . .	66
<b>11 Lea Knez, Petra Jančar, Dražena Debeljak, Pika Meško Brguljan, Mitja Košnik, Aleš Mrhar</b>	
Analiza meritev serumskih koncentracij teofilina v bolnišnici Golnik . . . . .	67
<b>12 Lea Knez, Raisa Laaksonen, Catherine Duggan, Rajinder Nijjar</b>	
Ocena kliničnih intervencij farmacevtov pri zdravljenju onkoloških bolnikov . . . . .	67
<b>13 Lea Knez, Maja Jošt, Janez Toni, Nadja Triler, Tanja Čufer</b>	
Uvajanje novih farmacevtskih storitev ob prehodu na centralizirano pripravo protitumornih zdravil . . . . .	68
<b>14 Matej Dobravc Verbič, Andreja Čufar</b>	
Ustanovitev oddelka za klinično farmacijo v lekarni univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana . . . . .	69



- 15 Marko Krošelj, Aljaž Sočan, Thorsten Dreger, Petra Kolenc Peitl**  
Avtomatizirana priprava radiooznačenih peptidov v zaščitnem sinteznem modulu . . . . . 70
- 16 Nanča Čebren Lipovec, Lea Knez, Helena Farinha, Aleš Mrhar**  
Predpisovanje zdravil bolnikom z nazogastričnimi sondami - Kakšna so tveganja? . . . . . 71
- 17 Nina Pisk, Barbara Koder, Polona Gabrovšek**  
Projekt farmacevt zdravniku po 2 letih delovanja . . . . . 72
- 18 Petra Tavčar**  
Problematika visokih odmerkov metotreksata pri onkoloških bolnikih . . . . . 73
- 19 Samo Rožman, Monika Sonc, Barbara Jezeršek Novakovič**  
Pozna nevtropenija povezana z rituksimabom pri bolnikih z difuznim velikoceličnim limfomom B (DVCLB) . . . 73
- 20 Tanja Brvar**  
Vloga farmacevta pri obravnavi starostnikov na terapiji z benzodiazepinskimi anksiolitiki in hipnotiki . . . . . 74
- 21 Tanja Brvar**  
Analiza porabe benzodiazepinskih anksiolitikov in hipnotikov v Sloveniji . . . . . 75
- 22 T. Laptoš, P. Volk Markovič, A. Čufar**  
Stroškovni vidik priprave biološke terapije: primerjava sestrške in farmacevtske priprave . . . . . 77
- 23 N. Rugelj, K. Cvan Trobec, M. Pislar, P. Meško Brguljan, M. Košnik, A. Mrhar**  
Vrednotenje storitve terapevtskega spremljanja koncentracije teofilina . . . . . 77
- 24 Katja Trobec, Lea Knez, Pika Meško, Tanja Čufer, Mitja Lainščak**  
Ocena ledvične funkcije pri bolnikih s pljučnim rakom . . . . . 78
- 25 Lidija Klakočar, Jure Bračun, Aleš Mrhar**  
Etiologija okužb in spremljanje skladnosti uporabe protimikrobnih zdravil s smernicami  
v splošni bolnišnici Celje . . . . . 79
- 26 Lea Knez, Raisa Laaksonen, Catherine Duggan**  
Ocena kliničnih intervencij farmaceutov v okviru priprave kemoterapije . . . . . 80
- 27 J. Erjavec, L. Knez, S. Škrbat-Kristan, A. Mrhar, M. Košnik**  
Vrednotenje uporabe bronhodilatatorjev pri bolnišničnem zdravljenju bolnikov z akutnim poslabšanjem  
kronične obstruktivne pljučne bolezni . . . . . 80
- 28 Renata Režonja, Lea Knez, Stanislav Šuškovič, Mitja Košnik, Aleš Mrhar**  
Popolnost informacij o zdravljenju z zdravili pred sprejemom v bolnišnico in potreba po implementaciji  
principov usklajevanja zdravljenja z zdravili . . . . . 81



# POVZETKI RAZISKAV s področja klinične farmacije

## ANALIZA UPORABNOSTI PODATKOVNE BAZE LEXICOMP ONLINE TM ZA PREPOZNAVANJE POTENCIALNIH INTERAKCIJ MED ZDRAVILI

**A. Vasle, N. Landekar, A. Mrhar**

*Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani*

Naslov za dopisovanje: [anze.vasle@gmail.com](mailto:anze.vasle@gmail.com)

### UVOD

Farmacevti se pri svojem delu vedno pogosteje soočajo s pojavom polifarmakoterapije. Pri obvladovanju težav, povezanih z zdravili, uporabljajo elektronske podatkovne baze, ki so iz vidika zanesljivosti in preverljivosti zelo različne.

### NAMEN

Namen raziskave je bil ovrednotiti bazo LexicompOnlineTM s stališča ustreznosti podatkov v opisih interakcij. Zanimalo nas je, do kolikšne mere držijo tam navedene trditve o interakcijah. Takšne validacije so zelo pomembne predvsem zato, ker se na informacije iz podobnih zbirk zanaša veliko lekarniških in kliničnih farmacevtov.

### METODE

V raziskavo smo vključili paciente UKC LJ z ugotovljenimi potencialnimi interakcijami. Izbrani bolniki so bili hospitali-

zirani v letu 2012 in so imeli vsaj eno 'X' interakcijo. V pregled smo vključili interakcije stopnje 'X' in 'D', skupno smo obravnavali 25 interakcij pri 7 bolnikih, starih med 60 in 88 let, ki so med zdravljenjem na kliniki prejeli 12 zdravil ali več.

Pregledali smo opise interakcij v Lexicompu, navedene reference smo poiskali in preverili vsebino, nato pa smo podatke v opisu in referencah primerjali s tistimi iz primarne literature (članki, objavljeni v revijah). Pregledali smo tudi SmPC-je uporabljenih zdravil. Ocenili smo preglednost opisov in vsebinsko povezavo z navedenimi referencami, nato pa smo glede na podatke iz primarne literature in SmPC-jev ocenili skladnost in smiselnost podatkov v opisih. Opise smo na koncu ovrednotili z –ustrezen, -neustrezen oz. –neopredeljen.

### REZULTATI IN RAZPRAVA

28% opisov je bilo 'ustreznih'; bili so smiselno urejeni in so imeli ustrezne reference, skladne z navedki v primarni literaturi in s SmPC-ji.

20% opisov je bilo 'neopredeljenih' - po navedenih kriterijih so sicer vsebovali pomanjkljivosti, vendar pri njih nismo mogli z gotovostjo sklepati o pravilnosti podatkov. Izraz 'neopredeljeni' smo uporabili tudi v primeru zelo nepreglednih posplošenih opisov, ki so zajemali številne učinkovine.

Kar 44% opisov pa je bilo 'neustreznih'; ti so imeli večje pomanjkljivosti (pomanjkanje podatkov v opisu, neskladnost podatkov s primarnimi literaturnimi viri in SmPC-ji ter zelo skope ali celo neustrezne reference).

Dve 'D' interakciji sta se verjetno izrazili tudi klinično. Odkrili smo tudi dve interakciji (8%), ki jih z Lexicompom nismo mogli ovrednotiti, saj le-ta v iskalniku interakcij ne vsebuje učinkovine metamizol (!).

### ZAKLJUČEK

Rezultati raziskave kažejo, da je pri izvajanju farmakoterapijskih pregledov s pomočjo podatkovnih baz sicer smiselno pridobiti podatke o potencialnih interakcijah, ključnega pomena za intervencijo oz. končno odločitev pa je presoja kliničnega stanja individualnega bolnika.

### OBJAVLJENO V:

v postopku recenzije za objavo v Farmacevtskem vestniku



## ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI PRI STAROSTNIKI

**M. Balaban**

*Lekarna Ljubljana*

Naslov za dopisovanje: milan.balaban@lekarna-lj.si

### UVOD

S staranjem prebivalstva, povečanim dostopom do zdravstvene oskrbe in razvojem zdravil so se ustvarili tudi ugodni pogoji za polifarmakoterapijo, še posebej pri starejši populaciji. Pri ljudeh, ki se sočasno zdravijo z večjim številom zdravil je treba terapijo odmerjati previdno in tehtno, da se ne pojavijo neželeni učinki, tudi zaradi možnih interakcij med zdravili.

### NAMEN

Namen raziskave je ovrednotiti terapijo, ki jo prejemajo starejši občani glede na interakcije med zdravili, primernosti zdravil za starejše in podvojitve terapije.

### MATERIALI IN METODE

Zbiranje podatkov bo trajalo eno leto in bo zajemalo približno 100 starejših občanov. Interakcije bomo ovrednotili s pomočjo aplikacije Lexicomp, zdravila primerna za starejše pa s pomočjo seznama PRISCUS. Statistično obdelavo bomo izvedli s pomočjo programa Microsoft Excel.

### REZULTATI IN RAZPRAVA

Dosedanji kažejo, da starejši občan v povprečju jemlje 13,8 zdravil. Pri tem smo zaznali povprečno 0,7 interakcij stopnje X, 2,2 interakcij stopnje D in 13,0 interakcij stopnje C. 40 % pacientov imelo vsaj eno interakcijo stopnje X, 80 % pacientov je imelo vsaj eno interakcijo stopnje D in prav vsi pacienti so imeli vsaj eno interakcijo stopnje C. Glede na smernice bi 62,5 % pacientov potrebovalo spremembo terapije, 25,0 % pacientov skrben nadzor nad neželenimi učinki terapije, med tem ko 12,5 % pacientov ima urejeno terapijo.

V primerjavi z nemško študijo, smo ugotovili, da starostniki pri nas jemljejo precej več zdravil in sicer 6,8 zdravilne učinkovine v Nemčiji in 13,8 zdravila pri nas. V tej študiji je 80,4 % pacientov imelo vsaj eno interakcijo (v povprečju 4,8), med tem ko so pri nas imeli vsi pacienti (v povprečju 15,9 interakcij). V nemški študiji je 58,3 % pacientov imelo vsaj eno zmerno ali hudo interakcijo (ustreza C, D in X; v povprečju 2,9), pri nas pa 87,5 % ljudi (D in X, v povprečju 2,9).

Najpogostejša interakcije je bila med zolpidemom in bromazepamom (gre za interakcijo stopnje D) in sicer se je ponovila štiri krat. Med vsemi zdravili je najpogosteje v interakcijo vstopal zolpidem in sicer 12 krat. Vse skupaj smo našli 83 različnih interakcij, od katerih je 16 bilo stopnje X, ostale pa stopnje D.

### ZAKLJUČEK

Glede na smernice in v primerjavi z izkušnjami v tujini se pri nas predpisuje bistveno več zdravil za starejšo populacijo. Kljub temu, da se o interakcijah med zdravili govori že dolgo, so v sami praksi novost, tako za farmacevte kot za zdravnike. V prihodnosti bo potrebno vložiti veliko truda v pridobivanje znanja za optimiziranje terapije in v komunikacijo med zdravnikom in farmacevtom, če želimo doseči učinkovito in varno zdravljenje.

## IZIDI INTERVENCIJ FARMACEVTOV PRI PREDPISOVANJU REZERVNIH ANTIBIOTIKOV UPOŠTEVAJOČ LEDVIČNO FUNKCIJO BOLNIKOV

**M. Petre, B. Kolarič, P. Drofenik, M. Cviki**

*Univerzitetni klinični center Maribor, Centralna lekarna*

Naslov za dopisovanje: maja.petre@ukc-mb.si

### UVOD

Napačna uporaba antibiotikov ima lahko pomembne posledice, kot so neuspeh zdravljenja, toksični učinki zdravil, razvoj rezistence ali povečani stroški zdravljenja.

### NAMEN

Z raziskavo smo želeli izboljšati predpisovanje antibiotikov z opozarjanjem na pomen pravilnega odmerjanja teh zdravil glede na ledvično funkcijo bolnikov. V ta namen smo zdravnikom ob izdaji rezervnega antibiotika pripravili priporočilo o odmerjanju, v kolikor le to ni bilo v skladu s Povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

### MATERIALI IN METODE

V šestih mesecih (od julija do novembra 2011) smo v študijo vključili vse hospitalizirane bolnike, ki so v tem obdobju prejeli antibiotike z omejitvijo predpisovanja (Lista re-

zervnih antibiotikov). Iz raziskave smo izključili bolnike, ki so prejeli samo rezervni antibiotik vankomicin, saj smo te bolnike vodili znotraj TDM storitve, ki jo izvaja lekarna. Glavni izidi zdravljenja so bili število potrebnih priporočil o odmerjanju, način prilagoditve odmerjanja ter število upoštevanih izidov s strani zdravnikov.

## REZULTATI IN RAZPRAVA

V šestih mesecih smo prejeli 1765 naročilnic za rezervne antibiotike. Pripravili smo 172 priporočil (9,7% vseh analiziranih naročilnic) za 120 bolnikov (52,5% moških, 47,5% žensk, povprečna starost  $73,5 \pm 12,2$  let). 42,4% bolnikov je bilo iz intenzivnih enot.

Priporočila so vključevala 7 različnih antibiotikov: 21,5% za imipenem/cilastatin, 20,9% za meropenem, 15,7% za piperacilin/tazobactam, 13,4% za ertapenem, 12,8% za cefepim, 12,2% za ceftazidim in 3,5% za amikacin.

Bolniki so imeli v povprečju serumski kreatinin 253 mmol/l in oceno glomerulne filtracije (oGF) 28 ml/min. Pri 166 bolnikih je bila oGF nižja od 60 ml/min, pri 6 bolnikih pa višja kot 120 ml/min.

Pri 51,2% bolnikov smo svetovali podaljšanje odmernega intervala, pri 16,9% zmanjšanje odmerka, pri 10,5% zmanjšanje odmerka in podaljšanje odmernega intervala, pri 10,5% povečanje odmerka in podaljšanje odmernega intervala, pri 8,1% krajši odmerni interval, pri 1,7% zmanjšanje odmerka in krajši odmerni interval ter pri 1,2% povečanje odmerka.

Ko smo preučili upoštevanje naših priporočil, smo ugotovili, da so bila naša mnenja v 25,6% popolnoma upoštevana, v 6,4% delno in v 36,6% niso bila upoštevana. Pri 54 bolnikih nismo dobili jasne informacije o odzivu na priporočilo (od tega so pri 5 bolnikih zamenjali antibiotik, pri 4 bolnikih so ukiniteli antibiotično zdravljenje, pri 20 bolnikih pa je prišlo do smrti v 48 urah od danega priporočila).

## ZAKLJUČKI

Klinični farmacevti smo pomemben člen terapevtskega tima. Z dokumentiranimi priporočili zdravnikom o pravilnem odmerjanju rezervnih antibiotikov smo pomembno prispevali k varnejši in bolj učinkoviti uporabi rezervnih antibiotikov. Ker je raziskava pokazala dobrobit našega dela, smo kontrolo odmerkov rezervnih antibiotikov glede na ledvično funkcijo vpeljali v redno klinično prakso.

*Predstavljeno kot poster na ESCP International Workshop, 30. maj - 1. junij 2012, Leuven, Belgija.*

## OBJAVLJENO V:

Petre M, Kolarič B, Drofenik P, Cviki M. Outcomes of pharmacist's interventions regarding kidney function on prescribing restricted antimicrobial agents. *IJCP* 2012; 34 (5): 791.

# ZDRAVILA V ZADNJIH ŠESTIH DNEVIH ŽIVLJENJA (RETROSPEKTIVNA ŠTUDIJA)

**P. Tavčar**

*Onkološki inštitut Ljubljana*

Naslov za dopisovanje: [PTavcar@onko-i.si](mailto:PTavcar@onko-i.si)

## UVOD

Paliativna oskrba prinaša neozdravljivo bolnim mnoge prednosti. Cilj paliativne oskrbe je zagotoviti optimalno kakovost življenja in umiranja, zato je potrebno najti ravnotežje med potrebno in nepotrebno uporabo zdravil. V zadnjih dnevih pred smrtjo se lahko pojavi pet najpogostejših simptomov (bolečina, slabost in bruhanje, nemir in zmedenost, dispneja, povečan sekret dihalnih poti), ki jih blažimo z vnaprej predpisanimi zdravili.

