

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

POLONA PEČNIK

**UPORABA ANTIPSIHOTIKOV V PSIHIATRIČNI BOLNIŠNICI
IDRIJA V OBDOBJU OD 1999 – 2009**

USE OF ANTIPSYHOTICS IN PSYHIATRIC HOSPITAL IDRIJA DURING
THE PERIOD 1999 – 2009

DIPLOMSKA NALOGA
VISOKOŠOLSKI STROKOVNI PROGRAM
LABORATORIJSKE BIOMEDICINE

Ljubljana, 2011

Diplomsko nalogo sem opravljala pod
mentorstvom prof. dr. Marije Sollner Dolenc, mag. farm.
in somentorstvom Cvetke Bačar Bole, mag. farm., spec. klin. farm..

Podatki so bili pridobljeni iz Letnih poročil Bolnišnične lekarne Psihiatrične bolnišnice
Idrija.

Zahvaljujem se mentorici prof. dr. Mariji Sollner Dolenc za strokovno vodstvo, nasvete in
pomoč ter somentorici Cvetki Bačar Bole, spec. klin. farm. za posredovanje podatkov in
pomoč.

Hvala tudi staršem za moralno in finančno podporo pri študiju ter vsem, ki so mi
kakorkoli pomagali pri diplomski nalogi.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko delo samostojno izdelala pod mentorstvom
prof. dr. Marije Sollner Dolenc in somentorstvom Cvetke Bačar Bole, spec. klin. farm..

Ljubljana, maj 2011

Polona Pečnik

Predsednik komisije: prof. dr. Joško Osredkar, mag. farm.

Član diplomske komisije: asist. Andreja Devetak, mag. farm.

KAZALO VSEBINE

1	UVOD.....	1
1.1	<i>PSIHOZE.....</i>	<i>1</i>
1.1.1	NEVROTRANSMITERSKI SISTEMI V SHIZOFRENIJI IN FARMAKOLOŠKE OSNOVE SHIZOFRENIJE 2	
1.2	<i>ANTIPSIHOTIKI.....</i>	<i>3</i>
1.2.1	DELITEV AP.....	5
1.2.2	UČINKI AP	8
1.2.3	SPREMLJANJE ZDRAVLJENJA.....	16
2	NAMEN DELA	19
3	MATERIALI IN METODE	20
3.1	<i>ZBIRANJE PODATKOV</i>	<i>20</i>
3.2	<i>METODOLOGIJA PRETVORBE PODATKOV ZA NADALJNO ANALIZO</i>	<i>20</i>
4	REZULTATI.....	23
4.1	<i>ZDRAVLJENJE Z AP V PBI V OBDOBJU 1999 – 2009</i>	<i>23</i>
4.1.1	UPORABA KLASIČNIH IN ATIPIČNIH AP V PBI OBDOBJU 1999 – 2009	27
4.1.2	UPORABA DEPO AP V PBI V OBDOBJU OD 1999 – 2009	34
4.2	<i>UPORABA AP V EUR V PBI V OBDOBJU 1999 – 2009.....</i>	<i>40</i>
4.3	<i>ČASOVNI PREGLED UPORABE AP IN LITIJA V PBI V OBDOBJU 1999 – 2009.....</i>	<i>41</i>
4.3.1	ČASOVNI PREGLED UPORABE KLASIČNIH AP V PBI V OBDOBJU 1999 – 2009	41
4.3.2	ČASOVNI PREGLED UPORABE ATIPIČNIH AP V PBI V OBDOBJU 1999 – 2009.....	46
4.3.3	ČASOVNI PREGLED UPORABE LITIJA V PBI V OBDOBJU 1999 – 2009	51
4.3.4	ČASOVNI PREGLED UPORABE KLASIČNIH IN ATIPIČNIH AP V PBI V OBDOBJU 1999 – 2009 ..	52
4.3.5	ČASOVNI PREGLED UPORABE TREH NAJPOGOSTEJE UPORABLJENIH AP V PBI V OBDOBJU 1999 – 2009	53
5	RAZPRAVA	54
6	SKLEP	57
7	LITERATURA	58
8	PRILOGE.....	60

SEZNAM GRAFOV

Graf 3.1: Uporaba klasičnih in atipičnih AP v EDD/100 BOD (PBI, 1999).....	28
Graf 3.2: Uporaba klasičnih in atipičnih v EDD/100 BOD (PBI, 2000).....	28
Graf 3.3: Uporaba klasičnih in atipičnih AP v EDD/100 BOD (PBI, 2001).....	29
Graf 3.4: Uporaba klasičnih in atipičnih AP v EDD/100 BOD (PBI, 2002).....	29
Graf 3.5: Uporaba klasičnih in atipičnih AP v EDD/100 BOD (PBI, 2003).....	30
Graf 3.6: Uporaba klasičnih in atipičnih AP v EDD/100 BOD (PBI, 2004).....	30
Graf 3.7: Uporaba klasičnih in atipičnih AP v EDD/100 BOD (PBI, 2005).....	31
Graf 3.8: Uporaba klasičnih in atipičnih AP v EDD/100 BOD (PBI, 2006).....	31
Graf 3.9: Uporaba klasičnih in atipičnih AP v EDD/100 BOD (PBI, 2007).....	32
Graf 3.10: Uporaba klasičnih in atipičnih AP v EDD/100 BOD (PBI, 2008).....	32
Graf 3.11: Uporaba klasičnih in atipičnih AP v EDD/100 BOD (PBI, 2009).....	33
Graf 4.1: Uporaba depo AP v EDD/100 BOD (PBI, 1999)	35
Graf 4.2: Uporaba depo AP v EDD/100 BOD (PBI, 2000)	35
Graf 4.3: Uporaba depo AP v EDD/100 BOD (PBI, 2001)	35
Graf 4.4: Uporaba depo AP v EDD/100 BOD (PBI, 2002)	36
Graf 4.5: Uporaba depo AP v EDD/100 BOD (PBI, 2003)	36
Graf 4.6: Uporaba depo AP v EDD/100 BOD (PBI, 2004)	36
Graf 4.7: Uporaba depo AP v EDD/100 BOD (PBI, 2005)	37
Graf 4.8: Uporaba depo AP v EDD/100 BOD (PBI, 2006)	37
Graf 4.9: Uporaba depo AP v EDD/100 BOD (PBI, 2007)	38
Graf 4.10: Uporaba depo AP v EDD/100 BOD (PBI, 2008)	38
Graf 4.11: Uporaba depo AP v EDD/100 BOD (PBI, 2009)	39
Graf 6.1: Klasični AP - kemična delitev (PBI, 1999).....	42
Graf 6.2: Klasični AP - kemična delitev (PBI, 2000).....	42
Graf 6.3: Klasični AP - kemična delitev (PBI, 2001).....	42
Graf 6.4: Klasični AP - kemična delitev (PBI, 2002).....	43
Graf 6.5: Klasični AP - kemična delitev (PBI, 2003).....	43
Graf 6.6: Klasični AP - kemična delitev (PBI, 2004).....	43
Graf 6.7: Klasični AP - kemična delitev (PBI, 2005).....	44
Graf 6.8: Klasični AP - kemična delitev (PBI, 2006).....	44
Graf 6.9: Klasični AP - kemična delitev (PBI, 2007).....	44

Graf 6.10: Klasični AP- kemična delitev (PBI, 2008).....	45
Graf 6.11: Klasični AP- kemična delitev (PBI, 2009).....	45
Graf 7.1: Atipični AP - kemična delitev (PBI, 1999).....	47
Graf 7.2: Atipični AP - kemična delitev (PBI, 2000).....	47
Graf 7.3: Atipični AP - kemična delitev (PBI, 2001).....	47
Graf 7.4: Atipični AP- kemična delitev (PBI, 2002).....	48
Graf 7.5: Atipični AP- kemična delitev (PBI, 2003).....	48
Graf 7.6: Atipični AP- kemična delitev (PBI, 2004).....	48
Graf 7.7: Atipični AP - kemična delitev (PBI, 2005).....	49
Graf 7.8: Atipični AP - kemična delitev (PBI, 2006).....	49
Graf 7.9: Atipični AP- kemična delitev (PBI, 2007).....	49
Graf 7.10: Atipični AP- kemična delitev (PBI, 2008).....	50
Graf 7.11: Atipični AP- kemična delitev (PBI, 2009).....	50
Graf 8.1: Časovni prikaz uporabe litija (PBI, 1999 – 2009)	51
Graf 10: Primerjava uporabe klasičnih in atipičnih AP (PBI, 1999-2009)	52
Graf 11: Primerjava treh najpogosteje uporabljenih AP v EDD/100 BOD (PBI, 1999 – 2009).....	53

SEZNAM TABEL

Tabela 1.1: Časovni pregled uporabe AP v PBI (1999 – 2009)	4
Tabela 1.2: Kemična delitev AP	6
Tabela 1.3: Akutni nevrološki neželeni učinki antipsihotikov (7)	10
Tabela 1.4: Neželeni učinki: Primerjava AP (7).....	13
Tabela 1.5: Priporočila za spremljanje bolnikov, ki prejemajo atipične AP (7)	16
Tabela 1.6: ITM.....	17
Tabela 1.7: Obseg pasu.....	18
Tabela 1.8: Prikaz BOD za PBI od 1999 – 2009.....	21
Tabela 2: Uporaba klasičnih, atipičnih in depo AP ter litija v PDD in EDD/100 BOD (PBI, 1999 – 2009).....	23
Tabela 2.1: Uporaba klasičnih AP v PDD in EDD/100 BOD (PBI, 1999 – 2009)	23
Tabela 2.2: Uporaba atipičnih AP v PDD in EDD/100 BOD (PBI, 1999 – 2009)	24
Tabela 2.3: Uporaba depo AP v PDD in EDD/100 BOD (PBI, 1999 – 2009).....	25
Tabela 2.4: Uporaba litija v PDD in EDD/100 BOD (PBI, 1999 – 2009)	26
Tabela 3: Uporaba klasičnih in atipičnih AP v EDD/100 BOD (PBI, 1999 – 2009)	27
Tabela 4: Uporaba depo AP v EDD/100 BOD (PBI, 1999 – 2009).....	34
Tabela 5: Prikaz stroškov za vsa zdravila, AP in % stroškov za AP glede na vsa zdravila (PBI, 1999 – 2009)	40
Tabela 6: Klasični AP (PBI, 1999-2009)	41
Tabela 7: Atipični AP (PBI, 1999 – 2009).....	46
Tabela 8: Litij (PBI, 1999 – 2001)	51

POVZETEK

Kljub velikemu napredku poznavanja nevrokemičnih osnov obnašanja in čustvovanja ostaja v razumevanju mehanizmov živčnega prenosa pri psihozah še vedno precej nejasnosti. Mnogi odgovori bodo znani šele z uporabo bolj sofisticiranih biokemičnih, fizioloških in vedenjskih meritvenih tehnik. Velika večina informacij, ki jih posedujemo, je tako rezultat nevrokemičnih raziskav delovanja zdravil na živalih ter izsledkov psihiatričnih obolenj na raznih živalskih modelih. Alternativen pristop je vzorčenje dostopnih bioloških tekočin (kri, urin, likvor) psihotičnih bolnikov oziroma merjenje možganskih aminov ter njihovih metabolitov v človeških možganih post mortem.

Psihotične motnje ne prizadenejo le posameznika, temveč tudi njegovo družino in skupnost, zato bi moralo biti v interesu nas vseh (ne le psihiatrije), da takega posameznika čim prej prepoznamo, mu zagotovimo takojšnjo obravnavo, se kot skupnost vključimo v zdravljenje ter mu tako omogočimo uspešno okrevanje in vključitev v družbo. Različne terapevtske in rehabilitacijske metode so pomembna podpora in dopolnitev farmakološkemu zdravljenju. Dejstvo je namreč, da si sodobna psihiatrija zdravljenja psihoz brez uporabe antipsihotikov ne more več predstavljati.

Z namenom, da bi ugotovili uporabo antipsihotikov v Psihiatrični bolnišnici Idrija v 11-ih letih, smo naredili raziskavo za obdobje od 1999 do 2009.

Ugotovili smo, da so se v Psihiatrični bolnišnici Idrija v obdobju od 1999 – 2009 atipični antipsihotiki uporabljali v večji meri kot klasični antipsihotiki, kar je v skladu s smernicami za uporabo antipsihotikov. Z raziskavo smo dokazali, da ima litij še vedno svoje mesto pri zdravljenju psihoz v Psihiatrični bolnišnici Idrija. Ugotovili smo, da stroški antipsihotikov predstavljajo 45 – 60 % stroškov vseh zdravil, uporabljenih v Psihiatrični bolnišnici Idrija.

SUMMARY

Despite significant progress, knowledge of neurochemical bases of behavior and sentiment remains in understanding the mechanisms of neurotransmission in psychosis are still considerable uncertainties. Many answers will be clear only with the use of more sophisticated biochemical, physiological and behavioral measurement techniques. The vast majority of the information provided is the result of neurochemical studies of the drugs on animals and the results of psychiatric disorders in various animal model. Alternative approach is a sampling of available biological fluids (blood, urine, cerebrospinal fluid) of psychotic patients and the measurement of brain amines and their metabolites in human brain post mortem.

Psychotic disorders affecting not only individual, but also his family and the community, so it should be of interest to us all (not just psychiatry) to such individuals as soon as we recognize a psychotic disorder it is necessary to provide immediate treatment, as a community to treatment and to allow the successful recovery and integration into society. Various therapeutic and rehabilitative methods are important to support and supplement the pharmacological treatment. The fact is, that treatment of psychosis without antipsychotic drugs in modern psychiatry can no longer be imagined.

In order to determine the use of antipsychotics in the Psychiatric hospital of Idrija in 11-years, we've done the research for the period from 1999 to 2009.

We found that in Psychiatric hospital of Idrija during the period 1999 – 2009 atypical antipsychotics used to a greater extent than classic antipsychotics, which is in accordance with the guidelines for the use of antipsychotics. The research demonstrated that lithium is still a place in the treatment of psychosis in Psychiatric hospital of Idrija. We found that the cost of antipsychotics represent a 45 – 60% cost of all medicines used in the Psychiatric hospital of Idrija.

SEZNAM OKRAJŠAV

AP – antipsihotik

ATC – anatomsko – terapevtska – kemična klasifikacija zdravil

BOD – bolnišnično oskrbni dan

CPZ – klorpromazin

CŽS – centralni živčni sistem

DA – dopamin

DDD_o – dnevni odmerek (povprečni dnevni odmerek za glavno indikacijo)

EDD – ekvivalentni dnevni odmerek, podan v mg CPZ

EKG – elektrokardiogram

EPS – ekstrapiramidni stranski učinki

GABA – δ -aminomaslena kislina

GI – gastrointestinalni trakt

INN – mednarodno nelastniško ime

IM - intramuskularno

ITM – indeks telesne mase

NMDA receptorji – N-metil-D-aspartatni receptorji

PBI – Psihiatrična bolnišnica Idrija

PDD – dnevni odmerek (povprečni dnevni odmerek v PBI, izračunan)

SC – število škatel

1 UVOD

Sodobna psihofarmakoterapija je v mnogih pogledih povsem nova znanost. Omogočila je, da se je življenje za veliko ljudi z duševnimi motnjami popolnoma spremenilo. Za mnoge je postala del vsakdanjosti, del življenja, marsikdo brez nje ne bi mogel delovati in živeti na način, ki bi ustrezal njegovim osebnim merilom, ki jih postavlja njegova družina ali širša okolica. Včasih se komu zdi, da psihofarmakoterapija v preveliki meri vpliva na življenje ljudi, vendar pomaga doseči tisto raven življenja, ki bi sicer ostala samo želja.

1.1 PSIHOZE

Psihoteične motnje (psihoze) so bolezenska stanja, ki po *Mednarodni klasifikaciji bolezni* sodijo med duševne in vedenjske motnje. Psihoze zajemajo več kliničnih slik, ki predstavljajo širšo bolezensko entiteto in za katere bo mogoče prihodnost pokazala, da ne sodijo skupaj. Simptomi so različni pri posameznem bolniku, skupno pa jim je dejstvo, da vsi okvarjajo človekovo delovno sposobnost, zapletajo njegove odnose z ljudmi in zmanjšujejo bolnikovo skrb za samega sebe.

Klinično so ta bolezenska stanja prepoznavna prek formalnih motenj mišljenja (pospešen ali raztrgan govorni tok, miselna zavrtost, poseben, težko razumljiv govor, govorne bizarnosti), vsebinskih motenj mišljenja (blodnje), motenj v zaznavanju (halucinacije), motenj v čustvovanju, motenj v hotenju, volji in motoriki ter motenj v spoznavnih sposobnostih (motnje spomina, koncentracije, pozornosti) (1).

Diagnoze shizofrenije, shizoafektivne motnje, s psihoaktivnimi snovmi povzročene psihoze, blodnjave motnje, akutne prehodne psihoteične motnje ter organske psihoteične motnje zahtevajo prisotnost psihoteičnih simptomov (halucinacije, blodnje, dezorganiziran govor in vedenje ter spremenjeno doživljanje realnosti). Psihoteični simptomi so lahko tudi prisotni, niso pa nujni del, pri maniji, depresiji, demencah, ipd. Shizofrenija je najbolj znana psihoteična motnja s številnimi simptomi (2).

1.1.1 NEVROTRANSMITERSKI SISTEMI V SHIZOFRENIJI IN FARMAKOLOŠKE OSNOVE SHIZOFRENIJE

Obstajata dve glavni etiološki hipotezi shizofrenije. Nevrorazvojna hipoteza navaja, da shizofrenija izhaja iz motenj v zgodnjem razvoju možganov, nevrodegenerativna pa predpostavlja, da nevrodegenerativni procesi z napredovano izgubo živčnih funkcij vodijo v pojav simptomov shizofrenije. Nobena izmed hipotez ni dokončno potrjena, zato številni raziskovalci menijo, da gre za kombinirano hipotezo, po kateri je shizofrenija nevrodegenerativni proces, ki se nacepi na nevrorazvojne abnormnosti.

Obstajajo številni dokazi o disfunkcijah različnih nevrotransmiterskih sistemov, ki sodelujejo v patogenezi shizofrenije.

Nevrotransmiterski sistemi, ki so vpleteni v procese psihotičnih motenj, so dopaminski, serotonergični, noradrenergični, glutamatni, holinergični in gabanergični.

Dopaminski sistem v možganih je sestavljen iz štirih poti: mezolimbicne, mezokortikalne, nigrostriatne in tuberoinfundibularne. Povečana aktivnost mezolimbicne dopaminske poti (*hiperdopaminergično stanje*), ki je verjetno pomembna v čustvovanju, nastanku slušnih halucinacij, blodenj, formalnih motenj mišljenja, je povezana s pozitivnimi psihotičnimi simptomi. Zmanjšana aktivnost mezokortikalne dopaminske poti (*hipodopaminergično stanje*) je verjetno vzrok nastanka negativnih in spoznavnih (kognitivnih) psihotičnih simptomov. Nigrostriatna dopaminska pot, ki vsebuje 75 % možganskega dopamina, je del ekstrapiramidne poti in je odgovorna za gibe. Pomanjkanje dopamina v tem območju vodi v motnje gibanja (Parkinsonova bolezen, z zdravili povzročeni parkinsonizem), presežek dopamina pa lahko povzroči hiperkinetične motnje gibanja (diskinezije, tiki). Kadar je tuberoinfundibularna pot normalno aktivna, zavira sproščanje prolaktina iz hipofize.

Serotoninski sistem je vključen v številne funkcije (spomin, zaznavanje, pozornost, razpoloženje, agresija, spolni nagon, apetit, spanje, endokrine funkcije, občutljivost za bolečino, raven energije), ki so pomembne pri nastanku pozitivnih, negativnih in tudi spoznavnih psihotičnih simptomov. Spremembe v serotoninskem sistemu vplivajo na druge nevrotransmiterske sisteme, zato lahko poseganje z zdravili v ta sistem zmanjša ali povzroči izbruh psihotičnih simptomov.

Noradrenergični sistem naj bi bil hipotetično povezan s ponovitvijo psihotične motnje (okvara presinaptične α_2 inhibicije noradrenergične aktivnosti v CŽS) in spoznavnimi motnjami (motena postsinaptična aktivacija v prefrontalni skorji).