## NAMEN

Namen retrospektivne raziskave je bil ugotoviti razlike v porabi zdravil med bolniki v paliativni oskrbi, ki jih je vodil tim za paliativno oskrbo Onkološkega inštituta Ljubljana (intervencijska skupina), in bolniki, ki so bili vodeni na drugih oddelkih in v njihovo oskrbo paliativni tim ni bil vključen (kontrolna skupina).

## MATERIALI IN METODE

V raziskavo je bilo vključenih 50 bolnikov z neozdravljivim napredovalim rakom, ki so leta 2010 umrli na OIL in je njihova zadnja hospitalizacija trajala vsaj šest dni. Polovica bolnikov je bila vključena v klinično pot paliativne oskrbe, druga polovica bolnikov pa je služila za primerjavo. Obe skupini bolnikov sta bili uravnoteženi po diagnozah in starosti (vsakemu bolniku v paliativni oskrbi je bil v kontrolni skupini dodeljen bolnik z enakim primarnim rakom in v enakem desetletju starosti). S temperaturnih listov se je za vsakega bolnika posebej popisala vrsta in količina zdravil, ki so jih prejeli v zadnjih šestih dnevih življenja, pri čemer se je dan smrti označil kot dan ena.



## REZULTATI IN RAZPRAVA

Bolniki v paliativni oskrbi so v povprečju prejeli 10 različnih zdravilnih učinkovin, v kontrolni skupini pa 14. Stroški za zdravila so bili 2,7-krat nižji v skupini bolnikov vključenih v paliativno oskrbo in so znašali 15 € na bolnika na dan v primerjavi z 42 € na bolnika v kontrolni skupini. Večina bolnikov v obeh skupinah je prejela močne opioide, ostala zdravila za blaženje simptomov (haloperidol, midazolam, deksametazon, butilskopolamin, metoklopramid) pa je prejelo več bolnikov v paliativni oskrbi. V kontrolni skupini smo beležili večjo porabo zdravil, ki naj bi jih opustili v zadnjem obdobju življenja: nizkomolekularnih heparinov, sistemskih antibiotikov in antimikotikov ter parenteralne prehrane.

## ZAKLJUČKI

V retrospektivni študiji smo dokazali, da je bila bolečina tako v paliativni kot kontrolni skupini dobro urejena, ostali simptomi pa so bili bolje nadzorovani v paliativni skupini. Paliativna oskrba ne skrajšuje življenja niti ne podaljšuje umiranja, izboljša pa kakovost življenja, kolikor ga je bolniku še ostalo, in zagotavlja mirno pot umiranja.

## OBJAVLJENO V:

Tavčar P, Sonc M, Fortuna M, Eberl A, Hribar A, Grizila A. Drugs in the last six days of life and their costs. V: 1st ECOP (European Conference of Oncology Pharmacy), 27-29 September 2012, Budapest, Hungary. Proceedings book, European Journal of Oncology Pharmacy 2012; 6 (2) (suppl.): 67.

# POZNAVANJE ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE ASTME IN KRONIČNE OBSTRUKTIVNE PLJUČNE BOLEZNI (KOPB) PRI BOLNIKI V ZUNANJI LEKARNI

**Nina Pisk<sup>1</sup>, Joži Begelj<sup>1</sup>, Tina Morgan<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Javni zavod Gorenjske lekarne

<sup>2</sup> Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Naslov za dopisovanje: [nina.pisk@gorenjske-lekarne.si](mailto:nina.pisk@gorenjske-lekarne.si)

## UVOD

Precej raziskav kaže na povezavo pravilnosti jemanja inhalacijske terapije s terapevtskimi izidi, predvsem pri astmi. S pilotno zastavljenim vprašalnikom smo želeli ugotoviti iz-

vedljivost anketiranja pacientov v zvezi s pravilnostjo jemanja zdravil za zdravljenje astme in KOPB v zunanjih lekarnah.

## NAMEN

Ugotoviti smo želeli, kako pravilno pacienti uporabljajo svoja inhalacijska zdravila ter kakšne so kombinacije zdravil za obravnavani bolezni. Zanimala nas je tudi urejenost astme in še nekaj drugih za zdravljenje pomembnih podatkov o bolezni anketirancev.

## MATERIALI IN METODE

Raziskava je potekala v 14 lekarniških enotah Gorenjskih lekarn v času od 29. maja do 20. junija 2012. Razvili smo vprašalnik in zainteresirane farmacevte z izobraževanjem poučili o navodilih za izpolnjevanje vprašalnika, kajti nismo imeli za to posebej namenjene ekipe.

Vključevali smo paciente, starejše od 12 let, ki so dvignili zdravilo zase in poznali, zakaj imajo predpisano zdravilo. Kot kritične elemente pravilnosti smo opredelili korak pri jemanju zdravila, ki ob napačni izvedbi zagotovo privede do tega, da bolnik prejme manjši odmerek od predpisanega. Med kritične elemente pravilnosti uporabe pri jemanju pršila smo uvrstili odstranjevanje pokrovčka, pretresanje (ko gre za suspenzijo), pokončno lego pršila, pravilno koordinacijo sprožitev-vdih ter enkratno vdih za enkratno sprožitev. Med kritične elemente pravilnosti uporabe pri jemanju vdihovalnika s suhimi praški smo uvrstili pravilno nalaganje odmerka ter dovolj močan vdih.

Urejenost bolezni smo pri astmi ocenjevali z vprašalnikom ACT. Paciente smo vprašali tudi, ali imajo načrt samozdravljenja in ali so bili v preteklem letu zaradi svoje bolezni hospitalizirani.

Vsi podatki temeljijo na povedanem, dostopa do zdravstvene dokumentacije (z izjemo recepta) nismo imeli.

## REZULTATI IN RAZPRAVA

Prejeli smo 57 pravilno izpolnenih vprašalnikov. Razpon starosti anketirancev je bil od 19 do 85 let.

Enainštirideset anketiranih (72 %) je navedlo, da ima astmo, 14 (25%) pa KOPB, eden (2 %) je imel obe bolezni.

Uporabo zdravila v pršilu brez vmesnika smo ocenjevali pri 35 pacientih, v pršilu z vmesnikom pri 5 pacientih, uporabo zdravil v vdihovalniku s suhimi praški pa pri 27 pacientih. Med nepravilno izvedenimi kritičnimi elementi uporabe pršila (ob uporabi brez vmesnika) se je v 26% izkazalo pretresanje suspenzij, v 14% koordinacija sprožitve in vdih, v 6% pa je pacient za en vdih večkrat sprožil pršilo.



Pri 35 pacientih smo ocenili pravilnost jemanja inhalacijskega glukokortikoida (IGK). 28% od njih po uporabi zdravila ni izpiralo ust.

Največji dovoljeni ali še večji odmerek IGK je prejelo 33% astmatikov, 20% jih je prejelo srednji, 38% pa majhen odmerek IGK. Samo bronhodilatator je v rednem zdravljenju prejel 1 astmatik. Kombinacijo IGK in dolgodelujočega beta agonista je prejelo 63% astmatikov.

Od bolnikov, ki so prejeli velik, največji dovoljeni ali še večji dnevni odmerek IGK ( $n=21$ ), jih je 15 imelo slabo urejeno astmo, to je 72% (manj kot 20 zbranih točk po vprašalniku ACT), kar lahko kaže na slabo vodljivost.

Samo eden od 14 pacientov s KOPB je prejel kombinacijo bronhodilatatorjev, 12 (86%) pa jih je prejelo IGK. V preteklem letu so bili hospitalizirani 4 anketirani - dva bolnika z astmo in dva bolnika s KOPB;

Pisna navodila/načrt za ravnanje ob poslabšanju bolezni je imelo 54% astmatikov in 31% pacientov s KOPB.

## ZAKLJUČKI

Navkljub relativno majhnemu številu vključenih bolnikov lahko zaključimo, da je opazovalna študija pokazala nekatere vzorce pri uporabi in predpisu zdravil zoper astmo in KOPB. Jemanje pršil je napačno pri relativno velikem deležu uporabnikov, pri čemer izstopa korak pretresanje (skoraj tretjina pacientov suspenzije ne pretrese). Še vedno skoraj tretjina pacientov, ki uporabljajo IGK, po jemanju zdravila ne izpirajo ust.

Pri pacientih, ki prejema velik odmerek IGK, se nakazuje verjetnost slabe vodljivosti. Pacienti s KOPB še v velikem deležu prejema IGK.

Raziskavo bi bilo smiselno izvesti na širšem vzorcu v več slovenskih lekarnah.

# NEŽELENI DOGODKI ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILI – RANDOMIZIRANA KLINIČNA ŠTUDIJA VPLIVA STORITVE USKLAJEVANJA ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILI OB SPREJEMU V BOLNICO

**L. Knez<sup>1</sup>, S. Šuškovič<sup>1</sup>, A. Primožič<sup>2</sup>,  
R. Laaksonen<sup>3</sup>, M. Jošt<sup>1</sup>, M. Košnik<sup>1</sup>, A. Mrhar<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

<sup>2</sup> Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani

<sup>3</sup> Faculty of Pharmacy, University of Helsinki, Helsinki, Finland

Naslov za dopisovanje: lea.knez@klinika-golnik.si

## OZADJE

Slaba komunikacija ob prehodu bolnika med različnimi ravnmi zdravstvene oskrbe je pogost razlog za napake in neželene dogodke zdravljenja z zdravili (NDZ). Proces usklajevanja zdravljenja z zdravili (UZZ) zmanjša število tovrstnih NDZ.

## METODE

V randomizirani klinični študiji smo preučili vpliv storitve UZZ na število napak in NDZ zdravljenja z zdravili. V študijo smo vključili 120 naključno izbranih internističnih bolnikov in jih randomizirali v študijsko skupino, ki je bila deležna storitve UZZ kmalu po sprejemu, in kontrolno skupino, ki je bila deležna standardne obravnave. Po odpustu bolnika smo raziskovalci določili število neskladij, neodvisna zdravnik in farmacevt sta retrospektivno ocenila namernost neskladij in pojav NDZ.

## REZULTATI

Vključeni bolniki so bili starejši (72 let) in so se zdravili z več zdravili (7). Ob začetku hospitalizacije smo v obeh skupinah bolnikov ugotovili čez 60% neskladij, 30% izmed katerih je predstavljalo napako v zdravljenju z zdravili. Delež neskladij (65%) in napak (25%) se po UZZ ni pomembno zmanjšal niti razlikoval med skupinama. V obeh skupinah smo zaznali podobno delež NDZ, in sicer okoli 20% prepoznanih napak se je izrazilo kot NDZ, ki je zahteval začasno aktivno zdravljenje.

## ZAKLJUČKI

Veliko število napak in NDZ izvira iz pomanjkljivih informacij o bolnikovi zgodovini zdravljenja z zdravili. Vpeljava storitve



UZZ v študijskem okviru ni zmanjšala niti števila napak, niti NDZ, čeprav smo pri bolnikih intervencijske skupine skozi proces UZZ identificirali neskladja v terapiji, zdravniki pogosto niso upoštevali farmacevtskih predlogov. Za uspešno vpeljavo UZZ je potrebno zavzeto sodelovanje vseh zdravstvenih delavcev, vpletenih v zdravljenje z zdravili.

#### OBJAVLJENO V:

Knez L, Šuškovič S, Primožič A, Laaksonen R, Jošt M, Košnik M, Mrhar A. Neželeni dogodki zdravljenja z zdravili - randomizirana klinična študija vpliva storitve usklajevanja zdravljenja z zdravili ob sprejemu v bolnico. V: 53. Tavčarjevi dnevi, Portorož, 3.-5. november 2011. Fras Z, (ur.), Po-redoš P (ur.). *Zbornik prispevkov*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino, 2011: 407-408.

## AKTIVNO IZVAJANJE IN BELEŽENJE FARMACEVTSKIH INTERVENCIJ OB IZDAJI ZDRAVIL NA RECEPT

**H. Pavšar, S. Pišek**

*JZZ Mariborske lekarnе Maribor*

E-naslov: [helena.pavsar@mb-lekarne.si](mailto:helena.pavsar@mb-lekarne.si)

#### UVOD

Farmacevtska intervencija je ukrepanje, s katerim farmacevt pri pacientu, ki mu je zdravnik predpisal terapijo z zdravili, prepreči nastanek zapletov ali razreši že nastale težave povezane z zdravili (TPZ).

Projekt Aktivno izvajanje in beleženje farmacevtskih intervencij ob izdaji zdravil na recept v Lekarnah Maribor izvajamo že od leta 2008. ZZZS je projekt v letih 2008, 2009, 2010 in 2011/12 finančno podprl v okviru Javnih razpisov za sofinanciranje projektov za promocijo zdravja. V vseh letih izvajanja projekta smo z aktivnim izvajanjem farmacevtskih intervencij ob izdaji zdravil v korist naših pacientov preprečili veliko število TPZ in na ta način izboljšali izide njihovega zdravljenja.

#### NAMEN

Vsako leto smo projekt nadgrajevali in si zastavili strokovno zahtevnejše cilje. Z namenom, da bi farmacevti uspešno intervenirali ob pojavu čim več klinično pomembnih TPZ, smo jih z načrtovanimi izobraževanji o neželenih učinkih, odmerkih in klinično pomembnih interakcijah zdravil,

usposobili in motivirali za celovitejše prepoznavanje in reševanje TPZ.

#### MATERIALI IN METODE

V obdobju od novembra 2010 do februarja 2012 so farmacevti TPZ, ob katerih so intervenirali, beležili v računalniški program. TPZ smo šifrirali s šifrantom osnovanim na PCNE-V5 klasifikaciji. Pri zabeleženih TPZ smo ocenili ali je farmacevt z intervencijo zmanjšal količino izdanih zdravil, preprečil ponovni obisk zdravnika ali preprečil nastanek zapletov in neželenih učinkov pri terapiji.

#### REZULTATI IN RAZPRAVA

V navedenem obdobju smo zabeležili 5820 TPZ. Med zabeleženimi primeri so prevladovali težave povezane s predpisom zdravila (P8-Predpis zdravila), zabeležili smo jih kar 4416 (75,9%). Zabeležili smo 917 (16%) klinično pomembnih TPZ, od tega 317 (5,5%) povezanih z odmerki (P3-problem z odmerkom), 227 (3,9%) z izbiro zdravila (P2-problem izbire zdravila), 45 (0,8%) s škodljivimi učinki zdravil (P1-škodljiv učinek zdravila) in 328 interakcij (P5-interakcije) med predpisanimi zdravili.

Pri razreševanju 5820 zabeleženih TPZ smo 566-krat vzpostavili stik z zdravnikom, ki je zdravilo predpisal, 1877-krat pa je farmacevt razrešil TPZ sam po pogovoru s pacientom. V 3383 primerih smo z intervencijo zmanjšali količino izdanih zdravil, 1886-krat smo preprečili ponovni obisk zdravnika ter 595-krat preprečili nastanek zapletov ali neželenih učinkov pri terapiji.

#### ZAKLJUČKI

Z izvajanjem farmacevtskih intervencij ob izdaji zdravil na recept smo pripomogli k izboljšanju izidov zdravljenja naših pacientov, h kvalitetnejšim storitvam ob izdaji zdravil na recept in posredno k večji prepoznavnosti vloge lekarniškega farmacevta.

Struktura v projektu zabeleženih TPZ kaže, da se farmacevti ob izdaji zdravil srečujemo z zelo širokim spektrom TPZ. V času, ki je namenjen izdaji zdravil, uspemo razrešiti predvsem administrativne težave in težave povezane s predpisom zdravil. Razreševanje strokovno zahtevnejših TPZ, zahteva daljši pogovor s pacientom in obsežnejšo farmacevtsko obravnavo primera, ki pogosto presega čas namenjen izdaji zdravil.

V prihodnje bomo v JZZ Lekarnе Maribor nadaljevali z razreševanjem TPZ ob izdaji zdravil, osebno obravnavo pacientov s kompleksnejšimi TPZ pa bomo na podlagi izkušenj iz projekta nadgradili v okviru dodatnih kognitivnih lekarniških storitev.

OBJAVLJENO V:

Recept, Bilten o zdravilih iz obveznega zdravstvenega zavarovanja. 2013; 1: 30-33.