Glutamatni sistem je odgovoren za stimulacijo dopaminske aktivnosti (inhibitorna kontrola) in nevroarhitekturo. Vidno vlogo imajo receptorji NMDA. S povečanjem njihove aktivnosti se izboljšajo psihotični simptomi, z zaviranjem receptorskih kompleksov NMDA pa lahko nastanejo vedenjske in spoznavne motenje.

Holinergični sistem je vključen v spoznavne procese. Propadanje holinergičnih nevronov ali zaviranje holinergičnih receptorjev vodi v motnje spominskih procesov, predvsem delovnega spomina in učenja.

δ-aminomaslena kislina (GABA) je inhibitorni nevrottransmitter **gabanergičnega sistema**, ki prek negativne povratne zanke modulira sproščanje serotonina, dopamina in noradrenalina v nigrostriatni in verjetno tudi v mezolimbicni poti. Predpostavljajo, da je pri psihotičnih bolnikih zmanjšana aktivnost GABA (1).

1.2 ANTIPSIHOTIKI

Antipsihotike (AP) uvrščamo med zdravila, s katerimi bolj ali manj zaviralno vplivamo na psihotično simptomatiko. Žal pa z njimi, takimi, kot jih poznamo danes, še ne znamo popolnoma pozdraviti shizofrenije in preostalih psihoz. Z njimi pomembno vplivamo na potek bolezni, saj upočasnijo prehod v težko kroničnost in prezgodnjo invalidnost. AP lahko zelo ublažijo, skrajšajo ali odpravijo psihotično simptomatiko v akutni fazi. V nadaljnjem zdravljenju pa prav tako lahko ublažijo ali odpravijo kronično produktivno simptomatiko, medtem ko pri ponavljajočih se psihotičnih motnjah vplivajo na pogostost ponovitev bolezni, na njihovo intenzivnost in čas trajanja poslabšanj. Bolniku omogočajo sodelovanje v psihoterapevtskih, socioterapevtskih in rehabilitacijskih programih ter tako posledično izboljšajo kakovost njegovega življenja (1).

Te učinkovine so, še preden so opazili njihovo učinkovitost pri do tedaj težko obvladljivih psihotičnih stanjih z nemirom, psihomotorično vzburjenostjo, halucinacijami, blodnjami in agresivnim vedenjem, v medicini sprva uporabljali kot antihistaminike in kot sestavine v mešanicah za pomiritev. Čeprav bi se morali ravnati po navodilih za uporabo AP (indikacije, kontraindikacije, odmerjanje) in njihove uporabe ne bi smeli širiti na področja, kjer ni trdnih dokazov, da so učinkoviti, se v klinični praksi še vedno srečujemo z njihovo neustrezno uporabo. Psihotične motnje bi morale biti prva in glavna domena uporabe AP (3).

Tabela 1.1: Časovni pregled uporabe AP v PBI (1999 – 2009)

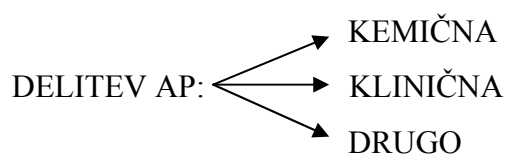
leto	uporabljeni AP	umik AP iz tržišča
1999	- cuklopentiksol - cuklopentiksol depo - flupentiksol - flupentiksol depo - flufenazin - flufenazin depo - haloperidol - haloperidol depo - klozapin - levomepromazin - litij - pimoziid - promazin - risperidon - tioridazin	–
2000	- kvetiapin	- pimoziid
2001	–	–
2002	–	–
2003	–	–
2004	- amisulprid - ziprazidon	
2005	- aripiprazol	- tioridazin - flufenazin depo
2006	–	–
2007	- risperidon depo	–
2008	- paliperidon	–
2009	–	–

– = ni na novo uporabljenega AP v PBI oziroma noben AP ni umaknjen iz tržišča

V Tabeli 1.1 je prikazana časovnica uporabe AP v PBI v obdobju od leta 1999 do leta 2009, kjer je razvidno, da smo bili v 11 – letnem obdobju priča uvajanju novih AP in umiku nekaterih klasičnih AP iz tržišča.

1.2.1 DELITEV AP

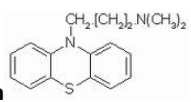
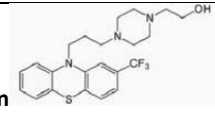
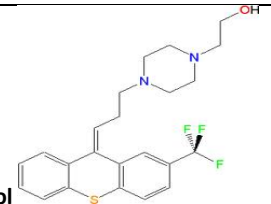
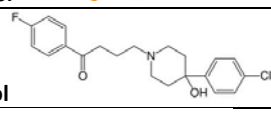
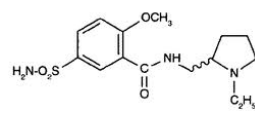
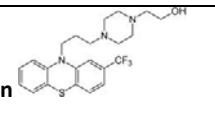
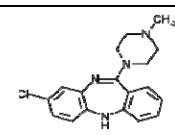
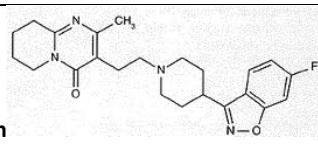
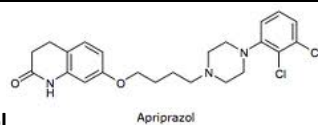
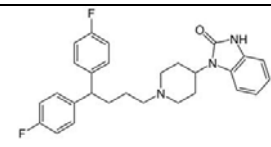
Iskanje skupnih, primerljivih lastnosti AP je privedlo do tega, da jih razvrščamo na več načinov. Žal nobena delitev ne izpolnjuje vseh zahtev, na podlagi katerih v klinični praksi izbiramo za posameznika primeren AP. Psihiatri, ki morajo pri izbiri ustreznega AP upoštevati več dejavnikov, se opirajo predvsem na klinično delitev. Lastnosti bolnika in njegove psihotične motnje pa odločajo med drugim tudi o načinu uporabe AP. Pomembno je tudi, ali ima določen AP dovoljenje za promet v Sloveniji (1).



1.2.1.1 Kemična delitev AP

V Tabeli 1.2 so zbrani AP po nelastniškem in lastniškem imenu glede na svojo kemično strukturo. Predstavljene pa so tudi strukture posameznih AP, ki so značilni za določeno skupino (1, 4, 5).

Tabela 1.2: Kemična delitev AP

		INN + zaščiteno ime	osnovna struktura tipičnega predstavnika posamezne skupine
FENOTIAZINI	z alifatsko stransko verigo	promazin / Prazine	 promazin
		levomepromazin / Nozinan	
	piperazinski	flufenazin / Moditen	 flufenazin
		tioridazin / Melleril	
TIOKSANTENI		cuklopentiksol / Clopixol, Clopixol depot	 flupentiksol
		flupentiksol / Fluanxol, Fluanxol depot	
BUTIROFENONI		haloperidol / Haldol, Haldol depo	 haloperidol
BENZAMIDI		sulpirid / Eglonyl, Sulpirid	 sulpirid
		amisulprid / Solian	
DERIVATI INDOLA		ziprazidon / Zeldox	 ziprazidon
DIAZEPINI, OKSAZEPINI in TIAZEPINI	klozapin / Leponex		 klozapin
	kvetiapin / Kvelux, Kventiax, Seroquel, Seroquel SR		
	olanzapin / Zyprexa, Zolrix		
BENZIZOKSAZOLI		risperidon / Risperdal, Rispolux, Risset, Torendo, Risperdal consta	 risperidon
		paliperidon / Invega	
ANORGANSKE SPOJINE		litijev karbonat / Lithii carbonatis, Quilonorm retard	Li_2CO_3
KINOLINSKI DERIVATI		aripiprazol / Abilify	 aripiprazol
DIFENILBUTILPIPERIDINI		pimozid / Orap	 pimozid

1.2.1.2 Klinična delitev AP

Po klinični definiciji delujejo klasični AP primarno na produktivne simptome, manj pa na izboljšanje kognitivnih funkcij, ter povzročajo ekstrapiramidne stranske učinke (EPS). V zvezi s transmitterskimi funkcijami primarno delujejo na dopaminergični transmitterski sistem (zlasti na D₂ receptorje).

a) GLEDE NA UČINKOVITOST:

- **visokopotentni (močni, incizivni):** za doseganje antipsihotičnega učinka so potrebni manjši odmerki, so manj sedativni kot nizkopotentni AP, pogosti EPS, šibkejše delovanje na avtonomni živčni sistem;
- **nizkopotentni (šibki, bazični):** za doseganje antipsihotičnega učinka so potrebni večji odmerki, EPS manj izraženi kot pri visokopotentnih AP, pogosto vplivajo na vegetativno živčevje.

b) GLEDE NA NEŽELENE UČINKE:

- **tipični (klasični) AP** (pogosti EPS): cuklopentiksol, flufenazin, flupentiksol, haloperidol, levomepromazin, promazin, sulpirid;
- **atipični (novejši) AP** (povzročajo manj EPS, imajo manjši vpliv na sproščanje prolaktina): amisulprid, aripiprazol, klozapin, kvetiapin, olanzapin, paliperidon, risperidon, ziprazidon.

1.2.1.3 Druge delitve:

a) GLEDE NA NAČIN UPORABE:

- **peroralni AP:** vsi;
- **parenteralni (IM):** aripiprazol, cuklopentiksol, flufenazin, flupentiksol, haloperidol, olanzapin, risperidon, sulpirid, ziprazidon;
- **parenteralni (IV):** haloperidol (se v psihiatriji ne uporablja).

b) GLEDE NA ODMERJANJE:

- **1x dnevno:** amisulprid, aripiprazol, cuklopentiksol, flufenazin, flupentiksol, klozapin, kvetiapin s podaljšanim sproščanjem, levomepromazin, olanzapin, paliperidon, risperidon;
- **2x dnevno:** amisulprid, klozapin, kvetiapin, risperidon, ziprazidon;
- **2– 3x dnevno:** cuklopentiksol, flufenazin, flupentiksol, haloperidol, klozapin, sulpirid;
- **večkrat dnevno:** levomepromazin, promazin
- **depo:** cuklopentiksol, flufenazin, flupentiksol, haloperidol, risperidon (1).

1.2.2 UČINKI AP

Učinki AP (želeni in neželeni) so posledica farmakokinetičnih in farmakodinamskih lastnosti učinkovine ter farmakogenetičnih lastnosti posameznika. Farmakogenetike posameznika v klinične namene še ne določamo in je zato neznana, medtem ko farmakokinetične in farmakodinamske lastnosti učinkovine poznamo.

S pomočjo farmakodinamskih lastnosti učinkovine (vpliv učinkovine na organizem/ interakcija učinkovine z receptorjem) lahko sklepamo na farmakološke učinke posameznega AP:

- **blokada dopaminskih receptorjev (D):** antipsihotično delovanje, EPS, povečano izločanje prolaktina;
- **blokada α_1 adrenergičnih receptorjev:** kardiovaskularni neželeni učinki (ortostatska hipotenzija, tahikardija, spolne motnje);
- **blokada muskarinskih receptorjev (M):** zmanjšanje antipsihotičnega učinka, motnje mikcije, zaprtje, suhost ust, motnje vida, evforija;
- **blokada serotonininskih receptorjev (5-HT):** zmanjšanje agresivnosti, učinek na negativno simptomatiko shizofrenske psihoze.

Poznavanje neželenih učinkov AP je vsaj tako pomembno kot poznavanje njihovega antipsihotičnega učinka.

Antipsihotično delovanje AP, ki je posledica zmanjšane dopaminergične aktivnosti v možganih, je ob ekvivalentnem odmerku primerljivo, kar pomeni, da ne moremo izpostaviti nobenega AP, za katerega bi lahko dokazali, da je učinkovitejši od drugih. Seveda pa se lahko posameznik iz različnih razlogov bolje odzove na določen AP (1).

Ker so neželeni učinki AP prav tako pomembni kot njihovo antipsihotično delovanje, jim je posvečena enaka mera pozornosti kot terapevtskim. Ob ekvivalentnem odmerku naj bi bil antipsihotični učinek za vse AP primerljiv, glede neželenih učinkov pa obstajajo med njimi bistvene razlike. AP običajno izberemo prav na podlagi neželenih učinkov.

Pri farmakoterapiji duševnih boleznih je tako potrebno upoštevati sledeče dejavnike (4):

- da se bolniki ne odzovejo enako na isto zdravilo, zaradi česar so pomembni podatki o tem, katere AP je bolnik že prejemal in kako so delovali,
- potrebno je spremljanje učinkov AP,
- da je pomemben individualen pristop pri uvedbi in izvajanju zdravljenja,
- da so lahko neželeni učinki, ki jih okolica sicer ne opazi, za bolnika zelo neprijetni in obremenjujoči.

Najpomembnejši neželeni učinki AP:

- **centralni:** zaspanost, vrtoglavica, tremor, sinkopa, glavobol, nespečnost, nemir, hipokinezija, rigidnost, akatizija, agitiranost, zmedenost, hiperkinezija, konvulzije, motnje govora, izguba apetita, letargija, oslabelost;
- **avtonomni:** slinjenje, znojenje, suha usta;
- **kardiovaskularni:** tahikardija, hipotenzija, hipertenzija;
- **gastrointestinalni:** zaprtje, slabost/bruhanje, prebavne motnje;
- **kožni:** izpuščaji;
- **hematološki:** levkopenija;
- **ostali:** zvišana telesna temperatura, povečana telesna masa.

Kljub širokemu spektru neželenih učinkov, lahko izpostavimo štiri skupine najpogostejših: ekstrapiramidni, antiholinergični, sedativni in kardiovaskularni.

Ekstrapiramidni neželeni učinki

Ti učinki (tudi ekstrapiramidni stranski učinki, od koder tudi okrajšava, ki se zanje uporablja, EPS) se reprezentirajo skozi akatizijo, distonijo, diskinezijo in parkinsonizem. Simptomi lahko nastopajo istočasno ali pa izolirano.

Običajno se pojavijo kasneje v poteku zdravljenja, zanje so bolj občutljive bolnice po 50. letu starosti. Parkinsonizem vključuje štiri simptome, in sicer tremor in/ali rigidnost, bradikinezijo, lahko pa se pojavijo še spremembe v hoji in drži ter patološki refleksi. Parkinsonizem je potrebno ločevati od depresije, negativne psihotične simptomatike in avtizma.

EPS so lahko reverzibilni ali ireverzibilni in prav zaradi slednjega so eden pomembnih vzrokov za odklanjanje antipsihotične terapije. Akutni simptomi se v terapiji pojavijo zgodaj, pozni (tardivni) pa kasneje v poteku zdravljenja oziroma šele takrat, ko terapijo ukinemo. Akutne simptome zmanjšamo z zmanjšanjem odmerka AP ali z njegovo ukinitvijo. Pri tardivnih simptomih pa omenjena ukrepa nista uspešna, dosežemo lahko celo nasproten učinek (6).

Tabela 1.3: Akutni nevrološki neželeni učinki antipsihotikov (7)

odziv	klinična slika	Kdaj nastopi NU?	ukrepanje
akutna distonija (nekontrolirani mišični spazmi)	-mišični krči (jezik, grlo, obraz, čeljust, vrat, hrbet) -je lahko boleča	<1 teden, lahko nastopi v nekaj urah (PO) ali minutah (IV,IM) po uporabi antipsihotikov	-antiholiergični AP (IM ali IV), nadaljujemo PO z antiholiergiki ali benzodiazepini
akatizija (nemir)	-motorični nemir, nezmožnost stati pri miru (prestopanje z noge na nogo, stalna hoja gor in dol, prekrižanje in razkrižanje nog, premikanje nog pri sedenju) -občutek notranjega nemira	<1-2 tedna	-če je možno, ↓ odmerek AP ali ga zamenjamo, -dodamo β-blokatorje (propranolol:30-80 mg/dan), -dodamo benzodiazepine (diazepam ali lorazepam v ↓ odmerkih)
parkinsonizem	-bradikinezija (zmanjšana izraznost obraza, monoton govor, počasni gibi telesa, značilna drža telesa, nezmožnost pričeti gibe) -bradifrenija (upočasnjeno mišljenje) -tremor in/ali rigidnost -slinjenje	1 teden ali več	-dodamo antiholiergike ali amantadin (učinkovit je lahko tudi lorazepam) - ↓ odmerek AP ali zamenjamo AP

Na nastanek EPS pri bolniku vplivajo naslednji dejavniki: genetska preobčutljivost, starost, spol, predhodne možganske poškodbe, jemanje AP v preteklosti, pa tudi pojavljanje EPS v preteklosti. AP sproži nastanek EPS tako, da v bazalnih ganglijih (corpus striatum, substantia nigra, globus pallidus) z blokado dopaminskih receptorjev povzroči izravnateženje v delovanju dopaminergičnega, holinergičnega in GABA-nergičnega sistema. Pomemben je delež blokade D₂ receptorjev (tem večji je ta delež, več je tudi EPS). Atipični AP povzročajo bistveno manj ekstrapiramidnih simptomov ter imajo krajši in kratkotrajnejši učinek na sproščanje prolaktina.

Nevroleptični maligni sindrom

Nevroleptični maligni sindrom je zelo redek, vendar potencialno smrten. Pojavlja se pri 0,07 do 2,4% z AP zdravljenih bolnikov, pogostejši je pri moških ter pri uporabi večjih odmerkov klasičnih visokopotentnih AP. Drugi predisponirajoči dejavniki so nižja starost, predhodne nevrološke okvare, telesna bolezen in dehidracija.

Nevroleptični maligni sindrom ima štiri ključne komponente:

- motnjo zavesti,
- avtonomno disfunkcijo,
- povišano telesno maso,
- hudo mišično rigidnost.

Hiperprolaktinemija

Klasični AP pogosto povečajo dvig plazemsko koncentracijo prolaktina, atipični AP pa redkeje. Ženske so občutljivejše. Izmed atipičnih AP lahko risperidon, amisulprid pomembno povečata raven prolaktina, klopazin, ziprazidon, olanzapin in kvetiapin pa manj, aripiprazol ga lahko celo zmanjša.

Spolne motnje

Podatki, ali klasični AP pogosteje kot atipični povzročajo spolne motnje, niso jasni. Nad erektilnimi funkcijami se pritožuje 2,8 do 43 % z AP zdravljenih bolnikov. Pojavijo se tudi motnje ejakulacije, libida in orgazma. Na spolne motnje pogosto vpliva tudi sama psihotična motnja.

Srčno-žilni učinki

Številna psihotropna zdravila so povezana s spremembami v EKG-ju, z ventrikularnimi aritmijami in nenadno smrtjo. Uporaba nekaterih AP vodi v podaljšanje QT_c – intervala, kar je dejavnik tveganja za ventrikularne aritmije "torsades des pointes" oz. za polimorfno ventrikularno tahikardijo.

Zmerni vpliv na QT_c interval imajo klopazin, haloperidol, kvetiapin, risperidon in ziprazidon, zelo velik pa tioridazin. AP povzročajo tudi druge EKG spremembe.

Bolniki z duševnimi motnjami velikokrat slabo skrbijo za svoje zdravstveno stanje in imajo številne rizične dejavnike za srčno-žilna obolenja, kot so kajenje, debelost, motena toleranca za glukozo in premalo gibanja. Ti predstavljajo dodatno tveganje za kardiovaskularne zaplete.

Sladkorna bolezen, motena toleranca za glukozo, hiperlipidemija in povečanje telesne mase - presnovni oz. metabolni sindrom.

Že dolgo je znana povezava fenotiazinskih AP z moteno toleranco na glukozo in sladkorno boleznijo. Povezanost nekaterih atipičnih AP, predvsem klopazina in olanzapina, z moteno toleranco glukoze pa je presenetila celo psihiatre. Mehanizem teh neželenih učinkov še ni povsem pojasnjen. Klopazin in olanzapin sta najmočnejše povezana s hiperglikemijo, inzulinsko rezistenco, moteno toleranco na glukozo, diabetično ketoacidozo, hiperlipidemijo in s povečanjem telesne mase. Tveganje je pomembno večje pri uporabi atipičnih AP in pri mlajših bolnikih. Poročali so o smrtnih primerih zaradi ketoacidoze.

Bazična ocena, ki mora biti narejena pred ali ob pričetku zdravljenja z atipični AP, vključuje osebno ter družinsko anamnezo debelosti, sladkorne bolezni, hiperlipidemije, krvnega tlaka in srčno-žilnih obolenj, način prehranjevanja, uživanje alkohola, kajenje, jemanje drugih zdravil, tehtanje in meritve višine, obsega pasu, krvnega tlaka, raven glukoze na tešče in raven lipidov na tešče. Razen klopazina in olanzapina so ostali atipični AP redkeje povezani s pojavom metabolnega sindroma. Obstajajo le posamezna poročila o kliničnih primerih. Ni poročil o amisulpridu, ziprazidonu in aripiprazolu (2).

Tabela 1.4: Neželeni učinki: Primerjava AP (7)

UČINKOVINA	EPS	EPILEPTIČNI NAPADI	SEDACIJA ZASPANOST	QT _c interval	TELESNA MASA	Antiholinergični NU	OH
klasični AP	+++	0 do +	+ do +++	0 do ++	0 do ++	0 do +++	+ do +++
aripiprazol	++	?	++	?	+	++	+
klozapin	0	+++	+++	0	+++	+++	0 do +++
kvetiapin	0/+	0	++	0 do +	+	++	++
olanzapin	++	+	++	0	+++	++	++
risperidon	++ ¹	0	++	0 do +	+	++	++
ziprazidon	++	0	++	0 do ++	0	++	+

+++ = zelo pogosti ($\geq 10\%$), ++ = pogosti (>1 do $<10\%$), + = redki (od 0,1 do 1%), 0 = ni

¹ Odvisno od odmerka.

OH = ortostatska hipotenzija

Hematološki neželeni učinki

Hematološki neželeni učinki se lahko pojavijo pri klasičnih AP, predvsem pri fenotiazinih (tveganje 0,01 – 0,15 %), pa tudi pri atipičnih npr. olanzapinu in risperidonu. Ni poročil o pojavu teh neželenih učinkov pri uporabi drugih AP, razen pri klozapinu, ki je glede hematoloških neželenih učinkov najbolj problematičen.

Hematološki neželeni učinki klozapina so bili razlog za njegovo začasno odstranitev s tržišča in kasnejšo ponovno uporabo pod posebnimi pogoji. Klozapin je AP izbora v zdravljenju rezistentnih shizofrenij in se lahko uporablja, če je bilo predhodno zdravljenje z najmanj dvema AP iz različnih razredov neučinkovito. Zdravniki, ki ga predpisujejo, morajo dosledno upoštevati stopnje previdnosti. Razlog za stroge indikacije so neželeni hematološki učinki, predvsem granulocitopenija in agranulocitoza.

Ostali neželeni učinki

Sedacija je neželeni učinek, ki nastopi v prvih dneh po uvedbi antipsihotične terapije, zlasti pri AP, ki imajo poudarjeno antihistaminsko delovanje (npr. promazin, haloperidol, levomepromazin, klozapin). Vzrok je blokada H₁ receptorjev in α - adrenolitični učinek. Postopno razvijejo bolniki toleranco in je sedacija po dolgotrajnejši terapiji redka. Lahko pa zamenjamo AP tudi z manj sedativnim.

Antiholinergični učinki so pogosti pri uporabi klasičnih AP, saj ima okoli 10 – 15% bolnikov suha usta, moten vid, upočasnjeno praznjenje želodca, zaprtje in zastoj urina. Običajno so ti učinki blagi in prehodni, redko povzročajo zaplete, kot sta ileus in zapora urina.

Kognitivne motnje oz. disfunkcije so pri shizofreniji lahko prisotne kot pomemben steber simptomatike in jih klasični AP še poslabšajo, atipični pa imajo nanje nekatere pozitivne učinke (motorične spretnosti, besedna in nebesedna fluentnost, izvršitvene funkcije, delovni spomin ipd.).

AP vplivajo tudi na **vedenje in razpoloženje**. V akutni fazi zdravljenja povzročajo disforijo in depresivne simptome, anksioznost ter panične napade, ki so povezani z velikostjo odmerkov.

Hipotenzija je nevarnejša pri starejših, zaradi nje prihaja do padcev, zlomov.

Venska tromboza se redko pojavlja, če že, potem predvsem pri klasičnih AP. V nekaterih primerih je ob uporabi klasičnih AP, in redko atipičnih, opisan **sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)**. Prag vzdražnosti za **epileptične krče** najpogosteje znižajo klasični AP in klozapin. Pogostnost epileptičnih napadov je odvisna od velikosti odmerkov, vzroka pa sta najpogosteje hitro večanje odmerkov in nenadno prenehanje jemanja zdravila.

Nizkopotentni fenotiazini včasih povzročajo **fotosenzitivne reakcije**, zaradi česar bolnikom odsvetujemo sončenje. Na koži se pojavijo alergične reakcije v obliki makulopapuloznega izpuščaja po obrazu, vratu, prsih ali okončinah, v hujših primerih pa ekfoliativni dermatitis, generalizirana urtikarija in angionevrotski edem.

Holestatski ikterus in povečanje ravni jetrnih encimov sta možni komplikaciji AP.

Pri bolnikih, ki so prejemali AP, so opisani primeri **nenadne smrti**, ki je nastopila hitro in nepričakovano, brez znane predhodne bolezni, predvsem pri agitiranih, telesno izčrpanih in starejših bolnikih. Zanje obstajajo številni možni vzroki, kot so motnje srčnega ritma in podaljšanje QT_c - intervala, krči, aspiracija, asfiksija, maligna hipertermija in drugi.

Odtegnitveni sindrom

Odtegnitveni sindrom lahko nastopi po nenadni prekinitvi zdravljenja z AP, predvsem po zdravljenju s klopazinom. Značilni simptomi se pojavijo kmalu po zmanjšanju odmerkov ali po prekinitvi zdravljenja in niso povezani s psihotično motnjo. Glavni simptomi so gastrointestinalne težave (slabost, bruhanje), splošne telesne težave (potenje, glavobol), nespečnost, anksioznost, agitacija, zmedenost in EPS. Verjetno so posledica nenadnih sprememb v osrednjem živčevju, ki je bilo prilagojeno na antipsihotično zdravljenje. Zdravimo ga lahko s ponovno uvedbo AP in s postopnim manjšanjem odmerkov, s simptomatskim zdravljenjem in z edukacijo.

Potrebna previdnost:

Pri uporabi klasičnih AP nas najbolj skrbijo: huda sedacija, EPS, kognitivna upočasnjenost. Pri uporabi atipičnih AP nas najbolj skrbijo : možgansko - žilno tveganje, povečanje telesne mase, rezistenca na inzulin, netoleranca na glukozo, hiperlipidemija (2).

1.2.3 SPREMLJANJE ZDRAVLJENJA

Pri zdravljenju z AP je zelo pomembno spremljanje zdravljenja že zaradi širokega spektra neželenih učinkov. Na odločitev o izbiri AP in njegovih odmerkov vpliva posameznikova občutljivost in klinična slika.

Veliki odmerki AP povzročajo več neželenih učinkov in posledično slabo sodelovanje bolnikov pri zdravljenju, kar je izjemno pomembno, saj zdravljenje psihotične motnje traja dolgo časa, velikokrat vse življenje. Podobno velja za bolnike, ki so občutljivejši na neželene učinke AP, npr. starejši, tisti z organskimi možganskimi okvarami in telesnimi boleznimi. Pri bolnikih, kjer po nekaj tednih zdravljenja ne opazimo izboljšanja, preverimo sodelovanje pri zdravljenju, dejavnike, ki lahko zmanjšajo koncentracijo zdravil v serumu npr. kajenje, druga zdravila, zloraba psihoaktivnih substanc (1).

Vsi AP, predvsem pa atipični, lahko povečajo raven glukoze v krvi in predisponirajo sladkorno bolezen.

Tabela 1.5: Priporočila za spremljanje bolnikov, ki prejemajo atipične AP (7)

Preiskave pred uvedbo terapije	Preiskave 1x/mesec	Preiskave 1x/3 mesece	Preiskave 1x/12 mesecev
<p>1. Določimo dejavnike tveganja za metabolni sindrom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • starost: >45 let • ITM: >27 • obseg pasu: ≥94 (m), ≥80 (ž) • osebna in družinska anamneza sladkorne bolezni, debelosti, hiperlipidemije, ↑ krvnega tlaka, srčno-žilnih obolenj • način prehranjevanja • uživanje alkohola, kajenje • jemanje drugih zdravil <p>2. Naredimo laboratorijske preiskave:</p> <ul style="list-style-type: none"> • glukoza na tešče (mmol/l): ≥5,6 • HDL (mmol/l): ≥1,0 (m), ≥1,3 (ž) • trigliceridi (mmol/l): ≥1,7 • krvni tlak: ≥130/85 	<ul style="list-style-type: none"> • krvni sladkor, pri bolnikih z dejavniki tveganja • telesna masa in obseg pasu 	<ul style="list-style-type: none"> • krvni sladkor, brez dejavnikov tveganja • krvni tlak • lipidi na tešče, vsake 3-mesece v 1. letu zdravljenja 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>na tešče</u>: krvni sladkor, holesterol, trigliceridi

Opombe:

1. Priporočila, ki veljajo za spremljanje bolnikov, ki prejemajo novejšje AP, bi bilo smiselno upoštevati tudi za spremljanje bolnikov, ki prejemajo klasične AP.
2. Klozapin: redno spremljanje koncentracije levkocitov in števila nevtrofilcev (1.-18. teden: 1x/ teden, nato 1x na vsake 4 tedne in še 4 tedne po popolni ukinitvi klozapina).
3. EKG: ziprazidon, smiselno tudi pri vseh ostalih AP
(pred uvedbo terapije, ponovno čez 3 tedne, v času trajanja terapije / 3 mesece).

Bolnike, ki prejemajo atipične AP, stalno spremljamo na znake razvoja sladkorne bolezni, debelosti in hiperholesterolemije. V primeru povečanja vrednosti omenjenih parametrov, AP zamenjamo.

Klozapin, olanzapin, kvetiapin in fenotiazini pri sladkornih bolnikih predstavljajo zmerno do visoko tveganje, tudi pri bolnikih z družinsko anamnezo sladkorne bolezni, debelosti in/ ali z znaki prekomerne telesne mase.

Kot neželeni učinek AP se lahko pojavi tudi debelost, vendar je lahko stanje še slabše, če je človek že v osnovi močnejše postave. Potrebna je vsakodnevna skrb za zdravo prehrano ter telesno dejavnost.

Skladno s kriteriji Svetovne zdravstvene organizacije opredelimo stanja prehranjenosti z indeksom telesne mase (ITM).

Tabela1.6: ITM

ITM	
<18,5	podhranjenost
18,5 - 25	normalna zdrava masa
25 - 30	čezmerna masa
30 – 40	debelost
>40	morbidna debelost
>50	ekstremna debelost

Enačba 1: Izračun ITM

$$ITM = \frac{\text{telesna masa (kg)}}{\text{višina}^2 \text{ (m}^2\text{)}}$$

Prekomerna telesna masa in debelost sta predisponirajoča dejavnika za povečan krvni tlak in arterijsko hipertenzijo. To sta neodvisna dejavnika tveganja za srčno žilne bolezni, pa tudi za nastanek drugih dejavnikov tveganja, kot sta motnje v presnovi maščob in sladkorna bolezen.

Pomemben kazalnik ogroženosti je tudi obseg pasu, iz katerega lahko sklepamo o odpornosti na inzulin in možnosti srčno-žilnih bolezni.

Tabela 1.7: Obseg pasu

Obseg pasu/moški	Obseg pasu/ženske
> 94 cm – zvečana ogroženost	> 85 cm – zvečana ogroženost
> 102 cm – močno zvečana ogroženost	> 88 cm – močno zvečana ogroženost

Obseg pasu, ki znaša več kot 95 cm pri moških oziroma več kot 85 cm pri ženskah, oziroma obseg pasu nad 102 cm pri moških in nad 88 cm pri ženskah, povečuje ogroženost za srčno-žilne bolezni.

Predvsem iz zdravstvenih razlogov je zelo pomembno, kakšen je način življenja. Dejavnike tveganja za nastanek kroničnih bolezni, kot so srčno-žilne bolezni in sladkorna bolezen, lahko zmanjšamo z zdravim načinom prehranjevanja in telesno aktivnostjo.

2 NAMEN DELA

Da bi ponazorili uporabo antipsihotikov v Psihiatrični bolnišnici Idrija v obdobju 1999 do 2009, bomo pregledali podatke za vsako leto posebej in jih grafično predstavili. Za vsako leto bomo predstavili uporabo AP po nelastniških imenih, glede na število škatel in po skupni vrednosti uporabe. Podatke o uporabi zdravil v PBI smo dobili v Bolnišnični lekarni. Pri razvrstitvi posameznih AP si bomo pomagali z Registrom zdravil Republike Slovenije (8).

V nalogi smo postavili hipoteze, ki jih bomo po vrednotenju rezultatov sprejeli ali ovrgli:

Hipoteza 1: V PBI je bila uporaba atipičnih AP večja kot uporaba klasičnih AP.

Hipoteza 2: V PBI so se med klasičnimi AP največ uporabljali fenotiazinski AP.

Hipoteza 3: V PBI so bili stroški za AP večji od 50 % stroškov vseh porabljenih zdravil.

S primerjavo uporabe posameznih AP ter nenazadnje s primerjavo deleža klasičnih in atipičnih AP pričakujemo statistično sliko uporabe teh zdravil v PBI. Prikazali bomo tudi primerjavo med količino uporabljenih AP ter količino uporabljenih sredstev za AP.

3 MATERIALI IN METODE

3.1 ZBIRANJE PODATKOV

Podatke o uporabi AP smo dobili iz Letnih poročil o poslovanju bolnišnične lekarne PBI (9). Ti podatki so zajemali uporabo AP od leta 1999 do leta 2009.

S pomočjo Registra zdravil RS smo posamezne AP razvrstili v skupine po INN. Izračunali smo uporabo posameznih učinkovin v številu škatel ter vrednosti v EUR. Vrednosti od leta 1999 do leta 2006 smo morali pretvoriti iz SIT v EUR, da smo lahko vrednosti primerjali med seboj.

3.2 METODOLOGIJA PRETVORBE PODATKOV ZA NADALJNO ANALIZO

Prikazovanje podatkov o uporabi AP služi primerjavi med različnimi časovnimi obdobji. Podatki so med seboj primerljivi le, kadar uporabljamo enotno metodologijo. Tako sta za prikazovanje uporabe zdravil pomembni klasifikacija in merska enota. Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) priporoča uporabo ATC/DDD metodologije pri mednarodnih študijah o uporabi zdravil.

Cene zdravil se s časom spreminjajo. Statistika, ki temelji na podatkih, neodvisnih od cenovnih sprememb in sprememb menjalne vrednosti, lahko ponudi boljše osnovo za strokovno vrednotenje. Uporaba enot kakor so število tablet, število škatlic itd., pogostokrat omogoča boljše primerjavo med različnimi zdravili, uporabljenimi za enako indikacijo.

Uporaba DDD-jev kot merske enote tako ponuja boljše možnost iskanja vzporednic med AP, ne glede na cenovne razlike. Vrednotenje časovne uporabe zdravil je tako z uporabo DDD-jev izboljšano in poenostavljeno.

Posamezen DDD je torej tehnična enota merjenja količine učinkovine, izražena v miligramih, gramih ali molih in pomeni približek povprečja dejansko uporabljenih odmerkov. DDD-ji zato niso nujno tudi najpogosteje predpisani ali uporabljeni odmerki, kar je pri vrednotenju podatkov potrebno upoštevati (10).

Pri tej diplomski nalogi je bila uporabljena statistika, s pomočjo katere smo lahko podatke obdelali in jih grafično predstavili.

Gre za opisno statistiko, saj smo podatke grafično predstavili in jih opisno interpretirali. Pri sami obdelavi podatkov smo si pomagali s programom Excel.

Za lažjo primerjavo med podatki smo morali za vsak AP posebej izračunati uporabljeno količino v mg za vsako leto glede na BOD (PDD). Podatke za BOD smo prav tako pridobili v bolnišnični lekarni PBI.

Tabela 1.8: Prikaz BOD za PBI od 1999 – 2009

leto	BOD
1999	82529
2000	82718
2001	78932
2002	69123
2003	70080
2004	70810
2005	68960
2006	68521
2007	68391
2008	64240
2009	63875

S pomočjo enačbe, smo izračunali PDD/100 BOD, te podatke pa smo uporabili pri izračunu EDD/100 BOD (Enačba 2). Ta EDD nam predstavlja ekvivalentni dnevni odmerek in na podlagi teh izračunov, smo lahko primerjali zdravila med seboj.

Enačba 2: Izračun števila EDD-jev/100 BOD

$$PDD/100 BOD = \frac{\text{količina izdane zdravilne učinkovine v enem letu (mg)}}{BOD} \times 100$$

$EDD/100 BOD = PDD/100 BOD$ (velja za AP, pri katerih je odmerjanje ekvivalentno odmerjanju CPZ)

$EDD/100 BOD = PDD/100 BOD \times \text{potentnost}$ (velja za AP, pri katerih odmerjanje ni ekvivalentno odmerjanju CPZ)

Jakost delovanja posameznih učinkovin (ekvivalentne odmerke) se določa na podlagi primerjave z učinkovitostjo klorpromazina (klorpromazin služi kot osnovna učinkovina, z učinkovitostjo 1,0). Za AP, katerih odmerjanje ni ekvivalentno odmerjanju CPZ, smo morali pretvoriti v ekvivalentni dnevni odmerek.

Pri učinkovinah v depo obliki so odmerki (ekvivalentni odmerki DDD) preračunani na dnevni odmerek, čeprav se depo oblike AP aplicirajo v različnih časovnih razmikih (vsake 2 do 4 tedne) (11).

4 REZULTATI

4.1 ZDRAVLJENJE Z AP V PBI V OBDOBJU 1999 – 2009

Informacija o uporabi AP je bila izražena v številu škatel (SC) ter v vrednosti v EUR in je bila sledljiva od leta 1999 do leta 2009. Podatke smo preračunali v EDD/100 BOD za lažjo primerjavo med AP. Podatke smo predstavili s pomočjo tabel in grafov, pri čemer smo zaradi lažje preglednosti obsežne količine podatkov uporabili sistem tekočega številčenja obojih, in sicer na način, po katerem imajo vsi grafi, izdelani na podlagi določene tabele, enako prvo številko v oznaki grafa, ki se ujema s tekočo oznako tabele (na primer: grafi z oznako 2.1., 2.2. in 2.3 izhajajo iz podatkov, zajetih v tabeli 2). Omenjenega prikaza podatkov smo se držali skozi celotno poglavje predstavitve rezultatov.

Tabela 2 prikazuje uporabo klasičnih, atipičnih in depo AP ter litija v PBI v obdobju od leta 1999 do leta 2009 v PDD in EDD/100 BOD. Tabela 2 je namensko razčlenjena, tako, da so klasični AP posebej, tako tudi atipični, depo AP in litij. Vsaka skupina posebej pa je predstavljena v dveh tabelah zaradi lažje preglednosti.