## USKLAJEVANJE ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILI – REZULTATI PRESEČNE OPAZOVALNE ŠTUDIJE

**L. Knez<sup>1</sup>, S. Šuškovič<sup>1</sup>, R. Režonja<sup>2</sup>, R. Laaksonen<sup>2</sup>, A. Mrhar<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

<sup>2</sup> Faculty of Pharmacy, University of Helsinki, Helsinki, Finland

<sup>3</sup> Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani

Naslov za dopisovanje: lea.knez@klinika-golnik.si

### UVOD

Nepopolni ali nepravilni podatki o bolnikovi zgodovini zdravljenja z zdravili so pogost vzrok za napake in neželene dogodke zdravljenja z zdravili. V opisani raziskavi smo želeli oceniti pogostost tovrstnih napak pri 101 naključno izbranih hospitaliziranih internističnih bolnikih.

### METODE

Raziskovalci smo za vključene bolnike pridobili popolno zgodovino zdravljenja z zdravili (ZZZ) pred sprejemom v bolnišnico. S primerjavo ZZZ z zdravili, predpisanimi v času hospitalizacije in ob odpustu, smo ugotovili nenamerna neskladja. Klinični pomen nenamernih neskladij smo določili kot konsenz strokovnega panela 3 farmacevtov in 3 zdravnikov.

### REZULTATI

Večina vključenih bolnikov je bila starejših (73 let) in se je zdravila s polifarmakoterapijo. V času bolnišničnega zdravljenja so imeli predpisanih 880 zdravil, 654 izmed katerih se je razlikovalo od bolnikove ZZZ. 54 izmed teh neskladij je bilo nenamernih in polovica je bila ocenjena kot klinično pomembnih. Več nenamernih neskladij (369) smo zaznali med zdravili, predpisanimi v oddelku (747). Več kot polovica teh neskladij je bila ocenjenih kot klinično pomembnih. Pri bolnikih, ki so imeli več zdravil v ZZZ, več napak v anamnezi zdravljenja z zdravili in v bolnišnični terapiji, smo zaznali več klinično pomembnih napak v oddelčni terapiji.

### ZAKLJUČKI

Nepopolne ali netočne informacije o ZZZ so pogost vzrok napakam v zdravljenju v zdravilu v bolnišnici in ob odpustu bolnika in pomembno vplivajo na bolnikovo zdravljenje. Rezultati naše študije potrjujejo potrebo po vpeljavi principov usklajevanja zdravljenja z zdravili v klinično prakso.

### OBJAVLEJNO V:

Knez L, Šuškovič S, Režonja R, Laaksonen R, Mrhar A. The need for medication reconciliation: a cross-sectional observational study in adult patients. Respiratory medicine 2011; 105 (suppl. 1): S60-S66.

## UVEDBA TDM VANKOMICINA KOT FARMACEVTSKE STORITVE IN NJEN VPLIV NA DOSEGANJE IN VZDRŽEVANJE USTREZNIH PLAZEMSKIH KONCENTRACIJ

**P. Drogenik, M. Cvikel, M. Petre, B. Kolarič,**

*Univerzitetni klinični center Maribor, Centralna lekarna*

Naslov za dopisovanje: polonca.drogenik@ukc-mb.si

### UVOD

Vankomicin je pogosto predpisan antibiotik z rezervne liste, zaradi njegovega ozkega terapevtskega območja pa je med zdravljenjem potrebno spremljati plazemske koncentracije in odmerke ustrezno prilagajati. TDM se v slovenski bolnišnicah kot farmacevtska storitev še ni uveljavil, zato je potrebno dokazati, da prispeva k varnosti in učinkovitosti zdravljenja.

### NAMEN

Po uvedbi TDM za vankomicin kot nove dejavnosti klinične farmacije smo želeli ovrednotiti njen prispevek k doseganju in vzdrževanju terapevtskih plazemskih koncentracij. Želeli smo dokazati, da so ob upoštevanju farmacevtskega priporočila za odmerjanje bolniki večino časa zdravljenja v terapevtskem območju.

### MATERIALI IN METODE

Opravili smo retrospektivno raziskavo na vseh odraslih bolnikih UKC Maribor, ki so v letu 2011 prejeli vankomicin vsaj 14 dni. Izzvzeli smo bolnike iz intenzivnih enot in tiste,



ki se jim je vrednost serumskega kreatinina med zdravljenjem spremenila za več kot 40%. Odvzem krvi za določanje plazemskih koncentracij je potekal skladno s protokolom, določali smo le koncentracije pred odmerki. Za ustrezno terapevtsko območje smo določili plazemske koncentracije med 10 in 20mg/L. Pregledali smo podatke o starosti, spolu, očistku kreatinina, številu določenih plazemskih koncentracij, številu farmacevtskih priporočil, dolžini zdravljenja in številu dni po farmacevtskem priporočilu, ko so bolniki dosegali priporočene plazemske koncentracije.

#### REZULTATI IN RAZPRAVA

28 bolnikov je zadostilo zastavljenim kriterijem, 14 moških in 14 žensk. Povprečna starost bolnikov je bila 64±15 let, povprečen očistek kreatinina pri bolnikih je znašal 75±39 ml/min. Celokupno je bilo določenih 216 koncentracij van-komicina. Farmacevti so se na meritve koncentracij odzvali s 193 priporočili, od katerih jih je bilo 186 v celoti upoštevanih. Po upoštevanju priporočil je bilo 172 določitev koncentracij, od katerih jih je bilo 133 v priporočenem območju. S pomočjo grafičnega prikaza smo izračunali, da so po upoštevanju farmacevtskega priporočila bolniki 85% časa zdravljenja dosegali priporočene plazemske koncentracije.

#### ZAKLJUČKI

TDM kot nova dejavnost lekarne UKC Maribor se je izkazala kot učinkovita. Klinični farmacevt ima odločilno vlogo pri načrtovanju odmernega režima, ki zagotavlja bolnikom učinkovito in varno zdravljenje.

*Predstavljeno kot ustna predstavitev na ESCP International Workshop, 30. maj-1. junij 2012, Leuven, Belgija.*

#### OBJAVLJENO V:

Drofenik P, Cvikel M, Petre M, Kolarič B. Effect of pharmacy-guided TDM of vancomycin on achieving and maintaining recommended drug levels. In: Patients, infections and the clinical pharmacist. ESCP International Workshop. May 30 - June 1, 2012, Leuven, Belgium. [Leuven: European Society of Clinical Pharmacy], 2012: 30. Int J Clin Pharm 2012, 34: 781.

## VREDNOTENJE CD34+ HEMATOPOIETIČNIH PLURIPOTENTNIH CELIC OZNAČENIH S <sup>99m</sup>Tc-HMPAO

**A. Sočan, M. Sever, B. Vrtovec, L. Ležaić**

*Univerzitetni klinični center, Ljubljana*

Naslov za dopisovanje: aljaz.socan@kclj.si

#### NAMEN

Objavljene klinične študije kažejo na velik potencial zdravljenja z uporabo progenitornih celic (PC) s postopkom transplantacije celic v miokard. Spremljanje in vrednotenje zdravljenja "in-vivo" je težavno in optimalna metoda do danes še ni bila razvita. Namen našega dela je bil radiooznačevanje s <sup>99m</sup>Tc-HMPAO in vrednotenje vpliva označevanja na CD34+ hematopoietične pluripotentne celice (HPC) v časovnem obdobju primernem za "in-vivo" spremljanje označenih celic po transplantaciji v miokard z uporabo SPECT (single photon emission tomography) slikovne nuklearno medicinske diagnostike.

#### MATERIALI

Človeške HPC smo mobilizirali z uporabo G-CSF in zbrali s postopkom afereze. Nato smo CD34+ celice selekcionirali z uporabo imunomagnetskega postopka za ločevanje celic (MACS®). Del zbranih celic (25%), katerih število je bilo individualno odvisno (78 do 285 mio), smo označili s <sup>99m</sup>Tc-HMPAO, inkubacija z radiofarmakom je trajala 20 minut. Nevezano aktivnost smo odstranili s spiranjem celic z medijem. Viabilnost radiooznačenih celic smo preskušali z uporabo Tyrpanskega modrila ob različnih časovnih točkah po označevanju, ter jo primerjali z viabilnostjo neoznačenih celic. CFC (colony forming cells) test proliferacijskih sposobnosti celic smo izvedli z uporabo rastnega medija za celice (MethoCult®). Stabilnost vezave radiofarmaka in odpuščanje radiofarmaka iz celic smo preizkušali 150 minut po radiooznačevanju celic. Radiooznačene celice (48 – 343MBq) smo skupaj z neoznačenimi med koronarografskim posegom skozi mikrokaterter transplantirali nazaj bolnikom. SPECT slikanje smo izvedli 2 in 18 ur po koronarografskem posegu.

#### REZULTATI

Viabilnost HPC pred in takoj po radiooznačevanju je bila 91,3±4,7% in 90,6±5,1%, medtem ko sta bili viabilnosti



neoznačenih celic 150 minut in 18 ur po označevanju  $95,8 \pm 3,4\%$  in  $84 \pm 16,7\%$ , označenih celic pa  $92,7 \pm 6,8\%$  in  $83,4 \pm 12,5\%$ . Rezultati CFC testa proliferacijskih sposobnosti celic kažejo da je proliferacijska sposobnost označenih celic nespremenjena. Stabilnost vezave radiofarmaka 150 minut po radiooznačevanju je bila  $75 \pm 11,2\%$ . SPECT posnetki pridobljeni 2 in 18 ur po koronarografskem posegu transplantacije so nam omogočili ovrednotenje porazdelitve celic v telesu in določitev odstotka HPC nakopičenih v srčni mišici.

#### ZAKLJUČKI

Postopek radiooznačevanja HPC s  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO je »izvedljiv«, viabilnost označenih celic ni spremenjena, prav tako ni spremenjena njihova proliferativna sposobnost. Stabilnost vezave je visoka, odpuščanje radiofarmaka iz celic majhno. Radiooznačene celice omogočajo slikovno diagnostiko z uporabo SPECT, ki predstavlja primerno neinvazivno metodo za »in-vivo« spremljanje celic v telesu po koronarografskem posegu transplantacije celic.

## ANALIZA MERITEV SERUMSKIH KONCENTRACIJ TEOFILINA V BOLNIŠNICI GOLNIK

**L. Knez<sup>1</sup>, P. Jančar<sup>2</sup>, D. Debeljak<sup>1</sup>, P. Meško Brguljan<sup>1</sup>, M. Košnik<sup>1</sup>, A. Mrhar<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

<sup>2</sup> Univerzitetni klinični center Ljubljana

<sup>3</sup> Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani

Naslov za dopisovanje: lea.knez@klinika-golnik.si

#### IZHODIŠČA

Teofilin je zdravilo, ki je že dolgo časa v uporabi, a ga še vedno pogosto srečamo v vsakodnevni klinični praksi. Zaradi njegovega ozkega terapevtskega območja je spremljanje serumskih koncentracij pomembno orodje pri zagotavljanju varnosti zdravljenja. S to analizo smo želeli podrobneje raziskati primere povišane serumske koncentracije teofilina v Bolnišnici Golnik v letu 2010.

#### METODE

V analizo smo zajeli vse meritve koncentracije teofilina, izvedene v Bolnišnici Golnik v letu 2010. Ob povišanih koncentracijah teofilina smo pregledali pravilnost izvedenega

merjenja, pojav neželenih dogodkov zdravljenja in njihovo resnost.

#### REZULTATI

V letu 2010 smo zabeležili 431 meritev serumskih koncentracij teofilina. Mediana koncentracij je bila  $53,6 \mu\text{mol/l}$ : več kot 50% meritev je bilo pod referenčnim območjem ( $<55 \mu\text{mol/l}$ ) in manj kot 10 % nad njim ( $>111 \mu\text{mol/l}$ ). Pri večini bolnikov s povišanimi serumskimi koncentracijami so bili prisotni dejavniki, ki lahko zmanjšajo očistek teofilina (starost nad 65 let: 27/27; poslabšanje KOPB: 19/27; poslabšanje srčnega popuščanja: 13/27). Neželeni dogodki zdravljenja so se izrazili pri 17 bolnikih: v 13 primerih je bil bolnik začasno oškodovan, v 2 primerih pa so zahtevali ali podaljšali čas bolnišnične obravnave. Prepoznali smo šibke točke zdravljenja s teofilinom: 3 bolniki so prejeli previsok odmerek, v 7 primerih so bile serumske koncentracije izmerjene ob nepravilnem času in so podcenile največje koncentracije v stacionarnem stanju.

#### ZAKLJUČKI

Pri zdravljenju s teofilinom težimo k doseganju nižjih serumskih koncentracij in le redko presežemo referenčno območje. Pomembno je vpeljati ukrepe za zmanjšanje napak v zdravljenju s teofilinom, vključno s klinično interpretacijo meritev koncentracij teofilina s strani zdravstvenega delavca z ustreznim strokovnim znanjem s področja farmakokinetike.

## OCENA KLINIČNIH INTERVENCIJ FARMACEVTOV PRI ZDRAVLJENJU ONKOLOŠKIH BOLNIKOV

**L. Knez<sup>1</sup>, R. Laaksonen<sup>2,3</sup>, C. Duggan<sup>2,3</sup>, R. Nijjar<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

<sup>2</sup> Barts and The London NHS Trust Hospitals, London

<sup>3</sup> School of Pharmacy, London

Naslov za dopisovanje: lea.knez@klinika-golnik.si

#### UVOD

Bolniki z rakom so izpostavljeni velikemu tveganju za pojav neželenih dogodkov zdravljenja z zdravili. Klinični farmacevt ima lahko pomembno vlogo pri obvladovanju tega tveganja.

**NAMEN**

Oceniti klinične intervencije farmacevtov pri zdravljenju onkoloških bolnikov.

**METODE**

Raziskavo smo izvedli v bolnišnici Barts and The London NHS Trust, ki je terciarni center za zdravljenje onkoloških bolnikov. Raziskovalci smo sledili kliničnim farmacevtom pri delu na oddelku (med 25 obiski 6 različnih oddelkov) in pri pregledu predpisov kemoterapije (9 obiskov) ter prospektivno beležili intervencije kliničnih farmacevtov. Strokovni panel, v sestavi 4 farmacevtov in 1 zdravnika, je ocenil klinični pomen zabeleženih intervencij.

**REZULTATI**

Pri 340 primerih (bolnikov ali predpisov kemoterapije) so farmacevti ukrepali 115-krat (34 %). Več intervencij (94) je bilo zabeleženih na oddelkih. Večina intervencij pri pregledu kemoterapije se je nanašala na protitumorska zdravila in obratno je veljalo za intervencije, zabeležene na oddelkih (Mann-Whitney,  $p = 0,03$ ). Strokovni panel je ocenil 64 % intervencij kot klinično pomembne, zelo pomembne ali potencialno življenje rešujoče.

**ZAKLJUČKI**

Rezultati študije dokazujejo, da so farmacevtove intervencije v zdravljenju onkoloških bolnikov klinično pomembne in da farmacevtovo sodelovanje pomembno izboljšajo obravnavo onkoloških bolnikov.

**OBJAVLJENO V:**

Knez L., Laaksonen R, Duggan C, Nijjar R. Evaluation of clinical interventions made by pharmacists in cancer services. *The Pharmaceutical journal* 2008; 280 (7492): 1-4.

## UVAJANJE NOVIH FARMACEVTSKIH STORITEV OB PREHODU NA CENTRALIZIRANO PRIPRAVO PROTITUMORNIH ZDRAVIL

**L. Knez, M. Jošt, J. Toni, N. Triler, T. Čufer**

*Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik*

Naslov za dopisovanje: lea.knez@klinika-golnik.si

**UVOD**

Protitumorna zdravila so uvrščena med zdravila z velikim tveganjem. Pri zagotavljanju kakovosti, varnosti in učinkovitosti uporabe protitumornih zdravil, farmacevtova vloga ne sme biti omejena le na njihovo pripravo. Namen prispevka je predstaviti vpeljavo farmacevtske storitve pregleda predpisa kemoterapije v klinično prakso in preko analize zabeleženih intervencij prikazati njene koristi.

**METODE**

Raziskava je potekala na Kliniki Golnik, kjer so protitumorna zdravila pripravljena centralizirano. Uporabljene so bile metode za vpeljavo storitve pregleda predpisa kemoterapije. Po njeni vpeljavi so farmacevti beležili intervencije narejene med njenim izvajanjem, in sicer v petmesečnem obdobju leta 2009, ter jih analizirali.