Tabela 2: Uporaba klasičnih, atipičnih in depo AP ter litija v PDD in EDD/100 BOD (PBI, 1999 – 2009)

Tabela 2.1: Uporaba klasičnih AP v PDD in EDD/100 BOD (PBI, 1999 – 2009)

KLASIČNI	1999		2000		2001		2002		2003	
	PDD	EDD	PDD	EDD	PDD	EDD	PDD	EDD	PDD	EDD
cuklopentiksol	33,0	132,0	15,0	60,0	17,7	70,8	17,4	69,6	/	/
flupentiksol	1,1	55,0	2,5	125,0	4,9	245,0	3,5	175,0	3,9	195,0
flufenazin	419,0	5237,5	400,4	5005,0	351,7	4396,3	355,4	4442,5	700,8	8760,0
haloperidol	76,5	2524,5	291,6	9622,8	230,0	7590,0	197,3	6510,9	161,6	5332,8
levomepromazin	923,3	923,3	913,3	913,3	786,0	786,0	414,4	414,4	119,9	119,9
pimozid	1,1	72,6	/	/	/	/	/	/	/	/
promazin	1493,1	1493,1	1351,6	1351,6	2064,1	2064,1	1615,2	1615,2	1376,8	1376,8
sulpirid	192,8	192,8	493,2	493,2	515,0	515,0	160,6	160,6	36,0	36,0
tioridazin	290,8	290,8	231,0	231,0	144,2	144,2	59,7	59,7	65,3	65,3

KLASIČNI	2004		2005		2006		2007		2008		2009	
	PDD	EDD	PDD	EDD	PDD	EDD	PDD	EDD	PDD	EDD	PDD	EDD
cuklopentiksol	/	/	16,0	64,0	1,5	6,0	4,4	17,6	6,2	24,8	1,6	6,4
flupentiksol	2,5	125,0	1,3	65,0	6,1	305,0	1,3	65,0	2,3	115,0	1,9	95,0
flufenazin	286,6	3582,5	245,0	3062,5	217,3	2716,3	214,7	2683,8	198,0	2475,0	216,0	2700,0
haloperidol	141,6	4672,8	129,0	4257,0	151,0	4983,0	146,0	4818,0	196,0	6468,0	197,0	6501,0
levomepromazin	18,4	18,4	5,8	5,8	4,4	4,4	73,8	73,8	28,0	28,0	0,8	0,8
pimozid	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
promazin	953,6	953,6	666,6	666,6	897,5	897,5	861,9	861,9	722,2	722,2	841,8	841,8
sulpirid	23,3	23,3	121,8	121,8	6,6	6,6	15,4	15,4	154,0	154,0	70,5	70,5
tioridazin	49,8	49,8	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

Tabela 2.2: Uporaba atipičnih AP v PDD in EDD/100 BOD (PBI, 1999 – 2009)

ATIPIČNI	1999		2000		2001		2002		2003	
	PDD	EDD	PDD	EDD	PDD	EDD	PDD	EDD	PDD	EDD
aripiprazol	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
amisulprid	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
klozapin	5706,3	5706,3	5199,2	5199,2	4377,4	4377,4	4492,3	4492,3	4470,5	4470,5
kvetiapin	/	/	/	/	325,0	422,5	1490,0	1937,0	826,0	1073,8
olanzapin	49,7	994,0	146,4	2928,0	150,2	3004,0	193,6	3872,0	163,2	3264,0
paliperidon	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
risperidon	30,8	2032,8	48,5	3201,0	52,5	3465,0	60,1	3966,6	48,9	3277,4
ziprazidon	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

ATIPIČNI	2004		2005		2006		2007		2008		2009	
	PDD	EDD	PDD	EDD	PDD	EDD	PDD	EDD	PDD	EDD	PDD	EDD
aripiprazol	/	/	21,7	288,6	14,1	187,5	23,5	312,5	6,1	81,1	16,7	222,1
amisulprid	830,5	830,5	478,5	478,5	175,0	175,0	530,7	530,7	140,0	140,0	385,0	385,0
klozapin	3908,4	3908,4	3580,1	3580,1	3736,0	3736,0	2736,0	2736,0	2813,6	2813,6	2413,0	2413,0
kvetiapin	2031,0	2640,3	5472,0	7113,6	5148,8	6693,4	3632,0	4721,6	3518,0	4573,4	4224,8	5492,2
olanzapin	244,0	4480,0	157,5	3150,0	352,0	7040,0	281,8	5636,0	291,3	5826,0	259,7	5194,0
paliperidon	/	/	/	/	/	/	/	/	0,1	6,6	5,8	382,8
risperidon	25,5	1683,0	24,7	1630,2	18,5	1221,0	19,5	1287,0	29,6	1953,6	30,3	1999,8
ziprazidon	48,3	77,3	122,6	196,2	124,3	199,0	130,7	209,1	12,1	19,4	54,5	87,2

Tabela 2.3: Uporaba depo AP v PDD in EDD/100 BOD (PBI, 1999 – 2009)

DEPO AP	1999		2000		2001		2002		2003	
	PDD	EDD	PDD	EDD	PDD	EDD	PDD	EDD	PDD	EDD
cuklopentiksol depo	43,6	305,2	43,5	304,5	58,3	408,1	55,0	385,0	51,4	359,8
flupentiksol depo	2,4	168,0	2,7	189,0	3,8	266,0	6,7	469,0	7,0	490,0
flufenazin depo	19,5	1033,5	20,4	1081,2	27,0	1431,0	26,4	1399,2	22,5	1192,5
haloperidol depo	13,0	650,0	15,4	770,0	17,7	885,0	17,0	850,0	19,3	965,0
risperidon depo	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

DEPO AP	2004		2005		2006		2007		2008		2009	
	PDD	EDD	PDD	EDD	PDD	EDD	PDD	EDD	PDD	EDD	PDD	EDD
cuklopentiksol depo	48,0	336,0	46,4	324,8	52,5	367,5	52,6	368,2	49,8	348,6	34,4	240,8
flupentiksol depo	10,5	735,0	12,0	840,0	7,3	511,0	5,6	392,0	3,7	259,0	4,0	280,0
flufenazin depo	20,5	1086,5	23,2	1229,6	20,4	1081,2	17,9	948,7	20,2	1070,6	19,6	1038,8
haloperidol depo	16,3	815,0	14,1	705,0	11,3	565,0	9,8	490,0	14,0	700,0	9,4	470,0
risperidon depo	/	/	/	/	/	/	0,4	40,0	3,1	310,0	2,3	230,0

Tabela 2.4: Uporaba litija v PDD in EDD/100 BOD (PBI, 1999 – 2009)

	1999		2000		2001		2002		2003	
	PDD	EDD	PDD	EDD	PDD	EDD	PDD	EDD	PDD	EDD
litij	1526,7	1526,7	2212,3	2212,3	2774,5	2774,5	2473,8	2473,8	2825,3	2825,3

	2004		2005		2006		2007		2008		2009	
	PDD	EDD	PDD	EDD	PDD	EDD	PDD	EDD	PDD	EDD	PDD	EDD
litij	1610,0	1610,0	1087,6	1087,6	2171,6	2171,6	1978,3	1978,3	1265,6	1265,6	1451,3	1451,3

Za klasični, atipični in depo AP ter litij smo morali izračunati PDD/100 BOD, iz teh podatkov pa EDD/100 BOD, za tiste AP, katerih potentnost ni enaka 1. Iz Tabele 2.1 in 2.2 lahko razberemo, da imajo potentnost 1: levomepromazin, promazin, sulpirid, tioridazin, amisulprid in klozapin. V tabeli 2.3 je predstavljena uporaba depo AP v PDD in EDD/100 BOD. Za vse je bilo potrebno izračunati EDD/100 BOD. Nazadnje smo predstavili še uporabo litija v PDD in EDD/100 BOD v Tabeli 2.4.

4.1.1 UPORABA KLASIČNIH IN ATIPIČNIH AP V PBI OBDOBJU 1999 – 2009

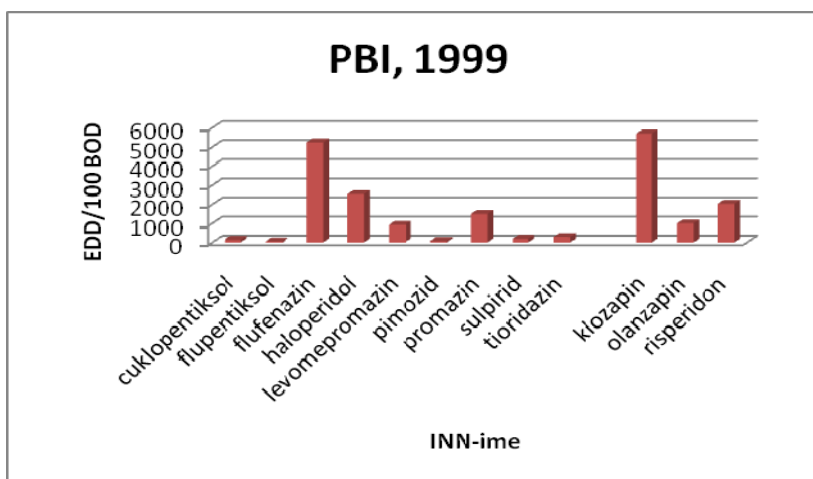
V Tabeli 2 so predstavljeni vsi AP in litij, za katere smo morali izračunati PDD/100 BOD in iz tega EDD/100 BOD za tiste AP, katerih odmerki niso ekvivalentni odmerku CPZ. Na podlagi Tabele 2 pa smo naredili Tabelo 3, kjer je predstavljena uporaba klasičnih in atipičnih AP v EDD/100 BOD v PBI v obdobju od leta 1999 do leta 2009 (uporaba depo AP in litija predstavljena v svojem poglavju). Iz te tabele lahko razberemo, da je uporaba atipičnih AP v EDD/100 BOD večja od uporabe klasičnih AP. Med tremi najpogosteje uporabljenimi AP sta kar dva predstavnika klasičnih AP, tretji najpogosteje predpisani pa je atipični AP. Med najmanj uporabljene AP spadata tioridazin in pimozid, ki sta bila ukinjena, pimozid leta 2000, tioridazin pa pet let kasneje. Med najmanj uporabljenimi AP sta tudi aripiprazol in paliperidon, saj se je njuna uporaba šele dobro začela (aripiprazol se uporablja od leta 2005, paliperidon pa od leta 2008).

Tabela 3: Uporaba klasičnih in atipičnih AP v EDD/100 BOD (PBI, 1999 – 2009)

KLASIČNI	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
cuklopentiksol	132,0	60,0	70,8	69,6	/	/	64,0	6,0	17,6	24,8	6,4
flupentiksol	55,0	125,0	245,0	175,0	195,0	125,0	65,0	305,0	65,0	115,0	95,0
flufenazin	5237,5	5005,0	4396,3	4442,5	8760,0	3582,5	3062,5	2716,3	2683,8	2475,0	2700,0
haloperidol	2524,5	9622,8	7590,0	6510,9	5332,8	4672,8	4257,0	4983,0	4818,0	6468,0	6501,0
levomepromazin	923,3	913,3	786,0	414,4	119,9	18,4	5,8	4,4	73,8	28,0	0,8
pimozid	72,6	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
promazin	1493,1	1351,6	2064,1	1615,2	1376,8	953,6	666,6	897,5	861,9	722,2	841,8
sulpirid	192,8	493,2	515,0	160,6	36,0	23,3	121,8	6,6	15,4	154,0	70,5
tioridazin	290,8	231,0	144,2	59,7	65,3	49,8	/	/	/	/	/

ATIPIČNI	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
aripiprazol	/	/	/	/	/	/	288,6	187,5	312,5	81,1	221,2
amisulprid	/	/	/	/	/	830,4	478,5	175,0	530,7	140,0	385,0
klozapin	5706,3	5199,2	4377,4	4492,3	4470,5	3908,4	3580,1	3736,0	2736,0	2813,6	2413,0
kvetiapin	/	/	425,4	1937,0	1073,8	2640,3	7113,6	6693,4	4721,6	4573,4	5492,2
olanzapin	994,0	2928,0	3004,0	3872,0	3264,0	4480,0	3150,0	7040,0	5636,0	5826,0	5194,0
paliperidon	/	/	/	/	/	/	/	/	/	6,6	382,8
risperidon	2032,8	3201,0	3465,0	3966,6	3227,4	1683,0	1630,2	1221,0	1287,0	1953,6	1999,8
ziprazidon	/	/	/	/	/	77,3	196,2	199,0	209,1	19,4	87,2

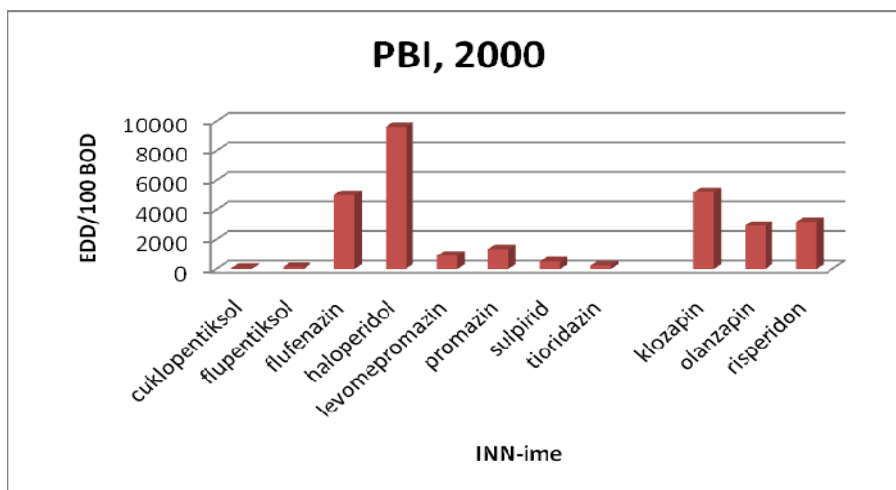
Graf 3.1: Uporaba klasičnih in atipičnih AP v EDD/100 BOD (PBI, 1999)



Iz Grafa 3.1 je razvidno, da je glede EDD/100 BOD v PBI leta 1999 na prvem mestu klorzapin, sledita mu flufenazin in haloperidol.

Z razdelitvijo AP v klasične in atipične ugotovimo, da je leta 1999 v PBI izdanih 46,8 % klasičnih in 37,5 % atipičnih AP, preostali delež predstavljata depo AP (9,2 %) in litij (6,5 %).

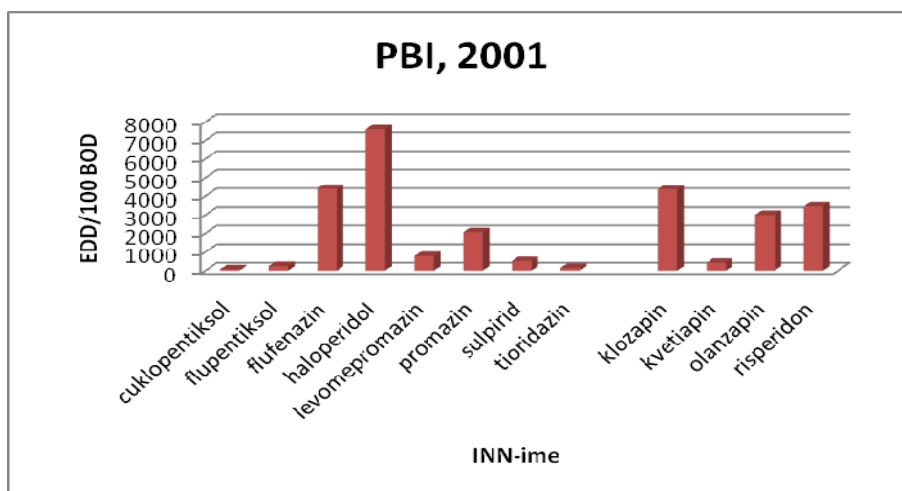
Graf 3.2: Uporaba klasičnih in atipičnih v EDD/100 BOD (PBI, 2000)



Iz Grafa 3.2 je razvidno, da je glede EDD/100 BOD v PBI leta 2000 tako kot prejšnje leto na prvem mestu haloperidol, sledita mu flufenazin in klorzapin.

Z razdelitvijo AP v klasične in atipične ugotovimo, da je leta 2000 v PBI uporabljenih 52,8 % klasičnih in 33,6 % atipičnih AP, preostali delež predstavljata depo AP (7,0 %) in litij (6,6 %).

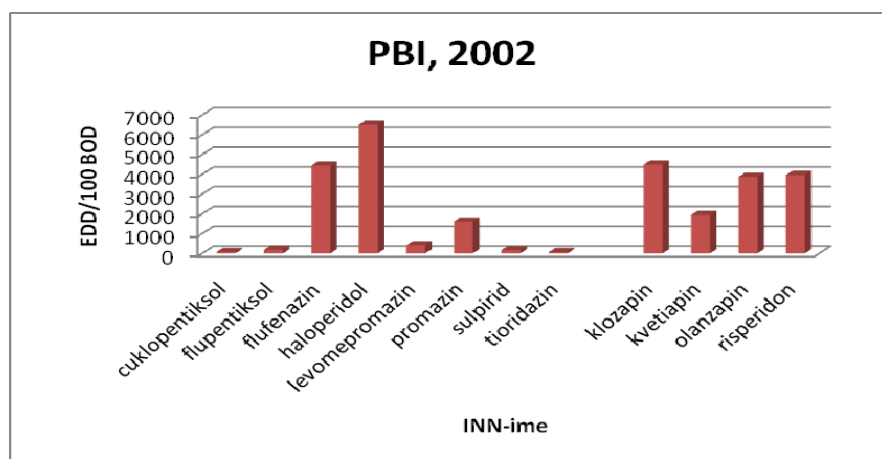
Graf 3.3: Uporaba klasičnih in atipičnih AP v EDD/100 BOD (PBI, 2001)



Iz Grafa 3.3 je razvidno, da je glede EDD/100 BOD v PBI leta 2001 tako kot že prejšnje leto na prvem mestu haloperidol, sledita mu flufenazin in klozapin.

Z razdelitvijo AP v klasične in atipične ugotovimo, da je leta 2001 v PBI izdanih 48,1 % klasičnih in 34,3 % atipičnih AP, preostali delež predstavljata depo AP (9,1 %) in litij (8,5 %).

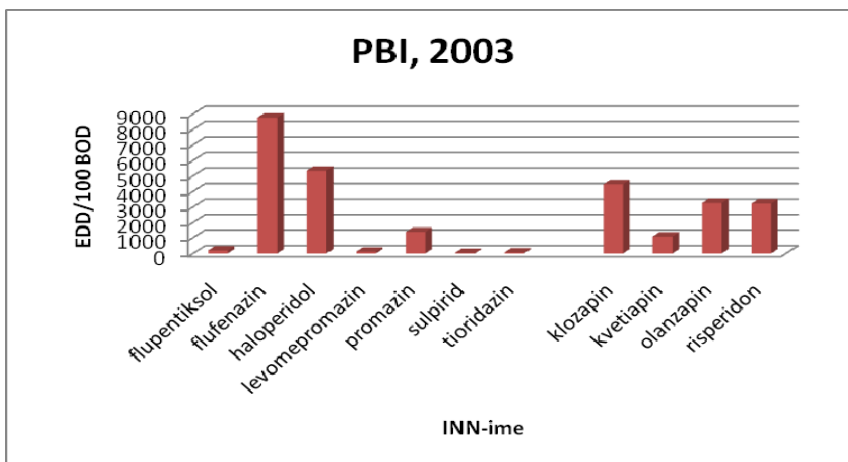
Graf 3.4: Uporaba klasičnih in atipičnih AP v EDD/100 BOD (PBI, 2002)



Iz Grafa 3.4 je razvidno, da je glede EDD/100 BOD v PBI leta 2002 na prvem mestu haloperidol, sledita mu klozapin in flufenazin.

Z razdelitvijo AP v klasične in atipične ugotovimo, da je leta 2002 v PBI izdanih 40,4 % klasičnih in 42,9 % atipičnih AP, preostali delež predstavljata depo AP (9,3 %) in litij (7,4 %).

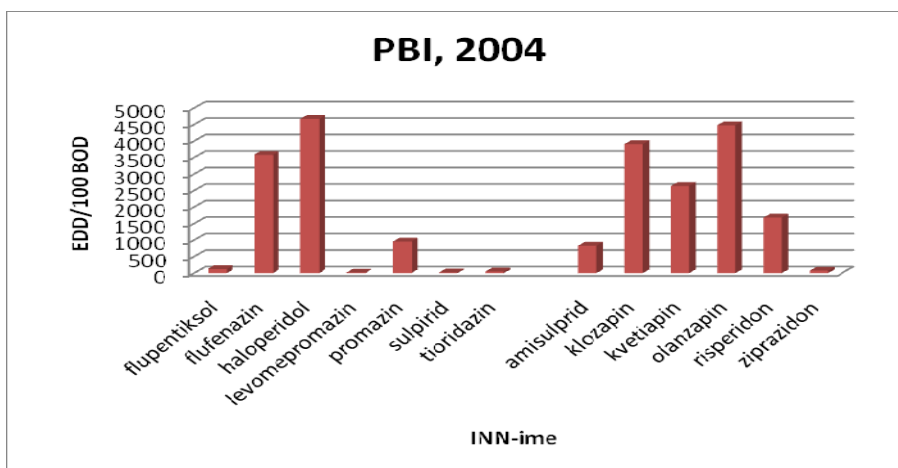
Graf 3.5: Uporaba klasičnih in atipičnih AP v EDD/100 BOD (PBI, 2003)



Iz Grafa 3.5 je razvidno, da je glede EDD/100 BOD v PBI leta 2003 največja uporaba flufenazina, sledita mu haloperidol in klozapin..

Z razdelitvijo AP v klasične in atipične ugotovimo, da je leta 2003 v PBI izdanih 47,1 % klasičnih in 35,7 % atipičnih AP, preostali delež predstavljata depo AP (8,8 %) in litij (8,4 %).