**REZULTATI**

Pregled predpisa kemoterapije s strani farmacevta je bil vpeljan v rutinsko klinično prakso, njegove naloge in dolžnosti so bile pri tem definirane. V času opazovanja je bilo vključenih 506 naročil kemoterapije, pri pregledu katerih je pet farmacevtov zabeležilo 211 intervencij. Visok delež intervencij dokazuje koristi vpeljane storitve. Intervencije so vključevale protitumorna zdravila (31%), antiemetike (41%) in druga zdravila v podporni terapiji (12%). Ugotovljena neskladja so bila iz kategorij »odmerek in režim odmerjanja« (64%), »izbira zdravila« (21%) in »administrativna« (14%). Najbolj pogoste kategorije in podkategorije zaznanih neskladij kažejo na področja, katere je potrebno izboljšati. Zdravniki so uresničili večino predlaganih ukrepov (76%), kar potrjuje potrebno in smiselnost predlaganih intervencij tudi z zdravniškega zornega kota. Zbrani podatki zaenkrat ne vsebujejo informacije o kliničnem pomenu predlaganih

uresničenih ter neuresničenih intervencij za bolnikovo zdravstveno oskrbo.

#### ZAKLJUČEK

Velik delež intervencij opisan v tej študiji potrjuje pomembnost integracije farmacevtskih kliničnih znanj v onkološko dejavnost za zagotavljanje visoke kakovosti njenih storitev.

#### OBJAVLJENO V:

Knez L, Jošt M, Toni J, Triller N, Čufer T. Uvajanje novih farmacevtskih storitev ob prehodu na centralizirano pripravo protitumorskih zdravil. *Zdravstveno varstvo*, 2011; 50 (1) 12-23.

## USTANOVITEV ODDELKA ZA KLINIČNO FARMACIJO V LEKARNI UNIVERZITETNEGA KLINIČNEGA CENTRA LJUBLJANA

**M. Dobravc Verbič, A. Čufar**

*Lekarna Univerzitetnega Kliničnega centra Ljubljana*

Naslov za dopisovanje: [matej.dobravcverbic@kclj.si](mailto:matej.dobravcverbic@kclj.si)

#### UVOD

Klinično-farmacevtske storitve so v določeni meri že vzpostavljene v nekaterih slovenskih bolnišnicah, vključno z Univerzitetnim Kliničnim Centrom Ljubljana (UKCL). Vloga in odgovornosti kliničnih farmacevtov pa niso celostno definirane in izkoriščene. Koristi storitev ostajajo podcenjene, politična volja, potrebna za njihovo celostno vzpostavitev, pa nezadostna.

#### NAMEN

Izdelava načrta ustanovitve Oddelka za Klinično Farmacijo (OKF) v okviru Lekarne UKCL ter implementacija možnih sprememb. Namen sprememb je izboljšanje prepoznavnosti klinične farmacije in s sistematičnim vključevanjem kliničnih farmacevtov v zdravstveni tim zagotoviti primerno, varno in stroškovno-učinkovito rabo zdravil v UKCL.

#### METODE

Priprava načrta OKF je zajemala predlog organizacijskih sprememb, finančni načrt, oceno izvedljivosti, trženjski načrt in predviden sistem zagotavljanja kakovosti.

#### REZULTATI

**Načrt ustanovitve OKF.** V teoretičnem načrtu OKF je bila ocena neposrednih prihrankov 300.000 € letno (zmanjšanje neposrednih stroškov bolnišničnega zdravljenja preko optimizacije farmakoterapije), s pragom dobička ocenjenim na 23. mesec po ustanovitvi OKF. Za pravilnost finančne ocene sta v praksi ključnega pomena kakovost zagotavljenih klinično-farmacevtskih storitev in sprejemanje farmacevtskih intervencij s strani zdravnikov.

V trženjskem načrtu so bili med interesne skupine vključeni vodstvo UKCL, predstojniki, zdravniki specialisti in medicinske sestre posameznih klinik/kliničnih oddelkov, določene strokovne avtoritete in vladna telesa, bolniki in svojci, klinični farmacevti ter drugo lekarniško in bolnišnično osebje.

**Implementacija sprememb.** Na osnovi pripravljenega načrta je bil ustanovljen OKF. Razširitev farmacevtskega kadra v Lekarni UKCL, dodatno usposabljanje in izobraževanje, boljša računalniška podpora in izboljšani nivo organizacije dela bi oz. so do neke mere že omogočili rednejše zagotavljanje širšega spektra klinično-farmacevtskih storitev (povečanje števila farmacevtov, ki v določenem okviru delovnega časa opravljajo klinično delo, iz 10 na 18, od januarja 2010 do septembra 2013; 3 novi specialisti klinične farmacije in 10 specializantov iz klinične farmacije; dodatna računalniška oprema, nov računalniški program v izdelavi; redni tedenski/dvotedenski sestanki; individualen pregled dela kliničnih farmacevtov in predlogi za poenotenje kliničnega dela v pripravi). Skupno število opravljenih aktivnosti in/ali podanih informacij s strani kliničnih farmacevtov se je povečalo iz 3856 na 9059 (primerjava obdobja januar-september 2011 in januar-september 2013).

#### ZAKLJUČEK

Ustanovitev interne strokovne enote Lekarne UKC Ljubljana - OKF se je s predstavljenim modelom izkazala za izvedljivo in finančno upravičeno.



# AVTOMATIZIRANA PRIPRAVA RADIOOZNAČENIH PEPTIDOV V ZAŠČITNEM SINTEZNEM MODULU

M. Krošelj<sup>1</sup>, A. Sočan<sup>1</sup>, T. Dreger<sup>2</sup>, P. Kolenc Peitl<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univerzitetni klinični center Ljubljana, Slovenija

<sup>2</sup> Eckert & Ziegler, Berlin, Nemčija

Naslov za dopisovanje: marko.kroselj@kclj.si

## NAMEN

Pri delu z radioaktivnimi izotopi se za zmanjševanje prejete doze sevanja držimo načela ALARA (»as low as reasonably achievable«), kar v praksi pomeni čim krajšo izpostavljenost sevanju (hitrost dela, avtomatizacija), uporaba ustreznih zaščitnih sredstev ter razdalja (uporaba pincet pri rokovanju). Pri t.i. pozitronski izsevni tomografiji (PET) uporabljamo radiofarmake, označene s PET sevalci, ki pri svojem razpadu izsevajo gama žarke z visoko energijo (511 keV), zato sta v tem primeru uporaba ustreznih zaščitnih sredstev ter avtomatizacija izjemnega pomena. V vsakodnevni klinični praksi se že dalj časa uporabljajo avtomatski sistemi za aplikacijo radioaktivnih odmerkov preiskovancem. Pri sami pripravi radiofarmakov pa smo še vedno omejeni na velike ter težke (nekaj ton) zaščitne komore z laminarnim pretokom zraka v katerih so postavljeni sistemi za avtomatizirano pripravo radiofarmakov. Z uporabo novega zaščitnega modula **Modular-Lab MicroCell** je svinčena zaščita debeline 50 mm integrirana v sam avtomatski sistem za radiooznačevanje. Vsi moduli, ki omogočajo avtomatizirane procese (servo motorji, elektronski nadzor sistema), se nahajajo zunaj zaščitenega prostora, kar prispeva k manjši teži samega sistema. V prostor za radiooznačevanje vstavimo samo posebej oblikovane sterilne kasete za enkratno uporabo ter vialo z reagenti ter izhodnimi spojinami za samo sintezo. Namen našega dela je prikazati uporabnost sistema za popolnoma avtomatizirano radiooznačevanje peptidnih učinkovin z 2 radioaktivnima izotopoma – <sup>68</sup>Ge kot PET sevalcem za uporabo v diagnostiki ter <sup>177</sup>Lu kot β- sevalcem za uporabo v peptidni radionuklidni terapiji neuroendokrinih tumorjev.

## MATERIALI IN METODE

Za radiooznačevanje peptidov z <sup>68</sup>Ge smo uporabili 2 različni metode – metodo frakcioniranja (pri eluiranju <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga generatorja zberemo frakcijo z najvišjo radioa-

ktivnostjo <sup>68</sup>Ga) ter metodo koncentriranja eluata z uporabo kationskih izmenjevalnih kolon. <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga generator (IGG100, Eckert&Ziegler, Nemčija) smo eluirali z 0,1M HCl. <sup>177</sup>Lu n.c.a. smo kupili pri ITG (IsotopenTechnologien München, Nemčija). Pogoji reakcije (puferski sistemi, pH, temperatura, čas in volumen reakcijske zmesi) so bili optimizirani za radiooznačevanje peptida DOTA-Tyr<sup>3</sup>-octreotate (DOTATATE). Uporabili smo sterilne kasete za enkratno uporabo, ki so bile posebej oblikovane za MicroCell (Eckert&Ziegler, Nemčija). Z merilcem hitrosti radioaktivnosti smo merili hitrost doze sevanja na površini sistema ter na razdalji 1 m.

## REZULTATI

Uspešno smo radiooznačili 40 µg peptida (27,8 nmol) s 300 MBq <sup>68</sup>Ga z radiokemijsko čistoto >97%. Celotni izkoristki reakcije obeh metod so bili med 60% in 80% (preračunano na čas eluiranja). S končnim čiščenjem radiooznačenega peptida preko SepPak kolone (Waters, ZDA) je preboj oz. končna količina starševskega izotopa <sup>68</sup>Ge 2,4 Bq <sup>68</sup>Ge / MBq <sup>68</sup>Ga. Hitrost doze sevanja na površini je bila 1,3 µSv/h, na razdalji 1 m pa je ustrezala normalni vrednosti ozadja (okoli 0,2 µSv/h). Radiooznačevanje z beta sevalcem <sup>177</sup>Lu se je pri pogojih označevanja s 3 GBq prav tako izkazalo za ponovljivo, z radiokemijsko čistoto nad 99% in izkoristkom reakcije 80%. Hitrosti radioaktivnih doz so bile na površini in na razdalji 1 m enake normalni vrednosti ozadja.

## ZAKLJUČEK

Zaščiten sintezni modul za pripravo radiofarmakov, kakršen je MicroCell, je odlična rešitev za nuklearno-medicinske oddelke, ki nimajo dovolj prostora za standardne avtomatizirane sisteme, postavljene v velike in težke zaščitne komore za sintezo PET radiofarmakov. Prednost takšnega sistema je velikost ter majhna teža (cca. 450 kg), hkrati pa nam omogoča enak obseg sintez kot vsi dosedanji sistemi. Naši rezultati kažejo ponovljiva radiooznačevanja peptidnih učinkovin z <sup>68</sup>Ga ter <sup>177</sup>Lu. S postavitvijo sistema v ustrezno kontrolirane prostore so vsi pripravljene radiofarmaki primerni za uporabo pri človeku. Skupaj s svinčeno zaščito <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga generatorja pa MicroCell nudi ustrezno zaščito pred ionizirajočim sevanjem.

## OBJAVLJENO V:

Krošelj M, Sočan A, Dreger T, Kolenc-Peitl P. Fully automated preparation of radiolabeled peptides in self-shielded radiosynthesis box. Journal of Nuclear Medicine, JNM Meeting Abstract, suppl. 2, 2013; 54: 1199.



# PREDPISOVANJE ZDRAVIL BOLNIKOM Z NAZOGASTRIČNIMI SONDAMI -KAKŠNA SO TVEGANJA?

**N. Čebren Lipovec<sup>1</sup>, L. Knez<sup>1</sup>, H. Farinha<sup>3</sup>,  
A. Mrhar<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Bolnišnica Golnik – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

<sup>2</sup> Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani

<sup>3</sup> Hospital de Egas Moniz – CHLO EPE, Lisbon, Portugal

Naslov za dopisovanje: nanca.cebron@klinika-golnik.si

## UVOD

Bolniki z nazogastričnimi sondami so zaradi drobljenja zdravil izpostavljeni visokemu tveganju za nepravilnosti v dajanju zdravil. Drobljenje zdravil z gastrorezistentnimi oblogami zmanjša njihovo učinkovitost, drobljenje zdravil s podaljšanim sproščanjem pa lahko vodi do previsokih serumskih koncentracij in povzroči toksične učinke; obeh oblik se zato ne sme drobiti.

## NAMEN

Oceniti vpliv farmacevtskih intervencij na pogostnost neprimernih predpisov zdravil bolnikom z nazogastričnimi sondami in njihov klinični pomen.

## METODE

V juliju in avgustu 2010 smo v eni izmed glavnih splošnih bolnišnic v Lizboni na Portugalskem izvedli prospektivno randomizirano klinično študijo s 60 bolniki ter intervencijsko (IS) in kontrolno skupino (KS) (30 na skupino). V IS je klinični farmacevt vsakodnevno pregledoval terapijo bolnikov; pri odkritih neprimernih predpisih je predlagal spremembe terapije; v kontrolni skupini KS so bili bolniki deležni rutinskega pregleda terapije, ki ni dajal posebnega poudarka na terapijo bolnikov z nazogastričnimi sondami. Kot neprimeren predpis se je štel predpis gastrorezistentnih zdravil (GR) in zdravil s podaljšanim sproščanjem (SR). Primerjali smo število neprimernih predpisov med skupinama in s strokovnim panelom (specialist interne medicine, klinični farmacevt) ocenili njihov klinični pomen ("NCC MERP Index for Categorizing Medication Errors").

## REZULTATI

Večina vključenih bolnikov je bilo starejših (povprečje: 80,5 let), hospitaliziranih na oddelku za intenzivno nego in so v času hospitalizacije prejeli več kot 5 zdravil peroralno. Neprimeren predpis je bil zabeležen pri 37 % (KS) oz. 33% (IS) bolnikov. Klinični farmacevt je po podrobnem pregledu odkril večino neprimernih predpisov (Preglednica 1) in predlagal spremembe terapije; sprejetih je bilo 76% predlogov. Večina neprimernih predpisov je zajemala predpis zdravil s podaljšanim sproščanjem (86%); ti so povzročili najbolj resne neželene dogodke (Preglednica 2).

Preglednica 1: Primerjava rezultatov med skupinama

	Kontrolna skupina	Intervencijska skupina	Statistična analiza
Število bolnikov z neprimernih predpisom (N, %)	11/30 (27%)	11/30 (27%)	p = 0.49
Število preprečenih neprimernih predpisov s strani kliničnega farmacevta (N, %)	5/11 (45%)	10/11 (91%)*	p<0.1
Število danih odmerkov neprimerno predpisanih zdravil (N)	110	19*	p<0.1
Število zmerno resnih in resnih neželenih dogodkov (N)	8	0*	p<0.1

\*Rezultati so preračunani na idealno situacijo, v kateri bi bili sprejeti vsi predlogi spremembe terapije.

Preglednica 2: Izbrani primeri neprimernih predpisov (NP) in zabeleženih neželenih dogodkov (ND)

Učinkovina, oblika, odmerek	Opažen ND	Klinični pomen	Št. ND / št. NP
Aminofilin, SR, 225 mg	Hipokalemija, tahikardija	Resen	4/5
Nifedipin, SR, 60 mg	Hipotenzija	Zmerno resen	1/2
Tamsulozin, SR, 0.4 mg	Hipotenzija, tahikardija	Zmerno resen	2/3
Kalijev klorid, SR, 600 mg	/	/	0/4
Valprojska kislina, GR, 500 mg	/	/	0/1



Sprejetje vseh predlogov kliničnega farmacevta bi zmanjšalo število danih odmerkov neprimerno predpisanih zdravil za 80% in s tem preprečilo 8 zmerno resnih do resnih neželenih dogodkov na 30 bolnikov.

#### ZAKLJUČKI

Bolniki, ki prejemajo zdravila po nazogastrični sondi, so izpostavljeni visokemu tveganju za neprimerne predpise zdravil. Ti neprimerni predpisi povzročajo resne neželene dogodke. Klinični farmacevt lahko s pregledom terapije identificira neprimerne predpise in svetuje spremembe ter s tem prepreči klinično pomembne neželene dogodke.