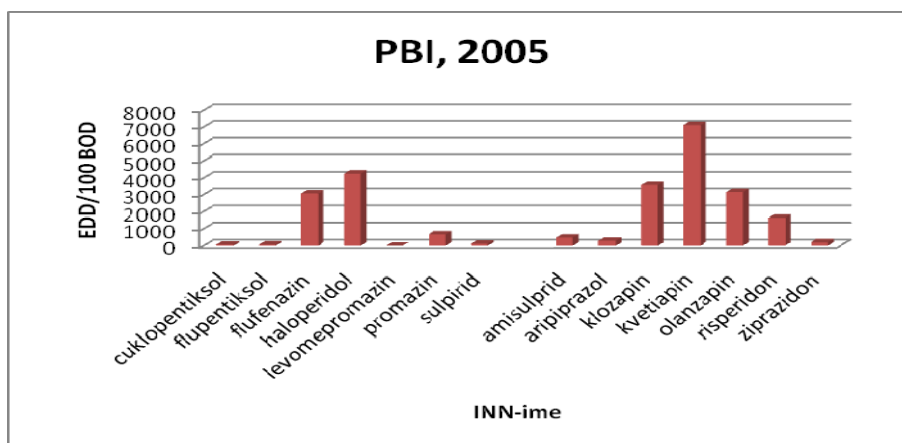
Graf 3.6: Uporaba klasičnih in atipičnih AP v EDD/100 BOD (PBI, 2004)



Iz Grafa 3.6 je razvidno, da je glede EDD/100 BOD v PBI leta 2004 na prvem mestu ponovno haloperidol, sledita mu olanzapin in klozapin.

Z razdelitvijo AP v klasične in atipične ugotovimo, da je leta 2004 v PBI uporabljenih 34,1 % klasičnih in 49,3 % atipičnih AP, preostali delež predstavljata depo AP (10,7 %) in litij (5,8 %).

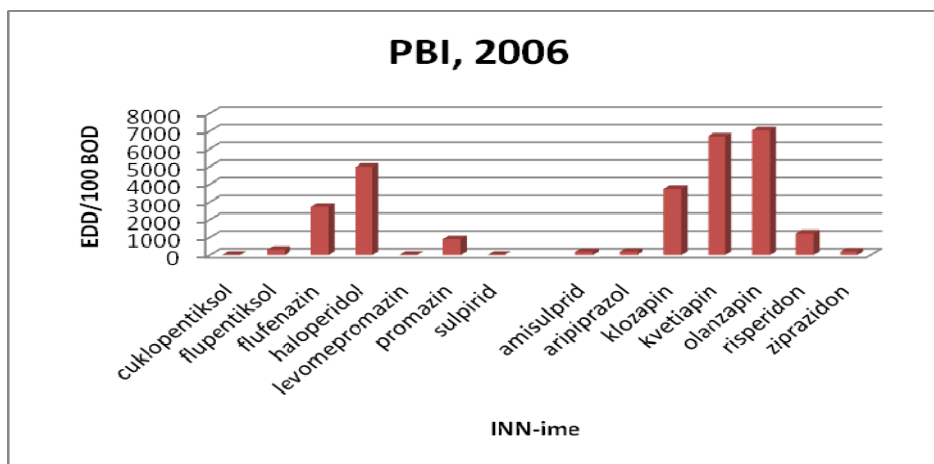
Graf 3.7: Uporaba klasičnih in atipičnih AP v EDD/100 BOD (PBI, 2005)



Iz Grafa 3.7 je razvidno, da je glede EDD/100 BOD v PBI leta 2005 na prvem mestu kvetiapin, sledita mu haloperidol in klorzapin.

Z razdelitvijo AP v klasične in atipične ugotovimo, da je leta 2005 v PBI uporabljenih 28,6 % klasičnih in 57,0 % atipičnih AP, preostali delež predstavljata depo AP (10,6 %) in litij (3,8 %).

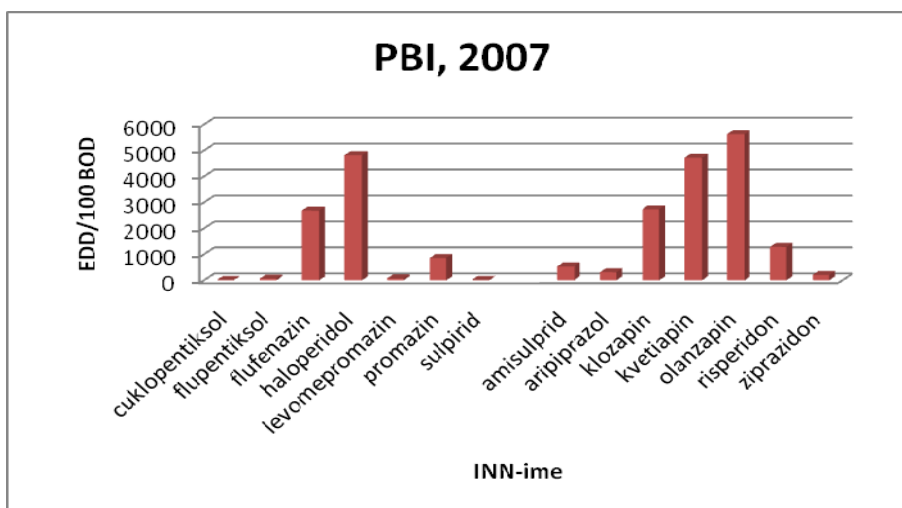
Graf 3.8: Uporaba klasičnih in atipičnih AP v EDD/100 BOD (PBI, 2006)



Iz Grafa 3.8 je razvidno, da je glede EDD/100 BOD v PBI leta 2006 na prvem mestu olanzapin, sledita mu kvetiapin in haloperidol.

Z razdelitvijo AP v klasične in atipične ugotovimo, da je leta 2006 v PBI uporabljenih 27,1 % klasičnih in 58,6 % atipičnih AP, preostali delež predstavljata depo AP (7,7 %) in litij (6,6 %).

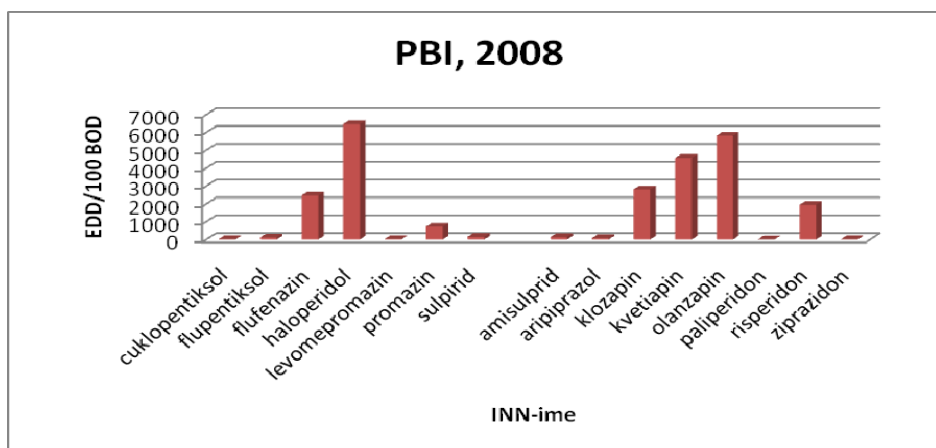
Graf 3.9: Uporaba klasičnih in atipičnih AP v EDD/100 BOD (PBI, 2007)



Iz Grafa 3.9 je razvidno, da je glede EDD/100 BOD v PBI leta 2007 na prvem mestu olanzapin, sledita mu haloperidol in kvetiapin.

Z razdelitvijo AP v klasične in atipične ugotovimo, da je leta 2007 v PBI uporabljenih 30,3 % klasičnih in 54,8 % atipičnih AP, preostali delež predstavljata depo AP (7,9 %) in litij (7,0 %).

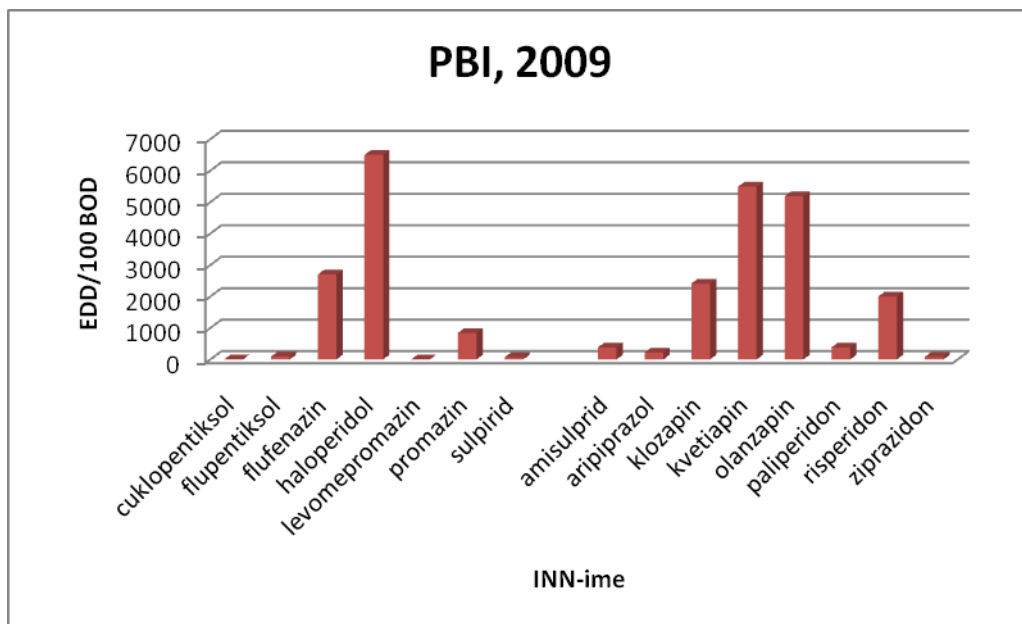
Graf 3.10: Uporaba klasičnih in atipičnih AP v EDD/100 BOD (PBI, 2008)



Iz Grafa 3.10 je razvidno, da je glede EDD/100 BOD v PBI leta 2008 na prvem mestu haloperidol, sledita mu olanzapin in kvetiapin.

Z razdelitvijo AP v klasične in atipične ugotovimo, da je leta 2008 v PBI uporabljenih 34,0 % klasičnih in 52,5 % atipičnih AP, preostali delež predstavljata depo AP (9,2 %) in litij (4,3 %).

Graf 3.11: Uporaba klasičnih in atipičnih AP v EDD/100 BOD (PBI, 2009)



Iz Grafa 3.11 je razvidno, da je glede EDD/100 BOD v PBI leta 2009 na prvem mestu haloperidol, sledita mu kvetiapin in olanzapin.

Z razdelitvijo AP v klasične in atipične ugotovimo, da je leta 2009 v PBI uporabljenih 34,0 % klasičnih in 53,7 % atipičnih AP, preostali delež predstavljata depo AP (7,5 %) in litij (4,8 %).

4.1.2 UPORABA DEPO AP V PBI V OBDOBJU OD 1999 – 2009

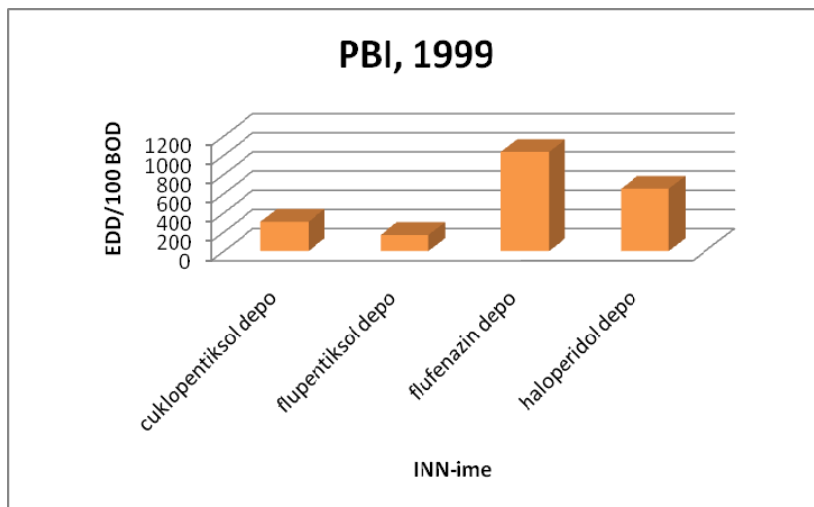
Depo AP, ki so predstavljeni v Tabeli 4, so AP s podaljšanim sproščanjem, ki se jih daje parenteralno-IM aplikacija. Depo AP so predstavljeni v svojem poglavju. Da smo jih lahko predstavili v EDD/100 BOD, smo morali predhodno izračunati njihovo uporabo v PBI. Tabelo smo razdelili zaradi lažje preglednosti.

Tabela 4: Uporaba depo AP v EDD/100 BOD (PBI, 1999 – 2009)

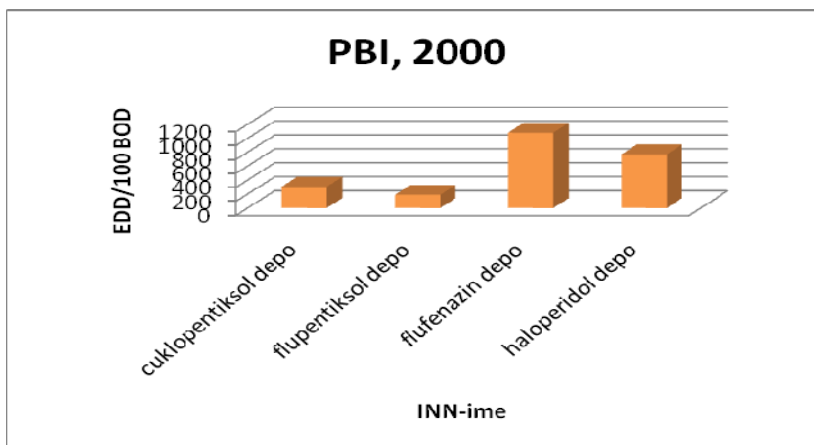
DEPO	1999	2000	2001	2002	2003
cuklopentiksol depo	305,2	304,5	408,1	385,0	359,8
flupentiksol depo	168,0	189,0	266,0	469,0	490,0
flufenazin depo	1033,5	1081,2	1431,0	1399,2	1192,5
haloperidol depo	650,0	770,0	885,0	850,0	965,0
risperidon depo	/	/	/	/	/

DEPO	2004	2005	2006	2007	2008	2009
cuklopentiksol depo	336,0	324,8	367,5	368,2	348,6	240,8
flupentiksol depo	735,0	840,0	511,0	392,0	259,0	280,0
flufenazin depo	1086,5	1229,6	1081,2	948,7	1070,6	1038,8
haloperidol depo	815,0	705,0	565,0	490,0	700,0	470,0
risperidon depo	/	/	/	40,0	310,0	230,0

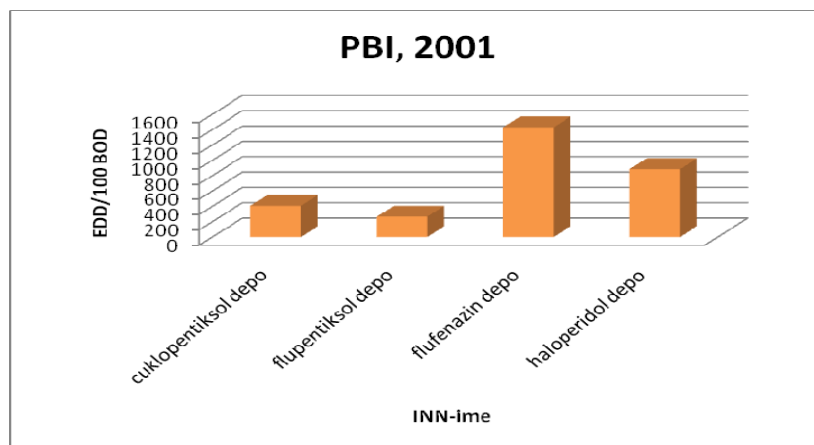
Graf 4.1: Uporaba depo AP v EDD/100 BOD (PBI, 1999)



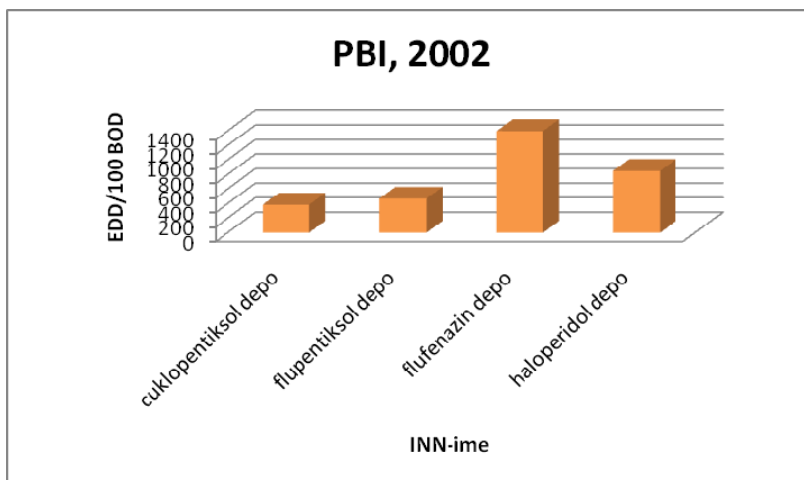
Graf 4.2: Uporaba depo AP v EDD/100 BOD (PBI, 2000)



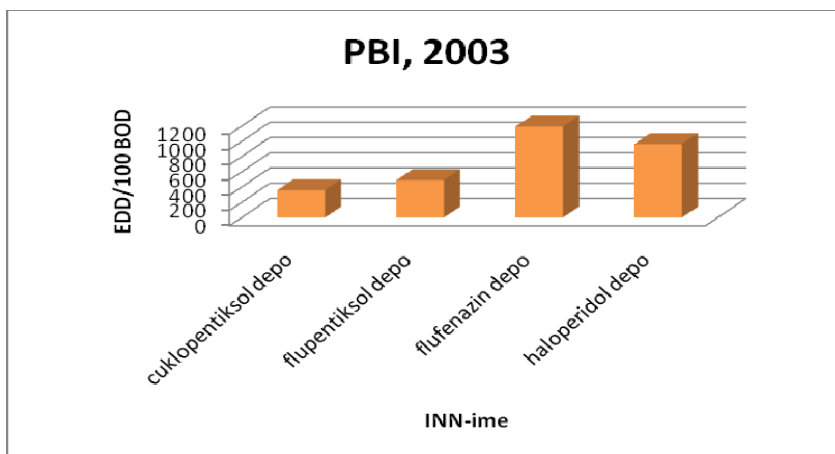
Graf 4.3: Uporaba depo AP v EDD/100 BOD (PBI, 2001)



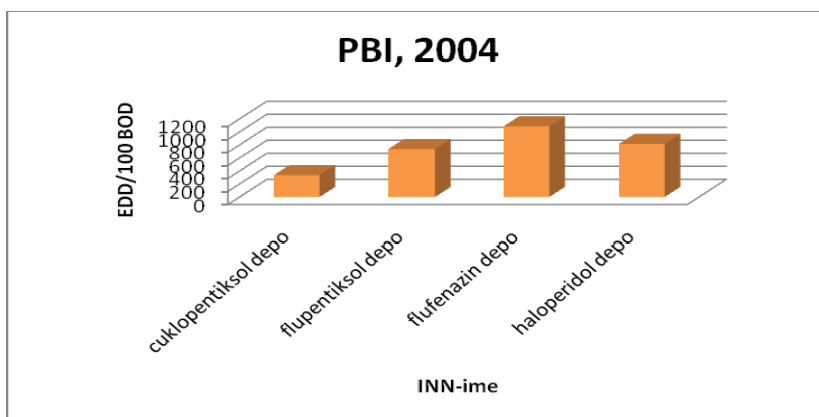
Graf 4.4: Uporaba depo AP v EDD/100 BOD (PBI, 2002)