## PROJEKT FARMACEVT ZDRAVNIKU PO 2 LETIH DELOVANJA

**N. Pisk, B. Koder, P. Gabrovšek**

*Javni zavod Gorenjske lekarne*

Naslov za dopisovanje: [nina.pisk@gorenjske-lekarne.si](mailto:nina.pisk@gorenjske-lekarne.si)

#### UVOD

V Gorenjskih lekarnah smo septembra 2011 pričeli izvajati projekt Farmacevt zdravniku. S sistematičnim pretokom neodvisnih strokovnih informacij v obliki e-obvestil: *Gorenjske lekarne Farmacevt zdravniku – št/leto* vsakih 14 dni, s srečanji z zdravniki ter obravnavo primerov bolnikov iz prakse smo okrepili sodelovanje med lekarniškimi farmacevti in zdravniki na primarni ravni zdravstvenega varstva na Gorenjskem. S tem smo omogočili tudi boljše izkoriščanje farmacevtovega strokovnega znanja o zdravilih. Pri spevek opisuje oceno projekta po dveh letih delovanja ter načrte za nadaljnji razvoj.

#### NAMEN

S strani zdravnikov po dveh letih pridobiti oceno našega sodelovanja v projektu Farmacevt zdravniku ter zastaviti načrte za naprej.

#### MATERIALI IN METODE

Anonimna spletna anketa z vprašanji odprtega, polodprtega in zaprtega tipa je bila poslana na 113 e-naslovov vključenih zdravnikov. Potekala je od 28.11. do 10.12. 2013. Za oceno uporabnosti oziroma koristnosti za vsakdanje delo zdravnika smo uporabili 5 stopenjsko Likertovo lestvico. Analizirali smo s pomočjo programa Microsoft Excel.

#### REZULTATI IN RAZPRAVA

V anketiranje se je vključilo 27 zdravnikov (23,9 % odziv). Med njimi jih 42 % vedno v celoti in 42 % le delno prebere e-obvestilo *Gorenjske lekarne Farmacevt zdravniku*. Povprečne ocene glede koristnosti za vsakdanje delo zdravnika so: 4,1 za informacije o novih zdravilih na recept; 3,5 za informacije o novih zdravilih brez recepta; 3,5 za povzetke novosti na področju dovoljenja za promet z zdravili; 4,1 za informacije o motnjah preskrbe z zdravili in 4,1 za primere bolnikov. Povprečne ocene so v skladu s pričakovanji zdravnikov, izraženih v informativni anketi razvojne faze projekta v septembru 2011 (1). 96 % v anketi sodelujočih zdravnikov bi branje e-obvestil priporočilo tudi drugim zdravnikom. 83 % sodelujočim se zdi struktura e-obvestil primerna. Arhiv e-obvestil na z geslom zaščitnih straneh spletne strani Gorenjskih lekarn pogosto uporablja 13 % in redko 29 % anketiranih. Arhiva ne uporablja 38 % oziroma 21 % anketiranih, ker ne pozna gesla. 46 % zdravnikov je izrazilo željo, da bi poleg e-obvestil organizirali tudi srečanja, pri čemer jih 80 % želi, da ta potekajo v okviru njihovega zdravstvenega doma. Predlagane dodatne teme za e-obvestila in teme za srečanja se večinoma navezujejo na interakcije med zdravili in neželene učinke zdravil.

#### ZAKLJUČKI

Rezultati raziskave kažejo na zadovoljstvo zdravnikov s projektom Farmacevt zdravniku, ki je po nam znanih podatkih edina tovrstna oblika sodelovanja med lekarniškimi farmacevti in zdravniki v Sloveniji. Menimo, da bi bila primerna za širjenje na nacionalnem nivoju. Dobra komunikacija med lekarniškimi farmacevti in zdravniki na lokalni ravni lahko bistveno pripomore h kakovosti zdravljenja, boljši oskrbi in posledično tudi večjemu zadovoljstvu bolnikov, kar je opredeljeno tudi v dokumentu Nacionalna strategija (2). Za lekarniške farmacevte pomeni sodelovanje v tovrstnih projektih velik izziv ter dodatno motivacijo pri vsakdanjem delu. Glavni cilji za prihodnost bodo usmerjeni v organizacijo srečanj z zdravniki v zdravstvenih domovih, vključevanje lekarniških farmacevtov iz bližnjih lekarn, obravnavo primerov iz vsakdanje prakse ter finančno ovrednotenje projekta.

#### VIRI:

1. Koder B, Pisk N, Rakovec R: Farmacevt zdravniku – predstavitev projekta Gorenjskih lekarn, Farm Vestn 2012; 63: 255 – 258.
2. Slovensko farmacevtsko društvo, <http://www.sfd.si/>. Dostop 06-08-2012. (Nacionalna strategija vključevanja lekarniške dejavnosti in lekarniških farmacevtov v nadaljnji razvoj slovenskega zdravstvenega sistema, maj 2011).

# PROBLEMATIKA VISOKIH ODMERKOV METOTREKSATA PRI ONKOLOŠKIH BOLNIKI

**P. Tavčar**

*Onkološki inštitut Ljubljana*

Naslov za dopisovanje: [PTavcar@onko-i.si](mailto:PTavcar@onko-i.si)

## UVOD

Metotreksat v visokih odmerkih je edini citostatik v onkologiji, za katerega se rutinsko merijo serumske koncentracije. Uporablja se za zdravljenje osteosarkomov in ne-Hodgkinovih limfomov. Visoki odmerki metotreksata so lahko smrtno nevarni, vendar bolniki terapijo relativno dobro prenašajo, če skrbimo za zadostno hidracijo, alkalnost urina, če preprečimo interakcije z drugimi zdravili in če merimo serumske koncentracije metotreksata ter jim prilagodimo rešilne odmerke kalcijevega folinata.

## NAMEN

Serumske koncentracije metotreksata so bile pri bolnikih na Onkološkem inštitutu pogosto povišane, zato nas je zanimalo, kateri so tisti parametri, ki zvišujejo serumske koncentracije metotreksata.

## MATERIALI IN METODE

V analizo smo vključili vse bolnike, ki so v enoletnem obdobju prejeli metotreksat v visokih odmerkih, ne glede na to, ali so bile serumske koncentracije metotreksata povišane ali normalne. Gre za 20 bolnikov, ki so skupaj prejeli 55 visokodoznih terapij metotreksata, od tega je bilo 16 bolnikov z limfomi (47 visokodoznih terapij) in 4 bolniki z osteosarkomi (8 visokodoznih terapij). Pregledali smo, ali na serumske koncentracije metotreksata vplivajo parametri, kot so proizvajalec metotreksata, kdo je pripravil infuzijo, indeks telesne mase, starost pacientov, očistek kreatinina, ocenjeni očistek kreatinina, pH urina, sočasna kemoterapija s prokarbazinom, sočasna terapija z omeprazolom, acetilsalicilno kislino in nesteroidnimi antirevmatikami. Medsebojne vplive smo statistično ovrednotili s  $\chi^2$ -testom.

## REZULTATI IN RAZPRAVA

Od 55 visokodoznih terapij smo imeli pri 28 terapijah povišano vsaj eno koncentracijo metotreksata. Ugotovili smo, da so bile koncentracije metotreksata v serumu bolnikov z limfomi značilno povišane pri starejših bolnikih, pri bolnikih z višjim indeksom telesne mase, z znižanim očistkom krea-

tinina in če so bolniki sočasno z metotreksatom jemali prokarbazin ali omeprazol. Pri bolnikih z osteosarkomi nam zaradi premajhnega vzorca ni uspelo dokazati značilnih vplivov parametrov na koncentracijo metotreksata.

## ZAKLJUČKI

Da bi se izognili neželenim učinkom visokodozne kemoterapije, bi bilo potrebno skrbno prilagoditi visoki odmerek metotreksata in preprečiti interakcije z drugimi zdravili.

## OBJAVLJENO V

Tavčar P, Sonc M, Kmetec V. Problematika visokih odmerkov metotreksata pri onkoloških bolnikih. *Zdravstveno varstvo* 2010; 49 (4):160-169.

# POZNA NEVTROPENIJA POVEZANA Z RITUKSIMABOM PRI BOLNIKI Z DIFUZNIM VELIKOCELIČNIM LIMFOMOM B

**S. Rožman, M. Sonc, B. Jezeršek Novaković**

*Onkološki inštitut Ljubljana*

Naslov za dopisovanje: [srozman@onko-i.si](mailto:srozman@onko-i.si)

## UVOD

Rituksimab, prvo terapevtsko monoklonsko protitelo uporabljeno v onkologiji, predstavlja temelj zdravljenja večine CD20 pozitivnih hematoloških malignomov in številnih avtoimunih obolenj. Akutni neželeni učinki rituksimaba, kot npr. sindrom sproščanja citokinov, sindrom razpada tumorja ter anafilaktične in druge preobčutljivostne reakcije so dobro poznani in v literaturi podrobno opisani. Po drugi strani kasni neželeni učinki zdravila niso natančno poznani, v obdobju trženja pa redko poročani. Eden izmed takšnih neželenih učinkov rituksimaba je tudi pozna nevtropenija. Pozna nevtropenija je stanje znižanega števila nevtrofilnih granulocitov, ki se pojavi vsaj 4 tedne po zadnji aplikaciji zdravila.

## NAMEN

Namen retrospektivne raziskovalne naloge je bil določiti incidenco pozne nevtropenije v povezavi z rituksimabom pri slovenskih bolnikih z difuznim velikoceličnim limfomom B (DVCLB). Želeli smo oceniti vpliv nekaterih dejavnikov tveganja na nastanek pozne nevtropenije ter preveriti, ali na-



stanek pozne nevtropenije vpliva na celokupno preživetje bolnikov.

#### MATERIALI IN METODE

V analizo smo vključili vse bolnike, ki so se od leta 2004 do leta 2008 na Onkološkem inštitutu Ljubljana prvič zdravili zaradi DVCLB, vsi bolniki pa so morali doseči popolni odgovor na zdravljenje. V laboratorijskih izvidih smo iskali pojav pozne nevtropenije po kriterijih NCI-CTCAE in sicer od 4 tednov do enega leta po zaključenem zdravljenju. Bolniki so morali biti v preiskovalnem obdobju brez znakov napredovanja bolezni.

#### REZULTATI

Vključitvenim kriterijem je ustrezalo 160 bolnikov, v opazovanem obdobju pa smo zabeležili 43 primerov poznih nevtropenij, od tega 12 stopnje 3 ali 4 po kriterijih NCI-CTCAE. Mediani čas do nastanka pozne nevtropenije je bil 90 dni (28-327 dni), 84 % le teh pa se je pojavilo v obdobju od 4 tednov do 6 mesecev po zaključenem zdravljenju. Incidenca vseh poznih nevtropenij je bila 26,9%, incidenca hudih poznih nevtropenij stopnje 3 ali 4 pa 7,5%. Rezultati Fisherjevega eksaktnega testa so pokazali, da nobeden izmed morebitnih dejavnikov tveganja ni napovedoval večjega tveganja za nastanek pozne nevtropenije. Mediani čas opazovanja bolnikov je bil 52,4 mesecev (10,6 – 96,1 mesecev), v tem obdobju pa mediano celokupno preživetje ni bilo doseženo. Povprečno preživetje je bilo 81,1 mesecev, ob koncu opazovanja je bilo živih 78,3% bolnikov. Pojav pozne nevtropenije stopnje 1 do 4 ni vplival na celokupno preživetje bolnikov ( $p = 0,993$ ).

#### ZAKLJUČEK

Zaradi vse pogostejše uporabe rituksimaba, tako pri zdravljenju malignih kot avtoimunih obolenj, je pojav pozne nevtropenije potrebno prepoznati in primerno ukrepati. Pojav pozne nevtropenije je relativno pogost neželeni učinek, raziskave pa kažejo, da glavnina nevtropenij mine spontano in brez hujših zapletov. Natančno opazovanje bolnikov je v večini primerov zadosten ukrep v primeru pojava pozne nevtropenije po zdravljenju z rituksimabom.

#### OBJAVLJENO V:

1. Rozman S, Sonc M, Jezeršek Novaković B. Pozna nevtropenija povezana z rituksimabom pri bolnikih z difuznim velikoceličnim limfomom B. Specialistična naloga, 2011. Lekarniška zbornica Slovenije in Fakulteta za Farmacijo, Univerza v Ljubljani.

2. Rozman S, Sonc M, Novakovic BJ. Late-onset neutropenia following primary treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-containing therapy. *Leuk Lymphoma* 2012; 53: 1945-8.

## VLOGA FARMACEVTA PRI OBRAVNAVI STAROSTNIKOV NA TERAPIJI Z BENZODIAZEPINSKIMI ANKSIOLITIKI IN HIPNOTIKI

T. Brvar

*Zasavske lekarnе Trbovlje, Lekarna Trbovlje*

Naslov za dopisovanje: [tanja.brvar@zasavske-lekarne.si](mailto:tanja.brvar@zasavske-lekarne.si)

#### UVOD

Neppravilna uporaba benzodiazepinov je velik zdravstveni problem, tako po svetu kot v Sloveniji. Starostniki so kritičen del populacije, saj se njim najpogosteje predpisujejo benzodiazepini, hkrati imajo le-ti zaradi spremenjenih farmakokinetičnih lastnosti, večje farmakodinamske občutljivosti, zdravljenja z več zdravili in prisotnosti več bolezenskih stanj bolj izražene neželene učinke. Terapija z benzodiazepini pri starostnikih je poznan dejavnik tveganja za padce in posledične zlome ter za upad kognitivnih funkcij. Resnejše motnje spomina, ki jih lahko povzročata kronično jemanje teh, zdravil lahko pri starostnikih zapuščajo vtis demence. Pri pacientih z demenco pa ta zdravila še poglobijo kognitivni upad ali vodijo celo v delirij pri priporočenih odmerkih. Pri starostnikih jemanje teh zdravil tudi pogosteje kot pri mlajših vodi do vznemirjenosti, razdražljivosti, agresivnosti, sovražnosti, halucinacij. Pojavi se t.i. paradokсна reakcija benzodiazepinov, pri kateri pride do stimulacije CŽS (v primerjavi z njihovim običajnim zaviralnim učinkom na CŽS), in zahteva prekinitev zdravljenja. Benzodiazepini so tako uvrščeni med t.i. *potencialno neprimerna zdravila pri starostnikih*. To so tista zdravila, pri katerih je tveganje za nastanek škodljivih učinkov večje od koristnih učinkov zdravljenja. Lekarniška skupina Evropske unije pripisuje farmacevtu velik pomen pri zmanjševanju t.i. neprimernega predpisovanja teh zdravil.

#### NAMEN

Namen raziskave je bil ovrednotiti pomen farmacevta, farmacevtske skrbi oz. farmacevtskih intervencij pri zagotavljanju varne, učinkovite in racionalne uporabe benzodiazepinskih anksiolitikov in hipnotikov pri starostnikih.

## MATERIALI IN METODE

Za sistematičen pregled na tem področju narejenih raziskav smo uporabili elektronsko podatkovno bazo MEDLINE PubMed. V ta namen smo oblikovali sledeči iskalni profil: (benzodiazepine OR benzodiazepines) AND ((clinical pharmacy) OR (clinical pharmacist) OR (pharmaceutical care) OR ((pharmacy OR pharmacist) AND intervention)) AND (elderly OR old OR older OR aged OR senior\* OR geriatr\*); Limits: Article types: Clinical Trial, MetaAnalysis. Dan poizvedbe: 12.2.2013.

Končni rezultat poizvedbe je bil 99 raziskav. Glede na vnaprej postavljene kriterije vključitve in izključitve smo za nadaljnjo analizo izbrali 12 raziskav.

Vse izbrane raziskave smo sistematično uredili glede na mesto izvajanja intervencij, glede na vrsto intervencije in glede na v raziskavah proučevane zdravstvene izide (klinične, humanistične in ekonomske).

## REZULTATI IN RAZPRAVA

Rezultati sistematičnega pregleda raziskav, ki proučujejo vlogo farmacevta pri obravnavi starostnikov na terapiji z benzodiazepini dokazujejo, da je potencial farmacevtov pri racionalizaciji terapije s temi zdravili velik. Magister farmacije lahko s svojim znanjem prispeva k zmanjšanju neprimernega predpisovanja benzodiazepinov na najrazličnejših področjih uporabe teh zdravil: v zdravstveni dejavnosti na primarni ravni, sekundarni in terciarni ravni ter v drugih ustanovah, kjer se predpisujejo in uporabljajo benzodiazepini (zlasti v domovih starejših občanov).