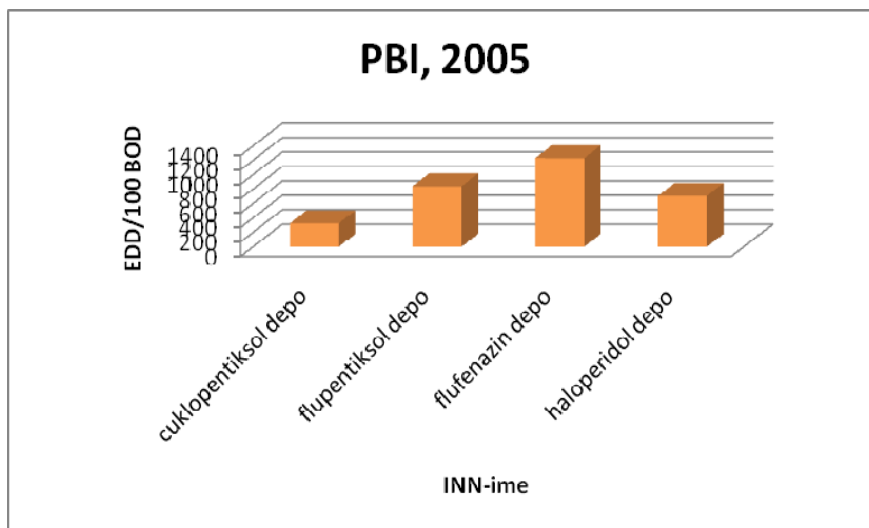
Graf 4.5: Uporaba depo AP v EDD/100 BOD (PBI, 2003)



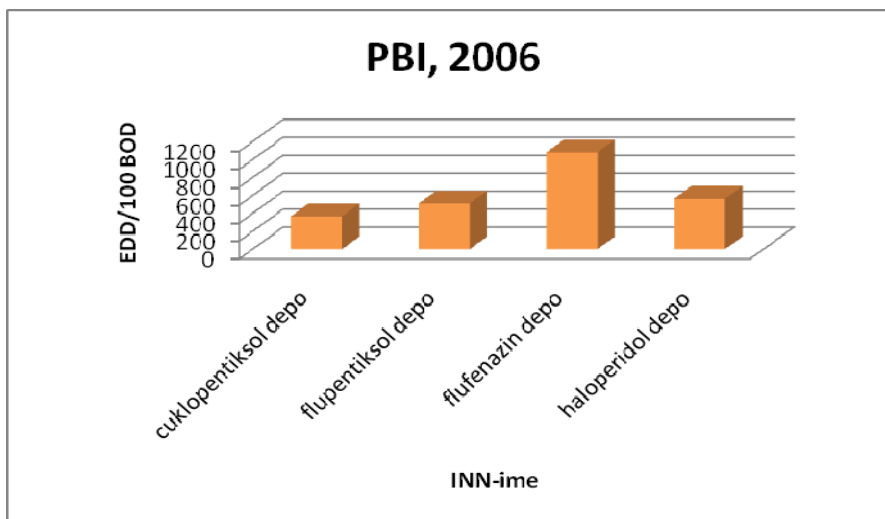
Graf 4.6: Uporaba depo AP v EDD/100 BOD (PBI, 2004)



Graf 4.7: Uporaba depo AP v EDD/100 BOD (PBI, 2005)

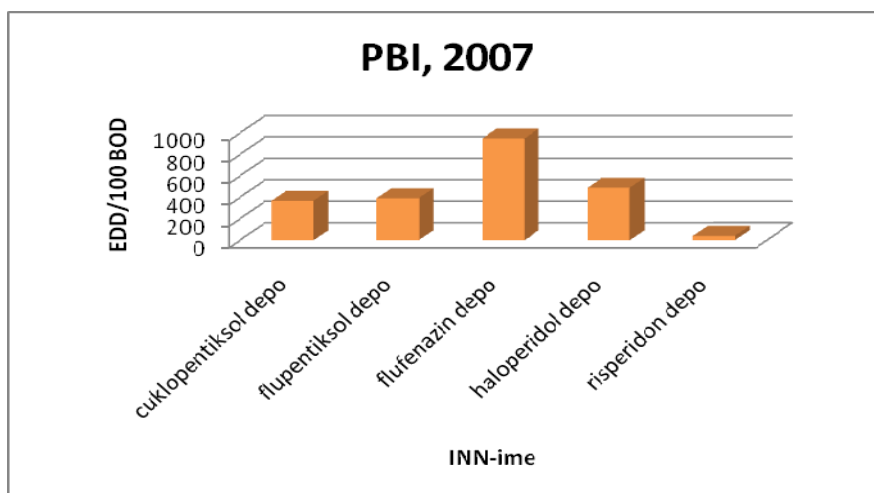


Graf 4.8: Uporaba depo AP v EDD/100 BOD (PBI, 2006)



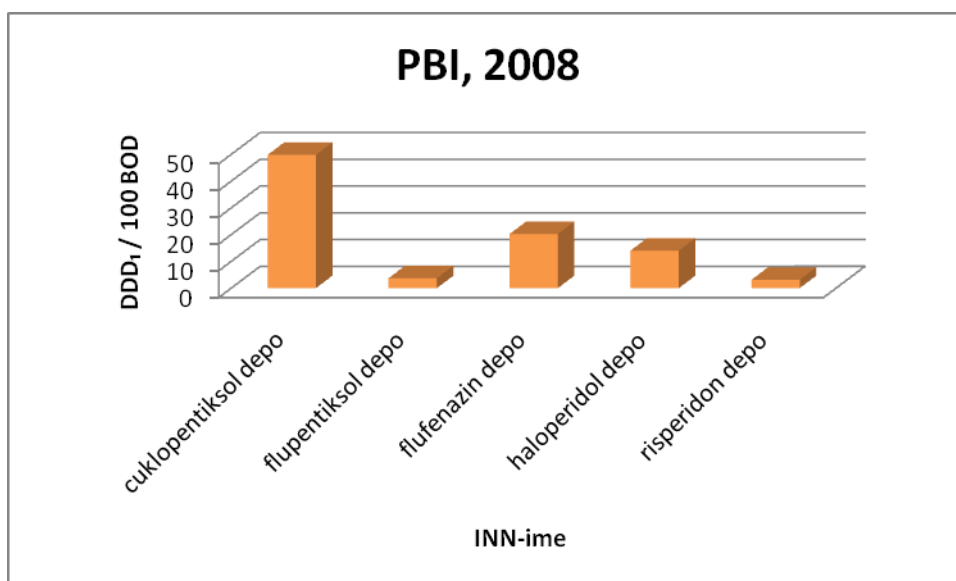
Iz Grafa 4.1 do grafa 4.8 je razvidno, da je pri depo AP glede EDD/100 BOD v PBI v obdobju od leta 1999 do leta 2006 na prvem mestu flufenazin depo, najmanj pa cuklopentiksol depo.

Graf 4.9: Uporaba depo AP v EDD/100 BOD (PBI, 2007)

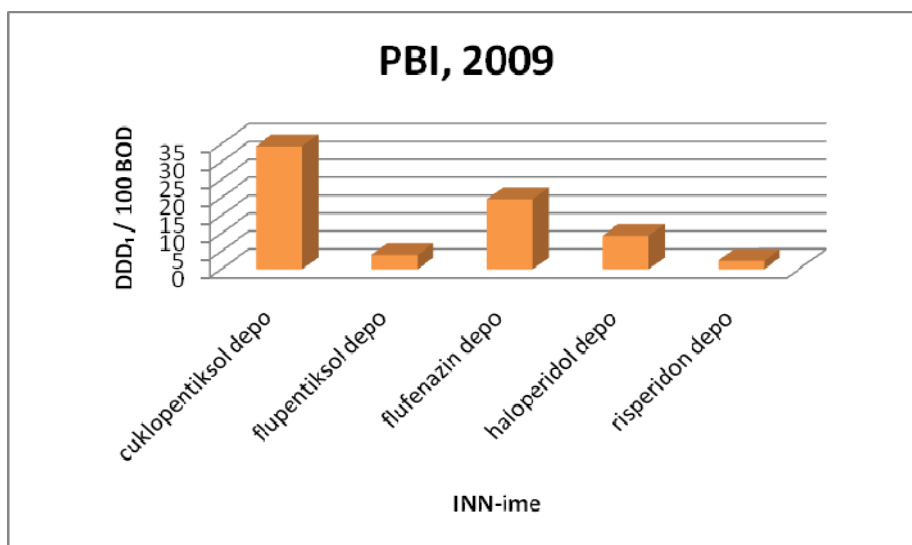


Iz Grafa 4.9 je razvidno, da je pri depo AP glede EDD/100 BOD v PBI leta 2007 na prvem mestu flufenazin depo. V uporabo je vključen nov depo AP, to je risperidon depo.

Graf 4.10: Uporaba depo AP v EDD/100 BOD (PBI, 2008)



Graf 4.11: Uporaba depo AP v EDD/100 BOD (PBI, 2009)



Iz Grafa 4.10 in 4.11 je razvidno, da je pri depo AP glede EDD/100 BOD v PBI leta 2008 in 2009 na prvem mestu cuklopentiksol depo.

Uporaba depo AP v PBI v obdobju od leta 1999 do leta 2009 v EDD/100 BOD variira.

Tabela 4 prikazuje vrednosti parenteralnih depo AP, iz katerih je razvidno, da je med najpogosteje uporabljenimi v EDD/100 BOD flufenazin depo. Prav tako lahko v grafih od 4.1 do 4.11, kjer je prikazana uporaba depo AP, leta 1999 do leta 2007, opazimo, da je najpogosteje uporabljen flufenazin depo, od leta 2008 dalje pa je najpogosteje uporabljen cuklopentiksol depo. Najmanj uporabljen parenteralni depo AP v EDD/100 BOD v PBI v obdobju od 1999 – 2009 pa je risperidon depo, saj se uporablja šele od leta 2007.

4.2 UPORABA AP V EUR V PBI V OBDOBJU 1999 – 2009

Tabela 5: Prikaz stroškov za vsa zdravila, AP in % stroškov za AP glede na vsa zdravila (PBI, 1999 – 2009)

leto	stroški za vsa zdravila (EUR)	stroški za AP (EUR)	% stroški AP / ZD
1999	170.940	77.730	45,5
2000	247.520	124.206	50,2
2001	253.169	136.600	54,0
2002	253.360	149.933	59,2
2003	229.280	131.347	57,3
2004	259.262	147.134	56,8
2005	275.869	146.816	53,2
2006	268.940	156.951	58,4
2007	264.764	152.982	57,8
2008	228.489	125.443	54,9
2009	216.722	119.267	55,0

Iz Tabele 5 lahko razberemo, da stroški za vsa zdravila, stroški za AP in odstotek stroškov za AP glede na stroške vseh zdravil, variirajo. V splošnem gledano so stroški za zdravila in AP leta 2009 večji kot leta 1999. Iz te tabele lahko razberemo, da so bili stroški za zdravila največji leta 2005 in glede na to vrednost, so stroški leta 2009 manjši. Pri stroških AP pa lahko opazimo, da so bili ti največji leta 2004 in glede na to vrednost, so stroški leta 2009 manjši. Pri primerjavi odstotkov pa v splošnem opazimo variiranje, le leta 2002 in leta 2006 opazimo porast, stroški AP so se glede na stroške vseh zdravil približali na skoraj 60 %.

4.3 ČASOVNI PREGLED UPORABE AP IN LITIJA V PBI V OBDOBJU 1999 – 2009

Časovni pregledi klasičnih, atipičnih, depo in treh najpogosteje uporabljenih AP ter litija so predstavljeni v naslednjih poglavjih.

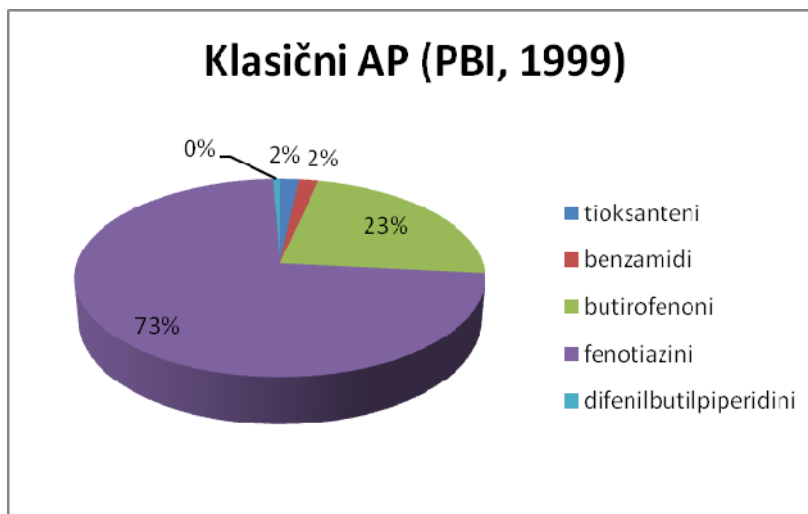
4.3.1 ČASOVNI PREGLED UPORABE KLASIČNIH AP V PBI V OBDOBJU 1999 – 2009

V Tabeli 5 so predstavljeni klasični AP glede na njihovo kemično razdelitev. Klasični AP se po kemični sestavi razdelijo na: tioksantene, benzamide, butirofenone, fenotiazine ter difenilbutilpiperidine.

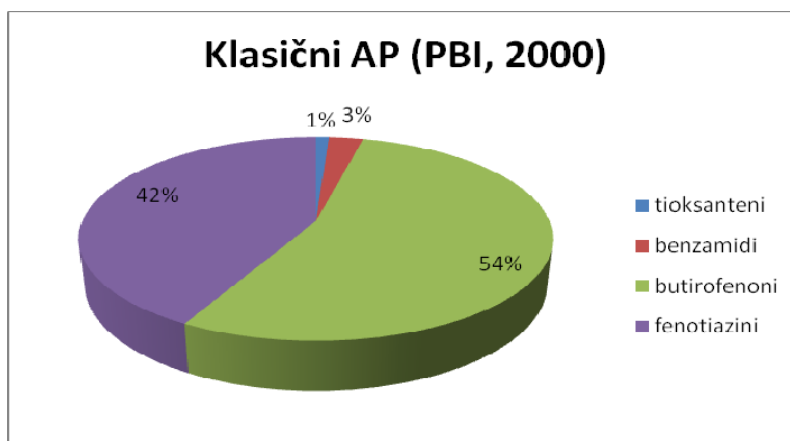
Tabela 6: Klasični AP (PBI, 1999-2009)

INN-ime	EDD/100 BOD										
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
tioksanteni											
- cuklopentiksol	132,0	60,0	70,8	69,6	/	/	64,0	6,0	17,6	24,8	6,4
- flupentiksol	55,0	125,0	245,0	175,0	195,0	125,0	65,0	305,0	65,0	115,0	95,0
benzamidi											
-sulpirid	192,8	493,2	515,0	160,6	36,0	23,3	121,8	6,6	15,4	154,0	70,5
butirofenoni											
- haloperidol	2524,5	9622,8	7590,0	6510,9	5332,8	4672,8	4257,0	4983,0	4818,0	6468,0	6501,0
fenotiazini											
- flufenazin	5237,5	5005,0	4396,3	4442,5	8760,0	3582,5	3062,5	2716,3	2683,8	2475,0	2700,0
- levomepromazin	923,3	913,3	786,0	414,4	119,9	18,4	5,8	4,4	73,8	28,0	0,8
- promazin	1493,1	1351,6	2064,1	1615,2	1376,8	953,6	666,6	897,5	861,9	722,2	841,8
- tioridazin	290,8	231,0	144,2	59,7	65,3	49,8					
difenilbutil-piperidini											
- pimozid	72,6	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

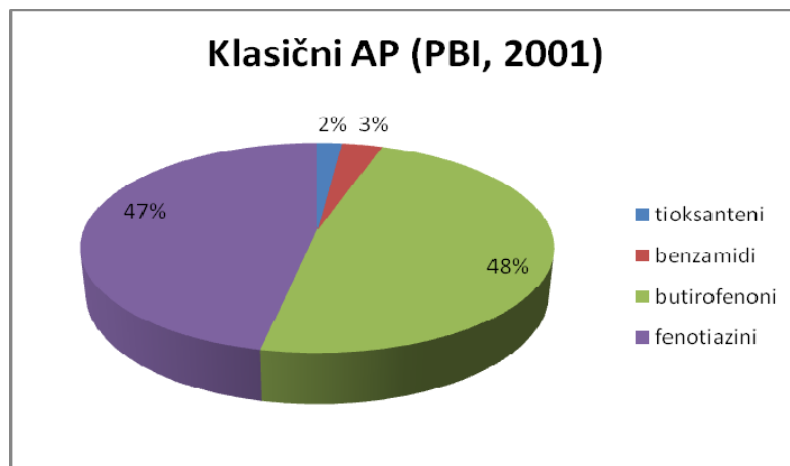
Graf 6.1: Klasični AP - kemična delitev (PBI, 1999)



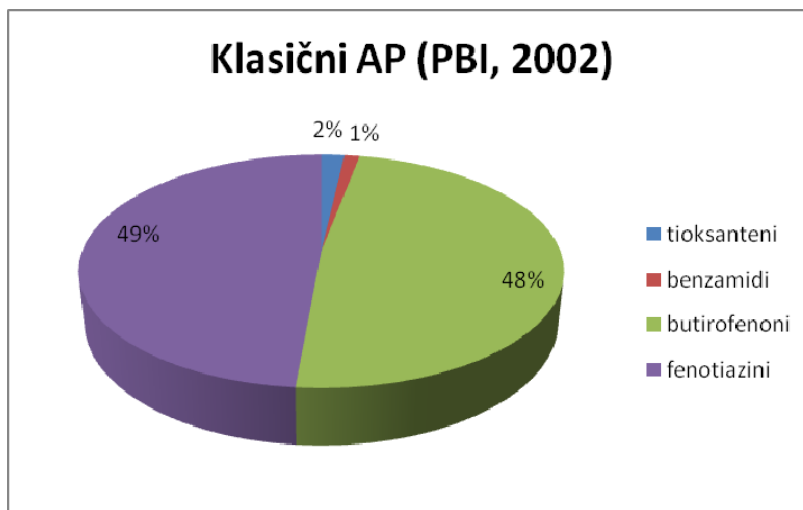
Graf 6.2: Klasični AP - kemična delitev (PBI, 2000)



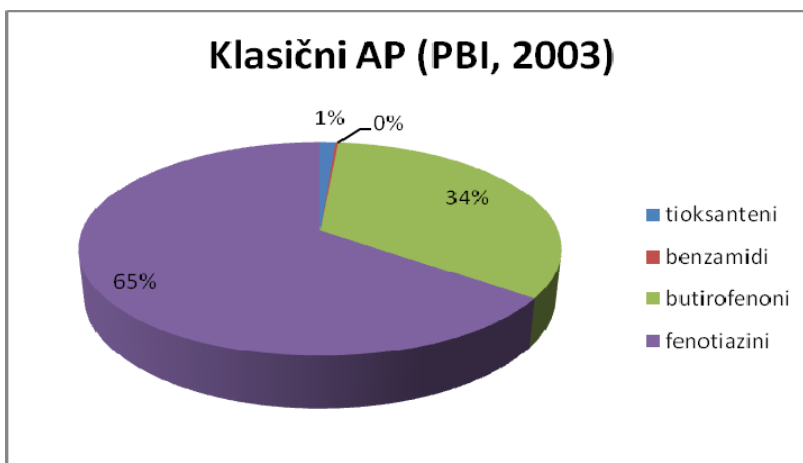
Graf 6.3: Klasični AP - kemična delitev (PBI, 2001)



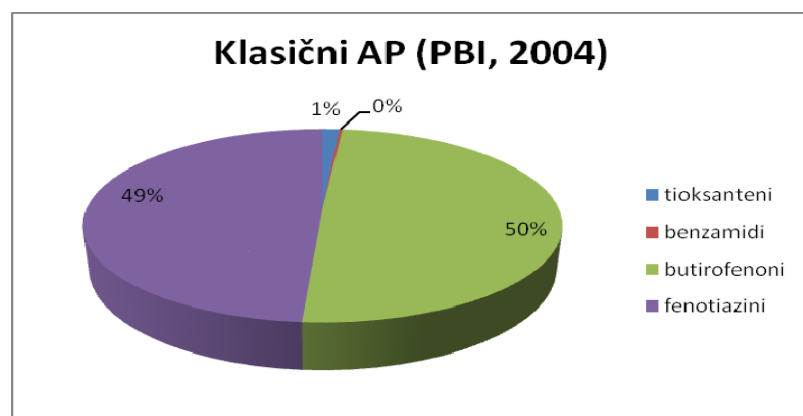
Graf 6.4: Klasični AP - kemična delitev (PBI, 2002)