Za lekarniške farmacevte je nujna izvedba farmacevtske skrbi pri starostnikih na terapiji z benzodiazepini. Za učinkovito reševanje težav povezanih z uporabo benzodiazepinov mora lekarniški farmacevt predvsem povečati obseg svetovanja o tveganjih, ki jih prinaša terapija s temi zdravili (ne le o pojavu odvisnosti in tolerance, temveč tudi o povečanemu tveganju za padce in posledične poškodbe, upad kognitivnih funkcij). Navodila za uporabo teh zdravil teh tveganj ne opisujejo; informiranje je torej nujno s stališča, da lahko pacienti sami sprejmejo premišljeno odločitev o tem, ali uporabiti benzodiazepin, pri tem pretehtajo potencialne koristi zdravljenja v primerjavi s tveganjem, ki jih takšna terapija prinaša. Izjemno znanje, ki ga imajo farmacevti, pa bi bilo nujno v večji meri uporabiti tudi na področju zdravljenja starejših v bolnišnicah in domovih starejših občanov, kot tudi na nivoju predpisovanja teh zdravil v ambulantah zdravstvenih domov. Poleg izobraževanja pacientov so pomembne intervencije še: izobraževanje zdravstvenega osebja, sodelovanje v zdravstvenem

timu, priprava pregledov uporabe zdravil in farmakoterapijskih pregledov, farmakoterapevtskih smernic (npr. zdravljenje delirija pri starostnikih na intenzivnem oddelku), ukinjanje benzodiazepinov s spremljanjem abstinenčnih simptomov, pregled porabe zdravil idr. Vse navedene intervencije lahko zmanjšajo ne le obseg predpisovanja teh zdravil pri starostnikih, temveč pozitivno vplivajo tudi na ostale klinične (zmanjšajo število padcev, pojavnost delirija, število in dolžino hospitalizacij idr.), humanistične (povečajo zadovoljstvo bolnikov z zdravstvenimi storitvami) in ekonomske (znižanje stroškov) izide.

## ZAKLJUČEK

Intervencije, ki prispevajo k učinkoviti, varni in predvsem racionalni uporabi benzodiazepinov pri starostnikih, so torej različne. Zdravstveni izidi so najboljši, kadar se te dopolnjujejo in so usmerjene multidisciplinarno (vključujoč farmacevta, zdravnika in ostalo zdravstveno osebje). Prispevek je povzetek specialistične naloge z naslovom »Vloga farmacevta pri obravnavi starostnikov na terapiji z benzodiazepinskimi anksiolitiki in hipnotiki ter analiza porabe teh zdravil v Sloveniji«, kjer so podrobneje navedene tudi praktične usmeritve za delo farmacevta po posameznih področjih (lekarna, ambulanta na primarni ravni, bolnišnica, dom starejših občanov). V nalogi je podan tudi osnutek modela programa farmacevtske skrbi pri ukinjanju uporabe benzodiazepinov pri starostnikih.

# ANALIZA PORABE BENZODIAZEPINSKIH ANKSIOLITIKOV IN HIPNOTIKOV V SLOVENIJI

**T. Brvar**

*Zasavske lekarnе Trbovlje, Lekarna Trbovlje*

Naslov za dopisovanje: [tanja.brvar@zasavske-lekarne.si](mailto:tanja.brvar@zasavske-lekarne.si)

## UVOD

Starostniki predstavljajo posebej občutljivo populacijo z večjo občutljivostjo za neželene učinke benzodiazepinov ter pogosto hujšimi zapleti terapije. Številne smernice in priporočila zato omejujejo porabo benzodiazepinov, zlasti pri starostnikih. Še več, benzodiazepini so razvrščeni tudi med t.i. *potencialno neprimerna zdravila pri starostnikih*. Glede na novejšje kriterije neprimernega predpisovanja pri



starostnikih (npr. Beersovi kriteriji iz l. 2012) se kot neprimern predpis šteje predpis katerega koli benzodiazepina ne glede na njegov razpolovni čas. Vsi benzodiazepini namreč signifikantno povečajo tveganje za padce in posledične zlome ter kognitiven upad pri starostnikih. V luči metabolizma benzodiazepinov nekatere smernice dajejo prednost konjugirajočim učinkovinam v primerjavi z oksidirajočimi. Proces oksidacije je namreč pri starejših počasnejši, tako da so razpolovni časi pogosto podvojeni ali potrjeni, kar prispeva k večji kumulaciji aktivnih metabolitov pri ponavljajočem dolgotrajnem jemanju. Nasprotno razpolovni časi benzodiazepinov, ki so podvrženi glukuronidaciji, ostajajo nespremenjeni. Prednost pred oksidirajočimi učinkovinami naj bi imeli tudi 7-nitro-benzodiazepini. Tudi njihov očistek se s starostjo bistveno ne spremeni.

#### NAMEN

Namen naše raziskave je bil pregled značilnosti porabnikov in porabe benzodiazepinov ter trendov porabe v preteklih letih.

#### MATERIALI IN METODE

Iz Inštituta za varovanje zdravja smo za leti 2010 in 2011 pridobili podatke o količini izdanih zdravil v skupini anksiolitiki (N05B) ter hipnotiki in sedativi (N05C), izražene v številu izdanih receptov in številu izdanih omotov, podano po starostnih skupinah in spolu. Podatke smo uporabili v nadaljnjih analizah za izračun porabe zdravil v definiranih dnevni odmerkih (ang. Defined Daily Dose, kratica DDD) na 1.000 prebivalcev na dan. Slednji predstavljajo sodoben in mednarodno primerljiv kriterij za določanje porabe posameznih zdravil.

Za opredelitev značilnosti porabnikov benzodiazepinov smo izračunali porabo anksiolitikov ter hipnotikov in sedativov po starostnih skupinah in spolu.

Za opredelitev značilnosti porabe benzodiazepinov smo porabo benzodiazepinov izračunali za vsako posamezno učinkovino, kot tudi za posamezne skupine anksiolitikov (N05B), hipnotikov in sedativov (N05C) ter benzodiazepinskih hipnotikov in sedativov (N05CD), kot tudi za posamezne skupine benzodiazepinov glede na njihov razpolovni čas (ultrakratko-delujoči: midazolam; kratko-delujoči: alprazolam, bromazepam, lorazepam, nitrazepam, oksazepam; dolgo-delujoči: diazepam, flurazepam, klobazam, medazepam) ter pot presnove (oksidacija: alprazolam, bromazepam, diazepam, flurazepam, klobazam, medazepam, midazolam, nitroredukcija: nitrazepam ali konjugacija: lorazepam, oksazepam).

Za določitev trendov porabe anksiolitikov in hipnotikov v l. 2006 – 2011 smo uporabili lastne podatke za leti 2010 in

2011 ter podatke objavljene v zbornikih Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letih 2006 do 2009.

#### REZULTATI IN RAZPRAVA

Čeprav številne smernice omejujejo predpisovanje benzodiazepinov starostnikom, poraba le-teh, merjena v DDD, s starostjo narašča. V letu 2010 je v Sloveniji tako 456.275 starostnikov (starih nad 60 let), ki predstavljajo 22,3 % populacije, prejelo kar 55,8 % vseh izdanih anksiolitikov in 66,8 % hipnotikov. Porabnike benzodiazepinov pa ni moč ločiti le glede na starost, temveč tudi glede na spol. Ženske jih prejemajo več kot moški.

Analiza porabe benzodiazepinov glede na njihov razpolovni čas in metabolizem kaže na večjo porabo benzodiazepinov s kratkim razpolovnim časom v primerjavi s tistimi z dolgim razpolovnim časom pri celotni populaciji kot tudi pri starostnikih. Še več, pri starostnikih se poraba dolgo-delujočih benzodiazepinov na račun benzodiazepinov s kratkim razpolovnim časom zmanjša. Glede na takrat veljavne kriterije neprimernega predpisovanja pri starostnikih (npr. Beersova merila iz l. 2003, STOPP merila iz l. 2008) bi bil lahko to željen trend, saj so ta merila favorizirala predpisovanje nižjih odmerkov kratkodelujočih benzodiazepinov pred dolgodelujočimi. Kljub priporočilom o uporabi benzodiazepinov, ki se presnavljajo s konjugacijo ali nitroredukcijo napram oksidaciji, slednji prevladujejo pri celotni populaciji kot tudi pri starostnikih. Pri starostnikih zgolj nekoliko upade poraba oksidirajočih učinkovin na račun porasta porabe konjugirajočih učinkovin, kar bi bil lahko glede na farmakokinetične spremembe v starosti željen trend.

V proučevanem obdobju 2006 – 2011 je poraba anksiolitikov (N05B) upadla za 12,4 %. Nasprotno je poraba hipnotikov in sedativov (N05C) v letih 2006 – 2010 naraščala (v letu 2010 je bila za 5,3% večja kot v letu 2006). Povečano porabo teh zdravil lahko pripišemo predvsem povečanemu predpisovanju zolpidema in registraciji novega hipnotika melatonin v l. 2007, medtem ko poraba benzodiazepinskih hipnotikov počasi, a vztrajno pada. V letu 2011 opazimo še strmejši upad porabe benzodiazepinskih hipnotikov (v primerjavi s l. 2006 je poraba padla kar za 34,3 %). Povod je bila sprememba režima izdajanja za midazolam, ki jo je sprejela Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke (omejena količina izdaje).

#### ZAKLJUČEK

Vsekakor je potrebno povečati vlogo magistra farmacije pri omejevanju porabe benzodiazepinov. Pri tem se je potrebo zavedati, da tudi nebenzodiazepinski hipnotik, kot je zol-

pidem, katerega poraba na račun zniževanja porabe benzodiazepinov narašča, zaradi enakih tveganj podobno uvrščamo med t.i. *potencialno neprimerna zdravila pri starostnikih*.

## STROŠKOVNI VIDIK PRIPRAVE BIOLOŠKE TERAPIJE: PRIMERJAVA SESTRSKE IN FARMACEVTSKE PRIPRAVE

**T. Laptoš, P. Volk Markovič, A. Čufar**

*Univerzitetni klinični center Ljubljana, Lekarna*

Naslov za dopisovanje: [tomi.laptos@kclj.si](mailto:tomi.laptos@kclj.si)

### UVOD

Povečano število predpisanih parenteralnih pripravkov z biološkimi učinkovinami v specialistični ambulantni obravnavi Kliničnega oddelka za revmatologijo je terjalo spremembo načina dela bolnišničnih farmacevtov. Glede na priporočila, ki so sledila Breckenridgeovemu poročilu, je pripravo parenteralnih pripravkov v letu 2011 prevzela Lekarna.

### NAMEN

Ovrednotenje prihrankov farmacevtske priprave končnih farmacevtskih oblik z monoklonskimi protitelesi.

### MATERIALI IN METODE

Analiza je vključevala podatke o izdelanih pripravkih, vključno s predpisanim odmerkom in dejansko porabo zdravila. Vir podatkov je bila baza podatkov lekarne v sistemu poročanja porabe dragih bolnišničnih zdravil za ZZZS. Zaradi individualnega odmerjanja, glede na bolnikovo težo, je bil kot referenčna učinkovina izbran tocilizumab. V primerjavo je bilo vključenih 274 pripravkov s povprečnim odmerkom  $540 \pm 133$  mg v obdobju od maja do septembra 2011 za sestrsko pripravo in 517 pripravkov s povprečnim odmerkom  $537 \pm 125$  mg v obdobju od maja do septembra 2013 za farmacevtsko pripravo. Stroški dodatnih materialov so bili iz izračuna zaradi nizkega deleža ( $< 0,5$  % celotnih stroškov) izvzeti. Delo vključenega farmacevtskega kadra je bilo oddelku obračunano po storitvenem sistemu.

### REZULTATI IN RAZPRAVA

Z uporabo volumetrične metode dela in možnostjo izrabe celotnega volumna vial, vključujoč polnjenje preko deklariranega volumna s strani proizvajalca, je farmacevtska pri-

prava v primerjavi s sestrsko, ki je sledila grafičnim navodilom proizvajalca, proizvedla malo ali nič kala zdravila. V povprečju je bil prihranek 95 € na 1000 mg predpisanega tocilizumaba ali 51 € na povprečno aplikacijo zdravila.

### ZAKLJUČKI

Uvedba farmacevtske priprave pripravkov z monoklonskimi protitelesi je znižala celokupne stroške za zdravila in zagotovila večjo varnost bolnikov zaradi dvojne farmacevtske kontrole. Poleg tega farmacevtski kader ni izpostavljen motečim dejavnikom, medtem ko ima sestra med pripravo lahko številne motnje. Reorganizacija dela je pomenila tudi optimizacijo procesa obravnave bolnika in lažje obvladovanje zalog zdravil zaradi uporabe vial z večjimi volumni. Dejavniki, ki so vplivali na prihranke, so bili: poraba celotnega volumna vial vključno s polnjenjem preko deklariranega volumna, uporaba ostankov zdravil in uporaba vial z večjimi volumni. Celoten prihranek je od uvedbe farmacevtske priprave do konca leta 2013 za tocilizumab znašal 113.000 €, od tega 46.000 € v letu 2012 in 59.000 € v letu 2013.

## VREDNOTENJE STORITVE TERAPEVTSKEGA SPREMLJANJA KONCENTRACIJE TEOFILINA

**N. Rugelj<sup>1</sup>, K. Cvan Trobec<sup>2</sup>, M. Pislar<sup>1</sup>, P. Meško Brguljan<sup>2</sup>, M. Kosnik<sup>2</sup>, A. Mrhar<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija*

<sup>2</sup> *Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik, Slovenija*

Naslov za dopisovanje: [ales.mrhar@ffa.uni-lj.si](mailto:ales.mrhar@ffa.uni-lj.si)

### UVOD

Teofilin je metilksantin s spazmolitičnimi in protivnetnimi učinki, ki se uporablja v terapiji kronične obstruktivne pljučne bolezni. Terapevtsko spremljanje plazemskih koncentracij teofilina je potrebno zaradi ozkega terapevtskega območja in visoke farmakokinetične variabilnosti. Namen študije je ovrednotiti storitev terapevtskega spremljanja koncentracij teofilina na Kliniki Golnik, ki trenutno ne vključuje farmakokinetične interpretacije izmerjenih koncentracij teofilina.

### METODE

Retrospektivno smo ovrednotili z randomizacijo izbranih 127 meritev teofilina, ki so bile izvedene v letu 2010 na Kli-



niki Golnik. Iz bolnikove dokumentacije smo zbrali demografske podatke, informacije o odmerjanju teofilina in času odvzema vzorca. Na osnovi zbranih podatkov smo razvili farmakokinetični model teofilina in ga uporabili za vrednotenje izvedenih prilagoditev odmerkov teofilina. Za primerjavo dejanskih in optimalnih dnevni odmerkov smo uporabili parni t-test.

#### GLAVNI IZIDI

Primernost indikacij za merjenje koncentracije teofilina, čas odvzema vzorca ter prilagoditev odmerka po prejemu izvida o izmerjeni koncentraciji teofilina.

#### REZULTATI

Izmed 127 primerov jih je 107 (84.3%) imelo klinično utemeljeno indikacijo za merjenje teofilina. Skoraj polovica meritev (44.9%) je bila izvedena preden je bilo doseženo stacionarno stanje koncentracij teofilina. 65% izmerjenih koncentracij je bilo subterapevtskih in povprečna izmerjena koncentracija je bila pod spodnjo mejo terapevtskega okna (53.1  $\mu\text{mol/L}$ ). Kljub subterapevtskim koncentracijam zdravniki v večini primerov niso zvišali odmerka teofilina. S farmakokinetičnim modelom smo izračunali povprečni optimalni dnevni odmerek, ki je bil signifikantno višji kot povprečni dejanski dnevni odmerek, ki so ga bolniki prejeli (876 mg vs. 572 mg,  $p < 0.001$ ).

#### ZAKLJUČKI:

Proces terapevtskega spremljanja koncentracij teofilina v naši kliniki bi bilo potrebno optimizirati. Predlagamo vključitev farmakokinetične interpretacije izmerjenih koncentracij v klinično prakso.

## OCENA LEDVIČNE FUNKCIJE PRI BOLNIKI S PLJUČNIM RAKOM

**K. Trobec, L. Knez, P. Meško-Brguljan, T. Čufer, M. Lainščak**

*Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik*

Naslov za dopisovanje: [katja.trobec@klinika-golnik.si](mailto:katja.trobec@klinika-golnik.si)

#### UVOD

Ledvična funkcija je eden izmed glavnih parametrov, ki jih je potrebno spremljati pri zdravljenju s kemoterapijo. Ker je merjenje ledvične funkcije z očiščkom eksogenega označevalca ali z urinskim očiščkom kreatinina časovno in stro-

škovno zahtevno, smo ocenili katera izmed enačb: Cockcroft-Gault (CG), Wright, Modification of Diet in Renal Disease equation (MDRD), MDRD prilagojena na telesno površino and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) najboljše opisuje endogeni očišček kreatinina (ang. endogenous creatinine clearance, ECC) in bi ga zato lahko nadomestila v klinični praksi.

#### METODE

Retrospektivno smo vključili 218 bolnikov, ki so imeli izmerjen 24-urni očišček kreatinina (ECC) pred zdravljenjem s kemoterapijo. Izračunali smo oceno ledvične funkcije z enačbami in jo primerjali z ECC.

#### REZULTATI

Večjih razlik med uspešnostjo enačb v ocenjevanju ECC nismo zaznali. Odstopanja med ocenjeno ledvično funkcijo in ECC so bila velika, z mediano standardne deviacije večjo kot 20% in odstopanjem ocenjene ledvične funkcije od ECC tudi za več kot 100%. Najbolje se je obnesla Wrightova enačba, najslabše pa MDRD in CKD-EPI enačbi, ki ne vključujeta nobenega parametra telesne konstitucije (npr. teža in višina). V območju  $\text{ECC} < 50 \text{ mL}/(\text{min} \times 1,73 \text{ m}^2)$  je CG enačba najpogosteje zaznala kontraindikacijo za uporabo cisplatina. Razlike med ECC in izračunano oceno ledvične funkcije so korelirale s telesno maso, telesno površino in indeksom telesne mase bolnika pri tistih enačbah, ki teh parametrov niso vključevale v sam izračun.

#### ZAKLJUČKI

Pri ocenjevanju ledvične funkcije pri bolnikih s pljučnim rakom so bile bolj zanesljive enačbe, ki v svoj izračun vključujejo parametre telesne konstitucije. Oceno ledvične funkcije moramo tolmačiti glede na telesno konstitucijo bolnika in posebno pozornost nameniti bolnikom, ki zelo odstopajo od povprečja.

#### OBJAVLJENO V:

Trobec K, Knez L, Meško-Brguljan P, Čufer T, Lainščak M. Estimation of renal function in lung cancer patients. *Lung cancer* 2012; 76 (3): 397-402.



# ETIOLOGIJA OKUŽB IN SPREMLJANJE SKLADNOSTI UPORABE PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL S SMERNICAMI V SPLOŠNI BOLNIŠNICI CELJE

L. Klakočar<sup>1</sup>, J. Bračun<sup>2</sup>, Aleš Mrhar<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani

<sup>2</sup> Splošna bolnišnica Celje

Naslov za dopisovanje: Lidija.Klakocar@gmail.com

## UVOD

Bolniki z onkološkimi in hematološkimi boleznimi zaradi zdravljenja osnovne bolezni pogosto zbolevajo za okužbami. Okužbe so pridobljene v domačem ali bolnišničnem okolju in so povzročene z mikroorganizmi pridobljenimi iz okolja ali človekove normalne flore na koži in sluznicah. Bolnišnično okolje mikroorganizmom omogoča razvoj odpornosti, zato bolnišnične okužbe pogosto zahtevajo zapletenejše zdravljenje. Za pravilno zdravljenje in preprečevanje širjenja okužb moramo natančno poznati floro na oddelkih, zato je zelo pomembna identifikacija mikroorganizmov iz odvzetih kužnin in poznavanje njihove odpornosti. Ob poznavanju etiologije okužb s pomočjo smernic izberemo protimikrobno zdravilo za empirično zdravljenje. Napačno empirično zdravljenje vpliva na razvoj odpornih sevov, lahko pa tudi spremeni klinični izid.

## NAMEN

Namen raziskave je bil ugotoviti etiologijo okužb na oddelku za Hematologijo in Onkologijo v SB Celje in oceniti kvaliteto empiričnega zdravljenja s protimikrobnimi zdravili.

## METODE

V retrospektivno študijo smo vključili bolnike, ki so bili leta 2011 hospitalizirani na Oddelku za hematologijo in onkologijo v Splošni bolnišnici Celje ter so jim bile odvzete kužnine. Pri posameznih skupinah odvzetih kužnin smo pregledali izolate in jih primerjali s podatki iz literature. Za vrednotenje protimikrobne terapije smo iz te skupine bolnikov izločili vse, ki so vsaj 14 dni pred hospitalizacijo prejeli protimikrobna zdravila, bolnike s profilaktično terapijo in tiste, ki so bili zdravljeni ciljano. Skladnost protimikrobne terapije smo primerjali s smernicami zdravljenja okužb: Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah.

## REZULTATI

Odvzete kužnine smo analizirali pri 268 bolnikih. Analiza je zajemala 125 moških in 143 žensk s povprečno starostjo 69,2 leti. Pri hemokulturah je največ izolatov pripadlo *E. coli* (12,1 %), prav tako kot pri Sanfordu (39,4 %). Iz urina izolirani *E. coli* sta sledila *Enterococcus faecalis* in *Klebsiella pneumoniae*. Najpogostejši izolat pri sputumu je bila *Candida albicans* (28,1 %), vendar zaradi neprimernosti odvzetih vzorcev in kontaminacije le-teh ni bila povzročitelj okužb v tolikšni meri. Sledila sta *Pseudomonas aeruginosa* in *Haemophilus influenzae*. Dobljeni izolati so skladni s literaturo. Enterobakterije, ki izločajo beta laktamaze razširjenega spektra smo v največji meri izolirali iz urina, njihov odstotek (3,5 %) pa je v primerjavi s Slovenijo in Evropo zelo nizek. Nihče ni imel okužbe povzročene s proti metilicilinu rezistentnim *Staphylococcus aureus*, z nadzornimi kužninami pa smo identificirali enega nosilca.

Protimikrobna terapija je bila skladna pri 61,4 % primerov in neskladna pri 28,9 %. Statistično smo dokazali, da je terapija, ki je predpisana skladno s smernicami bolj učinkovita kot neskladna terapija. Vpliva pravočasno uvedene terapije na učinkovitost nam statistično ni uspelo dokazati, smo pa dokazali daljši čas zdravljenja okužb sečil pri neprimerno predpisani terapiji. Odmerki empirične terapije so bili pri 84 % bolnikov predpisani primerno glede na ledvično funkcijo bolnika. Pomembnost prilagajanja odmerkov glede na ledvično funkcijo smo potrdili skozi izražene neželene učinke zdravil, ki so bila predpisana v neprilagojenem odmerku. Končni izid zdravljenja se je v 71 % primerov končal v prid bolniku, torej je bolnik ozdravel, 26 % pa je bilo smrtnih. Pri izbranih bolnikih smo preverili možnost pojava potencialnih interakcij med zdravili za zdravljenje kroničnih bolezni in protimikrobnimi zdravili. Ugotovili smo, ne le da se potencialne interakcije pojavljajo zelo pogosto, temveč se pri nekaterih bolnikih tudi izražajo in s tem ogrozijo njihovo zdravje.

## ZAKLJUČEK

Dobljene vrste izolatov so bile v skladu s pričakovanji, protimikrobna terapija pa je bila predpisana v skladu s smernicami v nižjem odstotku kot smo pričakovali. Pomanjkljivo je bila vodena dokumentacija o neželenih učinkih zdravil in o izraženih interakcijah med zdravili.



# OCENA KLINIČNIH INTERVENCIJ FARMACVETOV V OKVIRU PRIPRAVE KEMOTERAPIJE

L. Knez<sup>1</sup>, R. Laaksonen<sup>2,3</sup>, C. Duggan<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

<sup>2</sup> Barts and The London NHS Trust Hospitals, London

<sup>3</sup> School of Pharmacy, London

Naslov za dopisovanje: lea.knez@klinika-golnik.si

## UVOD

Protitumorska zdravila so povezana z velikim tveganjem za neželene dogodke zdravljenja z zdravili, zato moramo na vseh korakih zdravljenja s temi zdravili stremeti k zmanjšanju tveganja za napake in neželene dogodke zdravljenja. Vloga farmacevta pri pripravi protitumorskih zdravil je priznana in sprejeta, kljub temu je doprinos farmacevtovih kliničnih intervencij znotraj tega procesa slabo raziskan in to je namen opisane raziskave.

## METODE

Raziskovalci smo spremljali delo farmacevtov v Enoti za pripravo kemoterapije v Barts and The London NHS Trust, terciarnem centru za zdravljenje onkoloških bolnikov. Beležili smo farmacevtove intervencije pri ponovnem pregledu predpisa kemoterapije in ob izdaji kemoterapije. Strokovni panel je ocenil klinični pomen zabeleženih intervencij.

## REZULTATI

Farmacevti so pri pregledu predpisov oziroma izdaji 130 zdravil ukrepali 21-krat (16 %). Najbolj pogosto so ukrepali zaradi samega predpisa zdravila (npr. ob kontraindikaciji za zdravljenje; 38 %), nepravilnosti administrativnih podatkov (22 %) in neskladja v izračunu odmerka (npr. potrebna prilagoditev glede na jetrno funkcijo) ali režimu jemanja (npr. premajhen zamik med posameznimi odmerki; 19 %). Skoraj polovica intervencij je bila ocenjena kot klinično zelo pomembna.

## ZAKLJUČEK

Klinične intervencije farmacevtov so pogosto potrebne tudi v okviru priprave kemoterapije. Zabeležene intervencije so preprečile napake, ki bi lahko imele za bolnika zelo pomembne posledice. Naši rezultati potrjujejo nujnost sodelovanja kliničnega farmacevta v okviru priprave kemoterapije za zmanjšanje tveganja za napake v zdravljenju s kemoterapijo.

## OBJAVLJENO V:

Knez L, Laaksonen R, Duggan C. Evaluation of clinical interventions made by pharmacists in chemotherapy preparation. *Radiology and oncology* 2010; 44: 1-8.

# VREDNOTENJE UPORABE BRONHODILATORJEV PRI BOLNIŠNIČNEM ZDRAVLJENJU BOLNIKOV Z AKUTNIM POSLABŠANJEM KRONIČNE OBSTRUKTIVNE PLJUČNE BOLEZNI

J. Erjavec<sup>1</sup>, L. Knez<sup>1</sup>, S. Škrgat-Kristan<sup>1</sup>, A. Mrhar<sup>2</sup>, M. Košnik<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

<sup>2</sup> Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani

Naslov za dopisovanje: lea.knez@klinika-golnik.si

## UVOD

Inhalacijski bronhodilatatorji so temelj farmakoterapije akutnega poslabšanja kronične obstruktivne pljučne bolezni (apKOPB). Vloga dolgodelujočih bronhodilatatorjev v apKOPB je slabo raziskana.

## NAMEN

V bolnišnici Golnik smo izvedli prospektivno randomizirano pilotno študijo, v kateri smo primerjali učinkovitost (število bolnišničnih dni zaradi apKOPB in ocena dispneje po modificirani Borgovi lestvici) in varnost (pojav neūelenih učinkov bronhodilatatorjev) zdravljenja s kratkoddelujočimi bronhodilatatorji (skupina K) s sočasnim zdravljenjem s kratko- in dolgodelujočimi bronhodilatatorji (skupina KD) pri bolnikih z apKOPB.

## METODE

Petintrideset zaporedno sprejetih bolnikov z apKOPB smo randomizirali v skupino K (17 bolnikov) in v skupino KD (18 bolnikov). Zaradi neupoštevanja protokola smo naknadno izključili 4 bolnike iz skupine K in 1 iz skupine KD.

## REZULTATI

Večina vključenih bolnikov je bila moških (80 %) in starejših (mediana 71 let). Bolniki v skupini K so imeli manj teūavno

bolezen (večina stopnje III po GOLD) od bolnikov v skupini KD (večina stopnje IV po GOLD; Hi-kvadrat,  $p < 0,001$ ). Bolniki v skupini KD so imeli krajši čas hospitalizacije (skupina K: 8 dni, skupina KD: 7,5 dni), večje izboljšanje bolnikove ocene dispneje (skupina K: 4 točke, skupina KD: 4,5 točk) in več neūelenih učinkov bronhodilatatorjev (pri 69 % bolnikov v skupini K in 76 % v skupini KD), vendar so razlike majhne in statistično neznačilne (za vse  $p > 0,05$ ).

#### ZAKLJUČKI

Rezultati naše raziskave ne upravičujejo dodatka dolgodelujočih bronhodilatatorjev h kratkodelujočim pri zdravljenju apKOPB. Zaradi majhnega števila vključenih bolnikov so naši rezultati slabo zanesljivi. V okviru študije smo postavili ustrezno metodologijo za nadaljnje raziskave.

OBJAVLJENO v obliki povzetka znanstvenega prispevka na konferenci:

Erjavec J, Knez L, Škrbat-Kristan S, Mrhar A, Košnik M. Evaluation of the use of bronchodilators in patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. V: KERN, Izidor (ur.). *Book of abstracts*. Golnik: University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases, 2008: 103-104.

## POPOLNOST INFORMACIJ O ZDRAVLJENJU Z ZDRAVILI PRED SPREJEMOM V BOLNIŠNICO IN POTREBA PO IMPLEMENTACIJI PRINCIPOV USKLAJEVANJA ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILI

**R. Režonja<sup>1</sup>, L. Knez<sup>1</sup>, S. Šuškovič<sup>1</sup>, M. Košnik<sup>1</sup>, A. Mrhar<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

<sup>2</sup> Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani

Naslov za dopisovanje: lea.knez@klinika-golnik.si

#### UVOD

Popolnost informacij o zdravljenju z zdravili pred sprejemom v bolnišnico je pomembna pri nadaljnji obravnavi bolnika. Opisana raziskava preučuje smiselnost implementacije principov usklajevanja v proces zdravljenja z zdravili.

#### METODE

V raziskavo so bili naključno vključeni bolniki sprejeti v Bolnišnico Golnik KOPA. Informacije o zdravljenju z zdravili je poleg tistih pridobljenih ob sprejemu, z uporabo različnih virov informacij samostojno pridobil tudi farmacevt. Ocenili smo popolnost informacij, zapisanih v anamnezi in pridobljenih s strani farmacevta, ter ugotovljene razlike kategorizirali.

#### REZULTATI

Raziskava je zajela 108 bolnikov z mediano starosti 73 let. Farmacevt je ugotovil uporabo 651 zdravil, za 94,9% katerih je dobil vse potrebne informacije o imenu, odmerku, režimu odmerjanja in načinu administracije. Pri istih bolnikih je bila v anamnezi zapisana uporaba 464 zdravil, 42,0% zapis katerih je bil popoln. Pri primerjavi informacije zapisane v anamnezi in pridobljene s strani farmacevta je bila vsaj ena razlika ugotovljena pri 72,4% zdravil, ista razlika je bila pogosto prisotna tudi na terapevtski listi (76,2%) in v odpustnici (69,9%). Izpust zdravila (20,9%) in predpis zdravila, ki ga bolnik doma ni prejemal (6,5%), sta bila najpogostejša razloga za ugotovljene razlike.

#### ZAKLJUČEK

Veliko število razlik v zabeleženih in pridobljenih informacijah o zdravilih, ki jih je bolnik jemal pred sprejemom v bolnišnico, kaže na potrebo po implementaciji principov usklajevanja zdravljenja z zdravili v sedanjo klinično prakso. Vključitev farmacevta v ta proces, kot je opisano v tem prispevku, je izboljšalo popolnost in pravilnost informacij o zdravilih.

OBJAVLJENO V:

Režonja R, Knez L, Šuškovič S, Košnik M, Mrhar A. Comprehensive medication history : the need for the implementation of medication reconciliation processes = Popolnost informacij o zdravljenju z zdravili pred sprejemom v bolnišnico in potreba po implementaciji principov usklajevanja zdravljenja z zdravili. *Zdravstveno varstvo* 2010; 49 (4): 202-210.