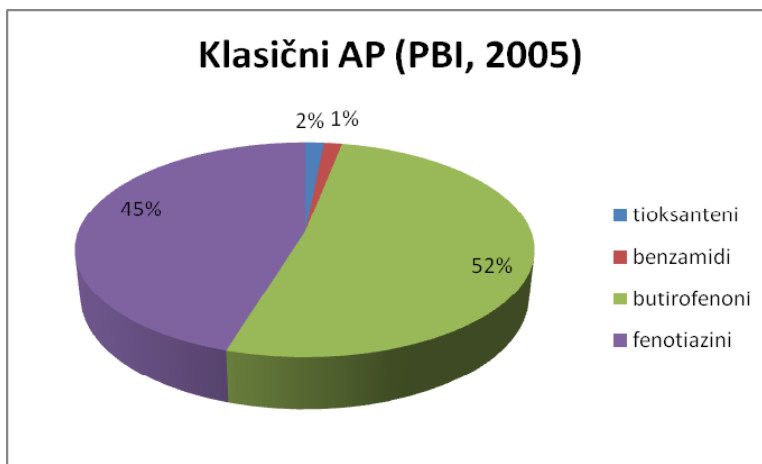
Graf 6.5: Klasični AP - kemična delitev (PBI, 2003)



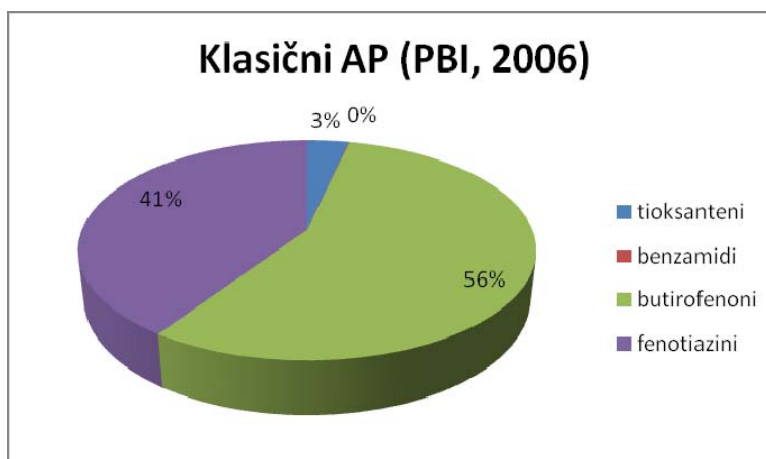
Graf 6.6: Klasični AP - kemična delitev (PBI, 2004)



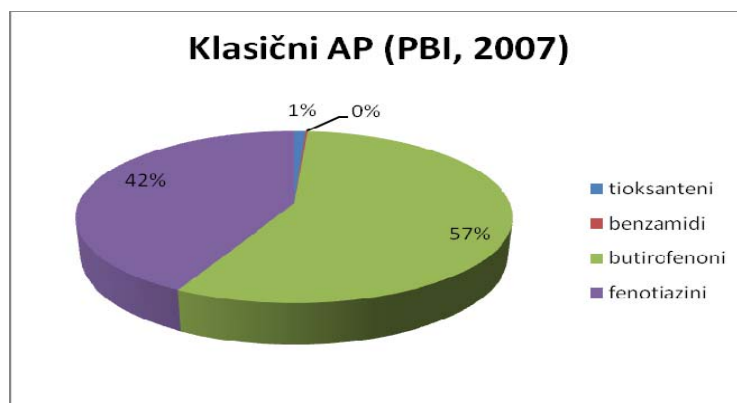
Graf 6.7: Klasični AP - kemična delitev (PBI, 2005)



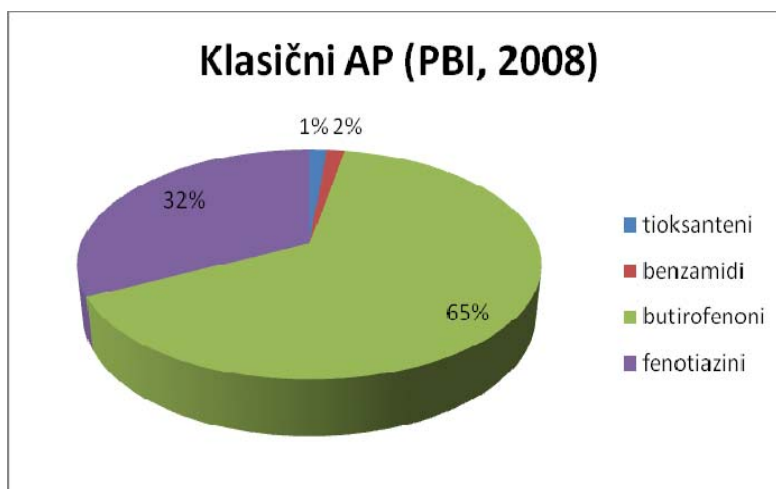
Graf 6.8: Klasični AP - kemična delitev (PBI, 2006)



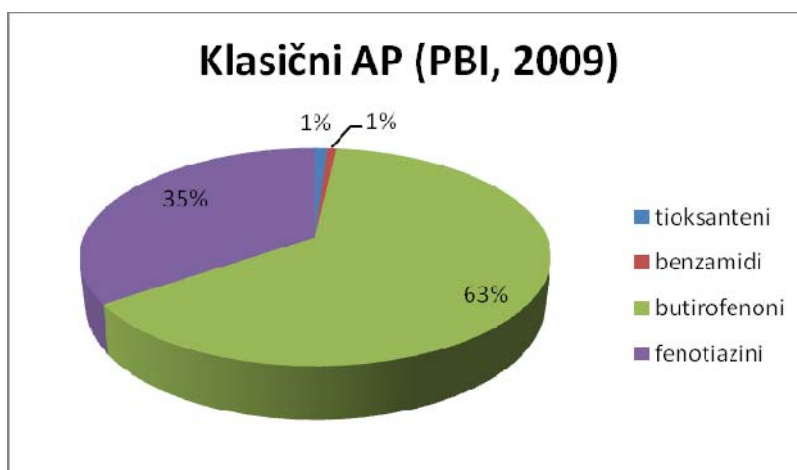
Graf 6.9: Klasični AP - kemična delitev (PBI, 2007)



Graf 6.10: Klasični AP- kemična delitev (PBI, 2008)



Graf 6.11: Klasični AP- kemična delitev (PBI, 2009)



Zmanjševanje uporabe klasičnih AP v PBI je opazen pri večini predstavnikov te skupine. Če gledamo na splošno uporabo klasičnih AP, lahko v Tabeli 6 opazimo padec uporabe od leta 1999 do leta 2002, nato v letu 2003 naraste, nato spet pada uporaba do leta 2009. Pri Grafih 6.1 do 6.11 pa lahko opazimo, da se od klasičnih AP v večji meri uporabljajo butirofenoni.

V navedenem obdobju je v PBI od klasičnih AP v EDD/100 BOD največkrat uporabljen haloperidol, sledita mu flufenazin in promazin.

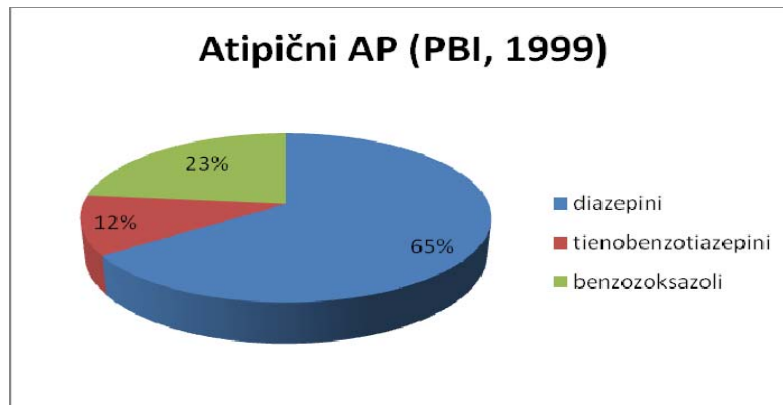
4.3.2 ČASOVNI PREGLED UPORABE ATIPIČNIH AP V PBI V OBDOBJU 1999 – 2009

V Tabeli 7 so predstavljeni atipični AP glede na njihovo kemično razdelitev. Atipični AP se po kemični sestavi razdelijo na: benzamide, kinolinske derivate, diazepine, dibenzotiazepine, tienobenzotiazepine, benzozoksazole ter benzotiazolilpiperazine.

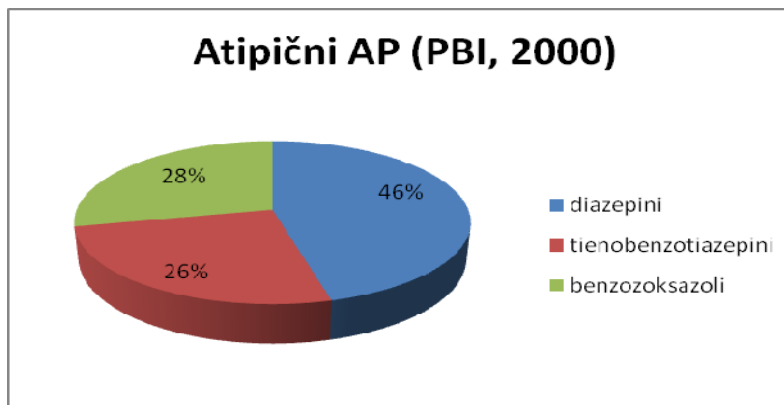
Tabela 7: Atipični AP (PBI, 1999 – 2009)

INN ime	EDD/100 BOD										
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
benzamidi											
-amisulprid	/	/	/	/	/	830,4	478,5	175	530,7	140,0	385,0
kinolinski derivati											
-aripiprazol	/	/	/	/	/	/	288,6	187,5	312,5	81,1	221,2
diazepini											
-klozapin	5706,3	5199,2	4377,4	4492,3	4470,5	3908,4	3580,1	3736,0	2736,0	2813,6	2413,0
dibenzotiazepini											
-kvetiapin	/	/	425,4	1937,0	1073,8	2640,3	7113,6	6693,4	4721,6	4573,4	5492,2
tienobenzotiazepini											
-olanzapin	994,0	2928,0	3004,0	3872,0	3264,0	4480,0	3150,0	7040,0	5636,0	5826,0	5194,0
benzozoksazoli											
-paliperidon	/	/	/	/	/	/	/	/	/	6,6	382,8
-risperidon	2032,8	3201,0	3465,0	3966,6	3227,4	1683,0	1630,2	1221,0	1287,0	1953,6	1999,8
benzotiazolilpiperizini											
-ziprazidon	/	/	/	/	/	77,3	196,2	199,0	209,1	19,4	87,2

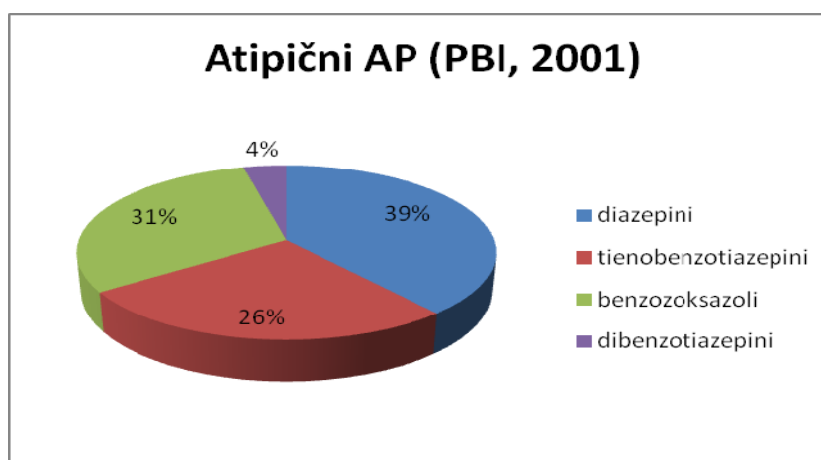
Graf 7.1: Atipični AP - kemična delitev (PBI, 1999)



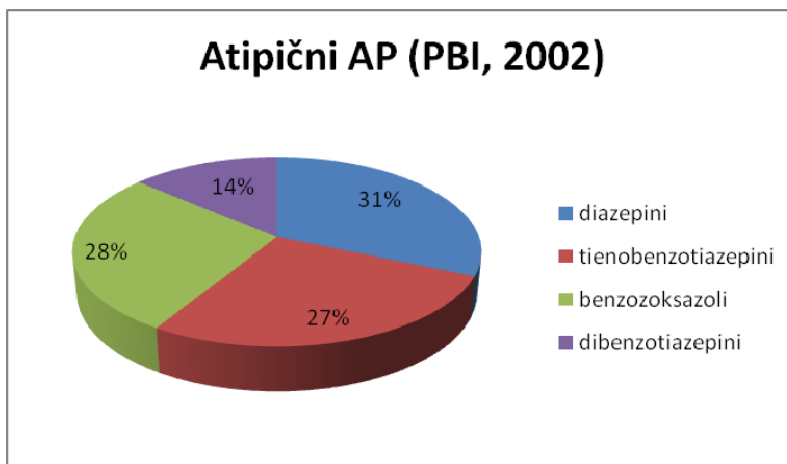
Graf 7.2: Atipični AP - kemična delitev (PBI, 2000)



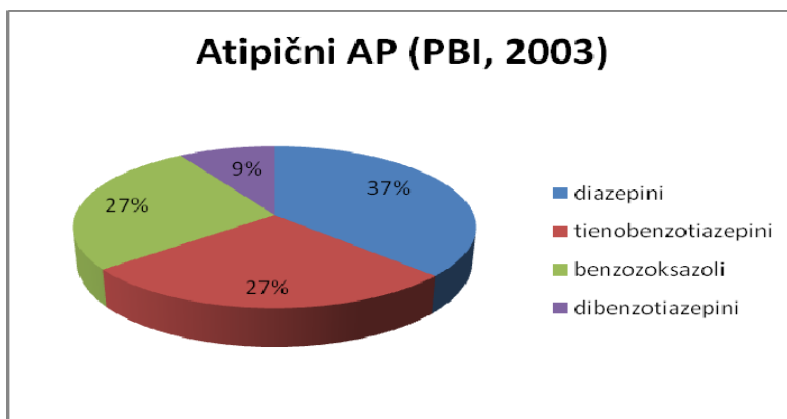
Graf 7.3: Atipični AP - kemična delitev (PBI, 2001)



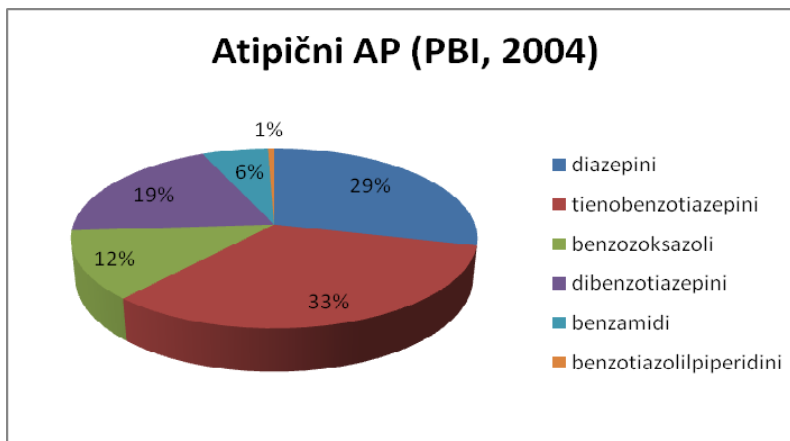
Graf 7.4: Atipični AP- kemična delitev (PBI, 2002)



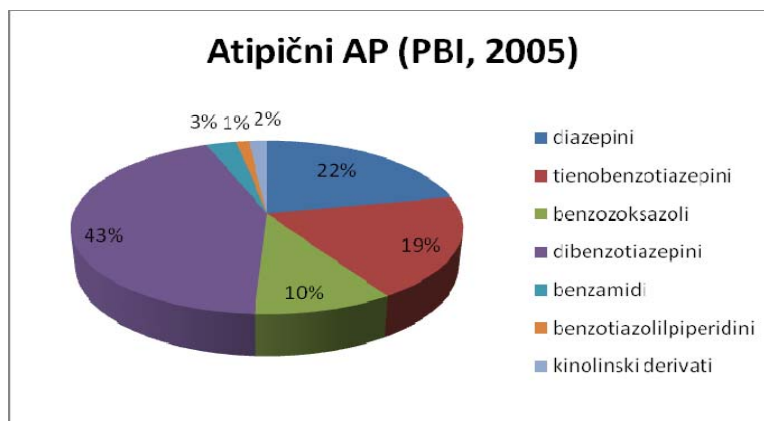
Graf 7.5: Atipični AP- kemična delitev (PBI, 2003)



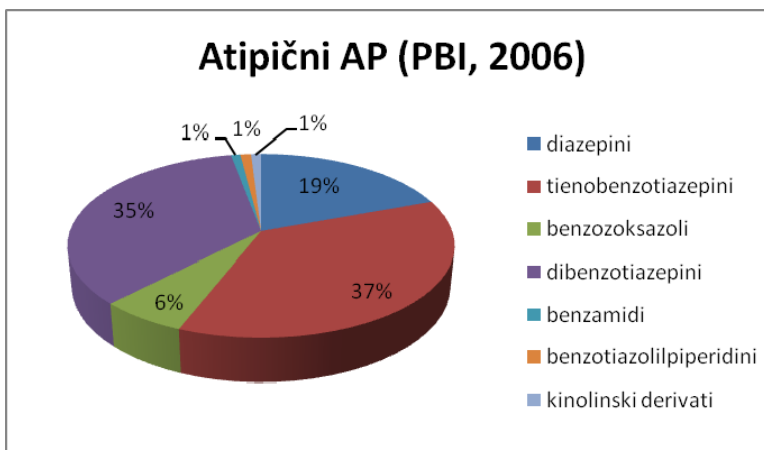
Graf 7.6: Atipični AP- kemična delitev (PBI, 2004)



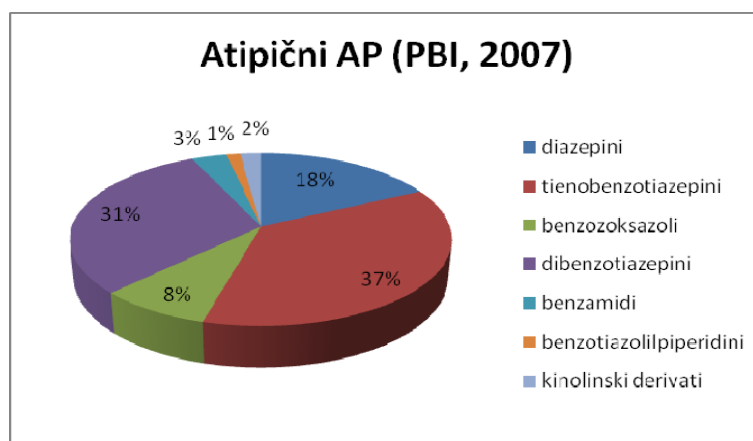
Graf 7.7: Atipični AP - kemična delitev (PBI, 2005)



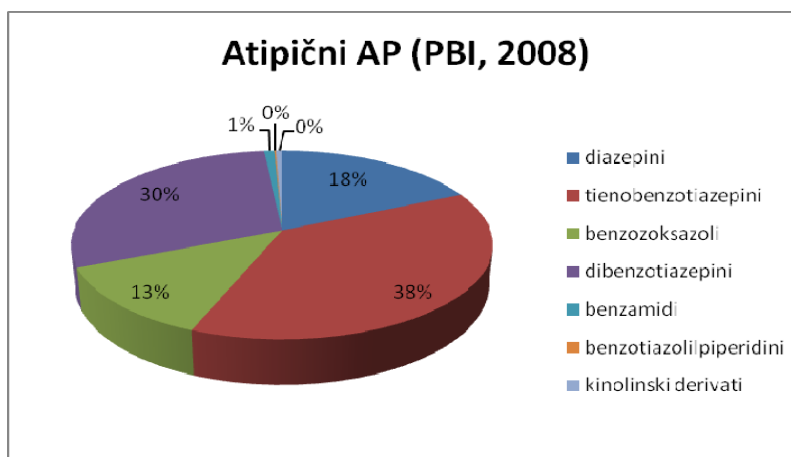
Graf 7.8: Atipični AP - kemična delitev (PBI, 2006)



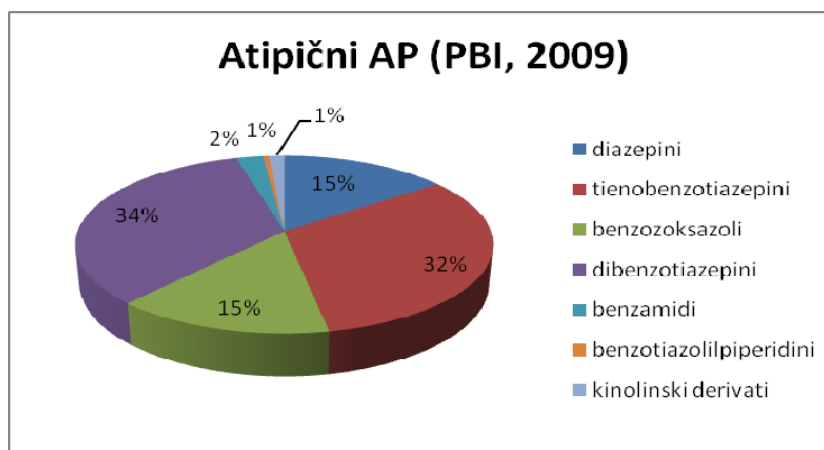
Graf 7.9: Atipični AP- kemična delitev (PBI, 2007)



Graf 7.10: Atipični AP- kemična delitev (PBI, 2008)



Graf 7.11: Atipični AP- kemična delitev (PBI, 2009)



Pri atipičnih AP je večinoma opaziti naraščajočo porabo glede EDD/100 BOD, opazimo pa tudi nihanja pri posameznih predstavnikih. Če pa v splošnem gledamo uporabo atipičnih AP, do leta 2002 naraste, nato malo upade, od leta 2003 naprej se ponovno poveča njihova uporaba. Pri Grafih 7.1 do 7.11 pa lahko opazimo, da so se od atipičnih AP na začetku v večji meri uporabljali diazepini, sedaj pa so v ospredje prišli dibenzotiazepini in tienobenzotiazepini.