# ZANIMIVOSTI IZ STROKE

AVTOR / AUTHOR:

asist. Alenka Premuš Marušič, mag.farm., spec.  
Predsednica Sekcije kliničnih farmacevtov  
Slovenije pri SFD

## SIMPOZIJ »DELO FARMACEVTA SVETOVALCA V AMBULANTI/ POSVETOVALNICI«

22. in 23. novembra 2013 je v Moravskih Toplicah potekal simpozij »Delo farmacevta svetovalca v ambulanti/posvetovalnici«. Za simpozij smo se odločili zaradi velikega zanimanja za delo farmacevta svetovalca v ambulanti. Udeležili so se ga farmacevti, pretežno specialisti in specializanti iz bolnišničnih in zunanjih lekarn ter Fakultete za farmacijo. Program prvega dne srečanja je bil namenjen predvsem strokovni diskusiji glede dela kliničnega farmacevta v ambulanti, drugi dan pa delavnicam in praktičnim napotkom pri pisanju Farmakoterapijskih pregledov (izvidov).

Za boljše obvladovanje neželenih učinkov, medsebojnega delovanja zdravil in zlasti polifarmakoterapije je Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, na podlagi nizozemskih izkušenj, pripravil razvojno nalogo *Skupine kakovostnega predpisovanja zdravil in Farmacevt – svetovalec* v območni enoti Murska Sobota. Organizacija v razvojni nalogi je takšna, da omogoča aktivno sodelovanje dveh komplementarnih strok, medicine in farmacije, na področju kakovosti zdravljenja z zdravili. Tako *Skupine kakovostnega predpisovanja*, kot *Farmacevt – svetovalec*, so organizirani krajevno, torej čim bližje bolnikom in zdravnikom. Zdravniki se skupaj s farmacevtom – svetovalcem sestajajo na dva meseca v obliki sestankov oz. delavnic, na katerih poteka razprava z izmenjavo znanj in izkušenj ter predstavitve primerov urejanja farmakoterapije.

Pozdravnemu nagovoru, v katerem je svoje videnje predstavil generalni direktor ZZZS Samo Fakin, je sledilo pre-



*Predsednica Sekcije kliničnih farmacevtov in predsednik SFD*

davanje Alenke Premuš Marušič, koordinatorke farmacevtov razvojne naloge v Pomurju, o evalvaciji 11-mesečnega dela v ambulantah in predstavnikov ZZZS, ki so podrobneje predstavili razvojno nalogo *Skupine kakovostnega predpisovanja in Farmacevt svetovalec*. Sledila so predavanja na temo pravnih vidikov dela v ambulantah, predstavljeno je bilo mnenje RSK in pomen ustrezne evalvacije pri takih projektih. Zelo pozitivno je bilo sprejeto predavanje družinske zdravnice, ki je vodja ene izmed petih *Skupin kakovostnega predpisovanja zdravil* in je zelo pozitivno predstavila svoj pogled na delo kliničnih farmacevtov svetovalcev v ambulantah/posvetovalnicah. Drugi dan simpozija je bil namenjen delavnicam in reševanju praktičnih primerov iz ambulant. Delavnice so vodili farmacevti svetovalci, ki delajo v ambulantah.

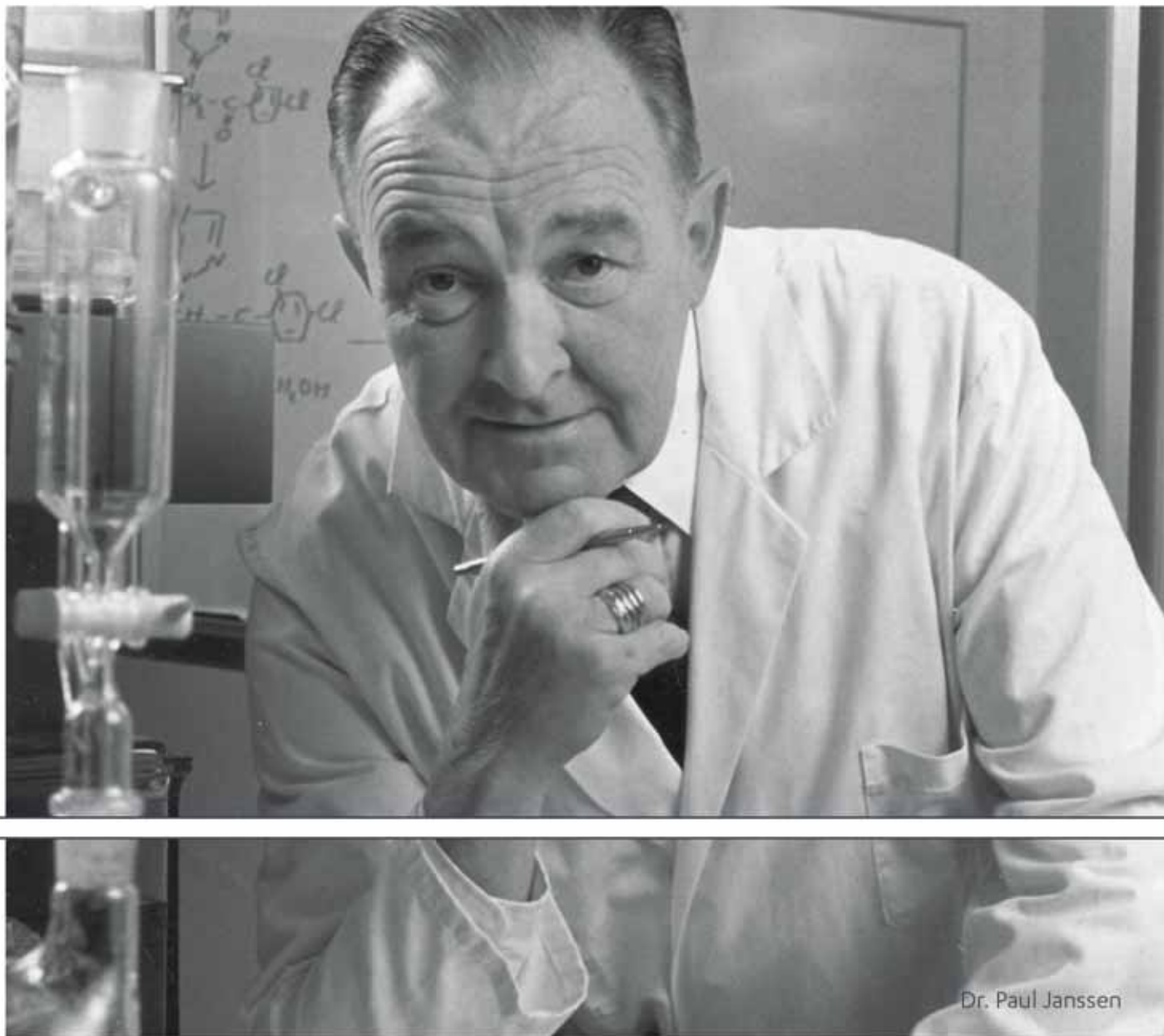
Udeleženci so srečanje zelo dobro ocenili., predvsem predstavitev praktičnega dela v obliki delavnic. Glede na zanimanje in pozitiven odziv bomo simpozij s podobno vsebino najverjetneje še ponovili. Samo s sodelovanjem in predajanjem znanja namreč lahko bolniku nudimo najbolj optimalno zdravljenje z zdravili.





*Delo je potekalo v skupinah*





Dr. Paul Janssen

## **Ponosni smo** na preteklost. Ustvarjamo boljšo **prihodnost.**

Nadaljujemo z znanstvenim delom dr. Paul Janssen-a, ustanovitelja farmacevtskega podjetja Janssen in enega najbolj inovativnih znanstvenikov na področju farmacije.



## EXELON TRANSDERMALNI OBLIŽ

### Zdravljenje z optimalnim odmerkom<sup>1</sup>

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila Exelon transdermalni obliž

**Isto zdravilo:** Exelon 4,6 mg/24 h, 9,5 mg/24 h in 13,3 mg/24 h transdermalni obliži  
**Kakovostna in količinska sestava:** Exelon 4,6 mg/24 h transdermalni obliž vsebuje 9 mg rivastigmina in sprosti 4,6 mg rivastigmina v 24 urah. Exelon 9,5 mg/24 h transdermalni obliž vsebuje 16 mg rivastigmina in sprosti 9,5 mg rivastigmina v 24 urah. Exelon 13,3 mg/24 h transdermalni obliž vsebuje 27 mg rivastigmina in sprosti 13,3 mg rivastigmina v 24 urah. **Terapevtske indikacije:** Simptomatsko zdravljenje blage do zmerno hude Alzheimerjeve demence. **Odmerjanje in način uporabe:** Pri prvi ali ponovni uvedbi zdravljenja je treba začeti z odmerkom 4,6 mg/24 h. Če ga bolnik dobro prenaša, je treba po najmanj 4 tednih odmerke povečati na 9,5 mg/24 h, kar je priporočeni dnevni učinkoviti odmek. Če bolnik ta odmek dobro prenaša, lahko po najmanj 6 mesecih zdravljenja z odmerkom 9,5 mg/24 h zdravnik razmisli o znižanju odmerka na 13,3 mg/24 h, in sicer pri bolnikih, pri katerih kaže, da je med zdravljenjem s priporočeni dnevnimi učinkoviti odmerki 9,5 mg/24 h prišlo do pomembnega kognitivnega poslabšanja in/ali funkcionalnega upada (po zdravilni presoji). Če pride do gastrointestinalnih neželenih učinkov, je treba zdravljenje začeti s pekiroci, čeMer začne ne minejo. Kadar se zdravljenje prekinje za več kot 3 dni, ga je treba ponovno začeti z odmerkom 4,6 mg/24 h. Bolnik, ki jemlje rivastigmin peroralno v odmerku 3 ali 6 mg/dan, lahko preide na zdravljenje s transdermalnim obliž 4,6 mg/24 h. Bolnik, ki dobi prenaša rivastigmin peroralno v odmerku 9 mg/dan ali 12 mg/dan in odmerka ne spreminja, lahko preide na zdravljenje s transdermalnim obliž 9,5 mg/24 h. Če prvi transdermalni obliž je priporočljivo namestiti na dan, ki sledi dnevu zadnjega peroralnega odmerka. Transdermalni obliž je treba po 24 urah zamenjati z novim. Naenkrat se sme nositi samo en transdermalni obliž. Transdermalnega obliža se ne sme rezati na manjše dele. **Kontraindikacije:** Ugotovljena preobčutljivost na rivastigmin, druge derivate karbamata ali katero koli pomožno snov. Uporaba zdravila je kontraindicirana tudi pri bolnikih, ki imajo v anamnezi reakcije na mestu apliciranja, ki bi bile lahko znak alergijskega kontaktnega dermatitisa pri uporabi transdermalnih obližev z rivastigminom. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Zaradi nepravilne uporabe in napak pri odmerjanju zdravila Exelon je prišlo do resnih neželenih učinkov; v nekaterih primerih je bila potrebna hospitalizacija, reko pa je prišlo do smrtnega izida. V večini primerov nepravilne uporabe zdravila in napak pri odmerjanju je šlo za to, da bolniki niso odstranili starega obliža, ko so namestili novega, in da so hkrati uporabljali več kot en obliž. Na začetku zdravljenja in/ali pri povečanju odmerka so opažali prebavne motnje, kot so navzea, bruhanje in driska. Pri dolgotrajnem bruhanju ali driski lahko pride do dehidracije. Če zdravljenje prekinemo za več kot 3 dni, ga moramo spet začeti z odmerkom 4,6 mg/24 h. Rivastigmin lahko poslabša ali sproži ekstrapiramidne simptome. Med zdravljenjem s transdermalnim obližem Exelon je treba spremljati bolnikovo telesno maso. Previdnost je potrebna pri bolnikih s sindromom bolelega sinusnega vozla ali prevodnimi motnjami (sinusni blok, atrioventrikularni blok), z aktivnimi razjedami ali z nagibnostjo k razvoju razjed na želodcu ali dvanajstniku, z anamnezo astme ali obstruktivne pljučne bolezni in pri bolnikih, ki so nagibni k zapori sečnih vodov in epileptičnim napadom. Pri uporabi transdermalnega obliža z rivastigminom lahko na koži pride do reakcij na mestu apliciranja. Uporaba lahko povzroči alergijski kontaktni dermatitis. Če se simptomi (npr. vse bolj izraženi eritem, oteklina, rdečina, papularni ali vezikulozni izpuščaji) v 48 urah po odstranitvi obliža bistveno ne izboljšajo, je treba zdravljenje prekiniti. V redkih poročilih je obdobja po prenehanju zdravljenja na tbg so opoavali bolnike, pri katerih je pri aplikaciji rivastigmina prišlo do diseminirane kožne preobčutljivostne reakcije ne glede na način vnosa zdravila (peroralno ali transdermalno). V takem primeru je treba zdravljenje prekiniti. Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih s klinično pomembno ekvans jetar in/ali ledvic ter pri bolnikih s telesno maso pod 50 kg. Uporaba rivastigmina ni dovoljena med nosečnostjo in dojenjem. Zdravilo Exelon ni smiselno uporabljati pri pediatrski populaciji za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi mišičnih relaksantov tipa sukcinilholina med anestezijo. Rivastigmina ne smemo uporabljati skupaj z drugimi kolinomimetički. Rivastigmin lahko moti delovanje antiholinergičnih zdravil. Rivastigmin lahko zavre presnovo drugih učinkovin, v katero je vključena butirilholinesteraza. **Neželeni učinki:** Pogosti: navzea, bruhanje, driska, dispepsija, bolečine v trebuhu, anoreksija, zmanjšan apetit, tesnoba, depresija, delirij, agitacija, glavobol, sinkopa, omotičnost, okužba sečil, izpuščaji, urmska inkontinenca, kožne reakcije na mestu aplikacije (npr. rdečina, srbenje, oteklina, dermatitis, draženje), astenična stanja (npr. utrujenost, astenija), zmanjšana telesna masa, znižana telesna temperatura, bolečine v trebuhu. Občasni: dehidracija, bradikardija, razjeda želodca, agresivnost, psihomotorična hipermotivnost, Recki, padec, zelo redki: ekstrapiramidni simptomi. Neznana pogostost: halucinacije, nemi, poslabšanje Parkinsonove bolezni, krampe, atropinski/antikolinergični blok, mišična fibrilacija, tahikardija, bolezen sinusnega vozla, hipertenzija, paroksizmalna, neprijetni, različni vrsti funkcij test, srbenje, eritem, urtikarija, mehurčki, alergijski dermatitis, diseminirana kožna preobčutljivostna reakcija. Naslednje neželene učinke so opažali samo pri uporabi kapsul in peroralne matrice Exelon, ne pa v kliničnih študijah s transdermalnim obliž Exelon: smotlenost, splošno slabo počutje, tumor, zmedenost, povečano potenje (pogosto); razjede dvanajstnika, angino pektoris (redko); kravitev in prebavila (zelo redki); in nekaj primerov hudega bruhanja, ki je bilo povezano z rupturo požiralnika (pogostost neznana). **Način in režim predpisovanja in izdaje zdravila:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Imetnik dovoljenja za promet:** Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Hants, West Sussex, RH12 5AB, Velika Britanija. **Opozorilo:** Pred predpisovanjem natančne preberite Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Datum priprave besedila:** maj 2013. **Podrobnejše informacije so na voljo pri:** Novartis Pharma Services Inc., Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana, Slovenija.

#### Literatura:

1. Cummings J, Frowlich L, Black SE, et al. Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, 48-Week Study for Efficacy and Safety of a Higher Dose Rivastigmine Patch (15 vs. 30 on2) in Alzheimer's Disease. *Demont Geriatr Cogn Disord* 2012;33:341-353.
2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Exelon, zadnja revizija besedila maj 2013.

Podrobnejše informacije so na voljo pri:



Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji, Verovškova 57, Ljubljana



**EXELON<sup>®</sup> 13,3 mg/24h**  
transdermalni obliž  
rivastigmin

Upočasniti napredovanje bolezni<sup>2</sup>

EX-400613E

SAMO ZA STROKOVNO UPORABO

Slovenska znanstvena fundacija  
je podelila priznanje



podeljuje priznanje

**PROMETEJ ZNANOSTI  
ZA  
ODLIČNOST V KOMUNICIRANJU**

**AVTORJEM STROKOVNE PUBLIKACIJE**  
„SODOBNA FITOTERAPIJA-  
Z DOKAZI PODPRTA UPORABA ZDRAVILNIH RASTLIN“  
(2013)



V Ljubljani, dne 16.01.2014

  
dr. Edvard Kobal  
DIREKTOR

Zaporedna številka listine  
PZOK - 09/2013