Celokupna uporaba atipičnih AP v PBI v letih od 1999 do 2009 pokaže, da je bil v omenjenih letih največ uporabljen v EDD/100 BOD klozapin, sledijo mu olanzapin in risperidon.

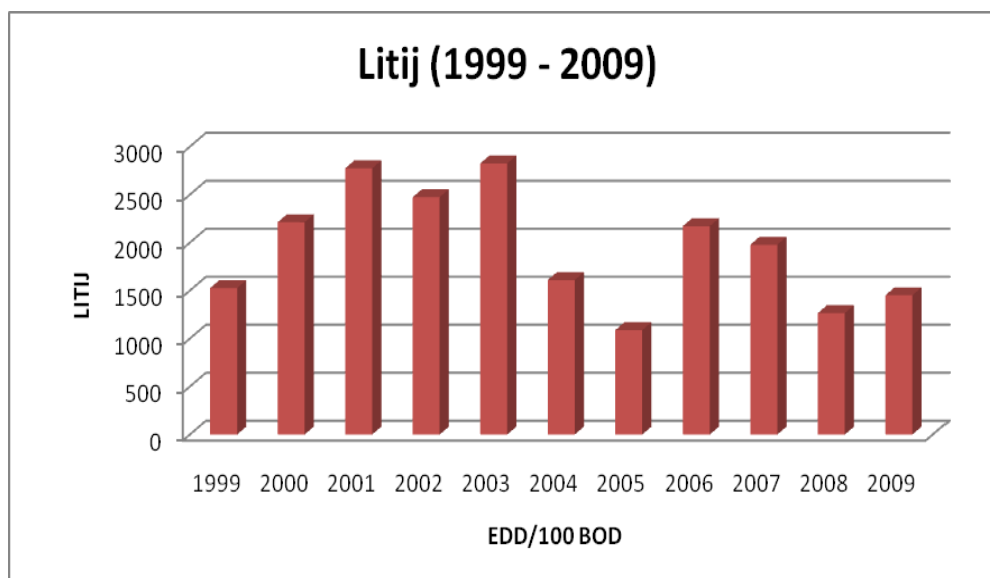
4.3.3 ČASOVNI PREGLED UPORABE LITIJA V PBI V OBDOBJU 1999 – 2009

V Tabeli 8 je prikazan časovni pregled uporabe litija, kateri je glede na vse AP v PBI v obdobju od 1999 – 2009 kar tretji najpogosteje uporabljeni.

Tabela 8: Litij (PBI, 1999 – 2009)

INN-ime	EDD/100 BOD										
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
litij	1526,7	2212,3	2774,5	2473,8	2825,3	1610,0	1087,6	2171,6	1978,3	1265,6	1451,3

Graf 8.1: Časovni prikaz uporabe litija (PBI, 1999 – 2009)

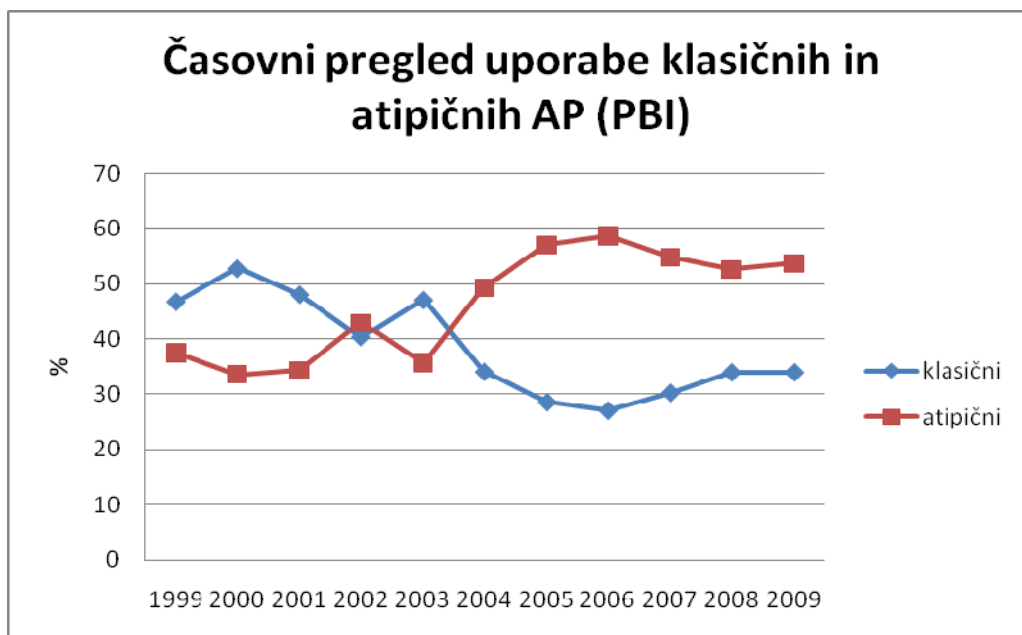


Iz Tabele 8 in Grafa 8.1 lahko razberemo, da uporaba litija v PBI od leta 1999 do leta 2001 narašča, nato malo pade, leta 2003 spet naraste in nato njegova vrednost pade, največ pade njegova uporaba leta 2005, nato spet naraste in pade. Tako da v splošnem lahko pri uporabi litija opazimo padce in naraščanje.

4.3.4 ČASOVNI PREGLED UPORABE KLASIČNIH IN ATIPIČNIH AP V PBI V OBDOBJU 1999 – 2009

V Grafu 10 je lepo razvidno v kakšnem razmerju so klasični in atipični AP v PBI v obdobju 1999 – 2009. Razliko do 100% predstavljajo depo AP in litij.

Graf 10: Primerjava uporabe klasičnih in atipičnih AP (PBI, 1999-2009)

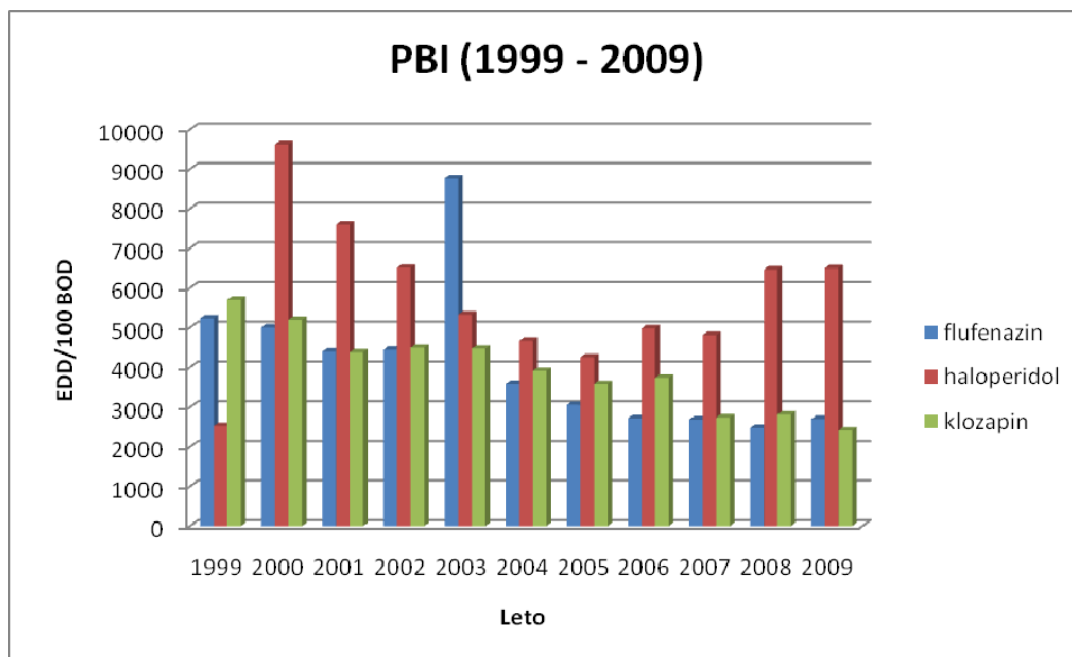


V Grafu 10 je prikazana primerjava uporabe klasičnih in atipičnih AP v PBI od leta 1999 do leta 2009, iz katere lahko razberemo, da se uporaba obeh zelo razlikuje. V splošnem pri atipičnih opazimo večjo uporabo, pri klasičnih AP pa se uporaba z leti zmanjšuje. Če pa posamezno vrednotimo uporabo, lahko opazimo, da se v obdobju od leta 1999 do 2002 poraba (EDD/100 BOD) atipičnih AP veča, medtem ko se izdaja klasičnih v tem času zmanjša. Nato pri obeh AP leta 2003 opazimo spremembe, uporaba atipičnih AP se zmanjša, medtem ko se uporaba klasičnih uporaba poveča. Od leta 2003 naprej pa je razvidno, tako kot smo že rekli za splošno porabo, se uporaba atipičnih AP poveča, uporaba klasičnih AP pa zmanjša. Iz tega grafa je tudi razvidno, da uporaba atipičnih AP predstavlja več kot 50 % delež vseh AP, medtem ko je delež klasičnih AP sedaj precej nižji. Delež klasičnih je leta 1999 predstavljal kar 50 %, več kot delež atipičnih AP, v zadnjih letih le še okoli 30 % vseh AP, kar je še en dokaz, da v ospredje prihaja uporaba atipičnih AP.

4.3.5 ČASOVNI PREGLED UPORABE TREH NAJPOGOSTEJE UPORABLJENIH AP V PBI V OBDOBJU 1999 – 2009

Časovni pregled uporabe treh najpogosteje uporabljenih AP v PBI v obdobju od 1999 – 2009, je predstavljen v grafu 11. To raziskavo smo opravili z namenom, ugotoviti, kakšna je bila njihova medsebojna uporaba oziroma v kolikšni meri so se ti AP uporabili.

Graf 11: Primerjava treh najpogosteje uporabljenih AP v EDD/100 BOD (PBI, 1999 – 2009)



Iz Grafa 11 je razvidno, da so med tremi najpogosteje uporabljenimi AP v EDD/100 BOD flufenazin, haloperidol in klozapin. Med temi tremi je največ uporabljen haloperidol, ki spada med klasične AP, ravno tako tudi flufenazin, ki je kot drugi najpogosteje uporabljeni AP. Kot tretje najpogosteje uporabljeni AP v PBI je torej klozapin, ki spada med atipične AP. Opazimo lahko, da čeprav so ti AP trije najpogosteje predpisani, se tudi njihova uporaba med seboj razlikuje. Pri haloperidolu lahko opazimo, da se njegova uporaba od leta 2000 do leta 2004 zmanjša, nato se njegova uporaba poveča. Pri flufenazinu je iz tega grafa razvidno, da gre za enakomerno uporabo v vseh teh letih, le uporaba leta 2003 zelo izstopa, saj je njegova uporaba to leto zelo visoka. Pri klozapinu uporaba variira, vendar se je njegova uporaba v vseh teh letih zmanjšala.

5 RAZPRAVA

Izkušnje pri zdravljenju psihoz so pokazale, da je zgodnje ukrepanje precej boljše kakor (pre)pozna pomoč. Zdravljenje psihoz z zdravili predstavlja pomemben dosežek v napredku obravnave teh bolezni, vendar pa idealnega AP zaenkrat še ne poznamo, zato je še toliko pomembneje med njimi izbrati takega, ki kaže čim več antipsihotičnih ter čim manj neželenih učinkov.

Pri spremljanju uporabe AP v obdobju od leta 1999 do leta 2009 zasledimo pri klasičnih in atipičnih AP različna variiranja kar se tiče predpisovanja le-teh v EDD/100 BOD. Posamezni AP izstopajo, glede nato ali se veliko uporabljajo oziroma je njihova uporaba minimalna. Izpostavim lahko tri najpogosteje uporabljene učinkovine, kar je razvidno iz Grafa 10: najpogosteje uporabljen AP v EDD/100 BOD je klozapin, sledita mu kvetiapin in litij. Klozapin in kvetiapin spadata med atipične AP. Če podrobneje pogledamo podatke iz Tabele 1.4 in iz Priloge 3, kjer so neželeni učinki bolj podrobno razloženi, lahko opazimo, da ima tako klozapin, kot najpogosteje uporabljeni AP, kot tudi kvetiapin vrsto neželenih učinkov in zato je zelo pomembno, da se spremlja potek zdravljenja. Kot sem že omenila, je potrebno skrbno spremljati zdravljenje in vsakega bolnika obravnavati individualno.

Da bi dobili primerljive podatke o uporabi posameznih AP, smo morali SC uporabljenih AP pretvoriti v PDD/100 BOD, za nekatere AP, pa smo morali izračunati še EDD/100 BOD. Ekvivalentnost in izračun za posamezen AP smo že pojasnili pri metodologiji, vendar naj še enkrat omenimo, da se jakost posameznih antipsihotikov (ekvivalentne odmerke) določa na podlagi primerjave z jakostjo CPZ. Klorpromazin služi kot osnovna učinkovina z učinkovitostjo 1,0. Za vse tiste AP, katerih odmerki ni ekvivalenten odmerku CPZ, smo morali izračunati EDD/100 BOD (Enačba 2). Za AP, katerih odmerki so ekvivalentni odmerku CPZ, nam tega ni bilo potrebno računati, zato smo uporabili kar PDD/100 BOD (amisulprid, klozapin, levomepromazin, promazin, sulpirid, tioridazin).

V Tabeli 2 imamo podane vrednosti v PDD in EDD/100 BOD od leta 1999 do leta 2009 za klasične, atipične in depo AP ter predstavnike obeh skupin, kakor tudi za litij. V Tabeli 3 je predstavljena uporaba klasičnih in atipičnih AP v EDD/100 BOD, ki smo jih primerjali med seboj.

V Tabeli 3 in v Grafih od 3.1 do 3.11 lahko opazimo, da sta ukinjena pimozid in tioridazin, pimozida se ne uporablja več od leta 2000, tioridazina pa od leta 2005. Takrat se je začelo uporabljati druge AP, ki so se bolje uveljavili, kot na primer aripiprazol in ziprazidon.

Iz Tabele 4, ter iz Grafov 4.1 do 4.11 lahko opazimo uporabo depo AP v PBI od leta 1999 do leta 2009 v EDD/100 BOD. Te AP smo razvrstili v posebno skupino, ker se od ostalih AP razlikujejo po načinu uporabe in jih lahko primerjamo le med sabo. Tako je med najpogosteje uporabljenimi depo AP, cuklopentiksol depo, od ostalih depo AP, vrednosti uporabe variirajo in niso visoke.

V Grafu 10 so predstavljeni klasični in atipični AP v %. Pri primerjavi, lahko opazimo veliko razliko med obema skupinama. Uporaba atipičnih AP v % je višja kot uporaba klasičnih AP. Atipični AP zavzemajo kar 50 % delež, glede na vse AP, medtem ko klasični AP predstavljajo leta 1999 kar 50 % delež uporabe, v zadnjih letih pa le še okoli 30 %. S to razlago pa lahko potrdimo **Hipotezo 1**, ki pravi, da je bila v PBI uporaba atipičnih večja kot uporaba klasičnih AP. Pri tem je seveda potrebno omeniti še depo AP, ki predstavljajo okoli 10 %, ter litij, ki predstavlja okoli 7 % delež uporabe vseh AP.

Kemična razdelitev klasičnih in atipičnih AP pokaže podrobno razvrstitev posamezne skupine AP glede na njihovo kemično sestavo in zasedenost posameznih AP v njih. Klasični AP so razdeljeni v tioksantene, benzamide, fenotiazine, butirofenone in difenilbutilpiperidine (Tabela 6). Od vseh teh kemičnih skupin so v PBI v obdobju od leta 1999 do leta 2009 najpogosteje uporabljeni butirofenoni, najmanj difenilbutilpiperidini. Tako so od leta 2000 naprej najmanj uporabljeni tioksanteni, nato benzamidi in fenotiazini, največ pa butirofenoni. Pri fenotiazinih, ki od začetka predstavljajo kar 70 % delež vseh klasičnih AP, se je uporaba z leti zmanjšala, v ospredje so prišli butirofenoni ter benzamidi, kateri predstavnik je le sulpirid. S to razlago moram ovreči **Hipotezo 2**, ki pravi, da so med najpogosteje uporabljenimi klasičnimi AP v obdobju od leta 1999 do leta 2009 v PBI fenotiazini, tako kot smo predvidevali.

Atipični AP se delijo v več skupin; in sicer: benzamidi, kinolinski derivati, diazepini, dibenzotiazepini, tienobenzotiazepini, benzozoksazoli, benzotiazolilpiperazini (Tabela 6).

V Grafih od 6.1 do 6.11 lahko opazimo, da so med najbolj zastopanimi atipičnimi AP diazepini oziroma kot edini predstavnik te skupine, ki je že tako najbolj uporabljeni AP, klozapin. Skozi obdobje od leta 1999 do leta 2009 se razlike med skupinami manjšajo, delež diazepinov se zmanjša celo 30 % in v ospredje pridejo predvsem dibenzotiazepini, od ostalih skupin pa vrednosti variirajo.

Poleg klasičnih in atipičnih AP je potrebno še komentirati uporabo litija, saj je kot drugi najpogosteje predpisani AP, prav tako potreben pozornosti kot ostali AP. Pri litiju lahko opazimo vzpone in padce (Graf 8.1), v splošnem pa vrednosti variirajo.

Depo AP sem že omenila, vendar v grafu 9.1, lahko opazimo tako kot pri litiju tudi tukaj variiranje vrednosti v EDD/100 BOD, vendar gre za manjše vrednosti kot pri litiju.

Nenazadnje pa je potrebno omeniti tudi stroške. Stroški za AP so zelo visoki glede na vsa zdravila, kar je razumljivo, glede na to, da spremljamo uporabo AP v psihiatrični bolnišnici. Podatke, ki sem jih pridobila s pomočjo Letnih poročil bolnišnične lekarne, sem lahko uporabila le v celoti, kar se tiče stroškov za zdravila, ter stroškov za AP. Posamezno gledano bi bilo nerealno, ker so bili nekateri AP tudi donirani, tako da sem povzela le skupne stroške za posamezno leto. Stroški so prikazani v Tabeli 5, kjer je razvidno, kakšen delež stroškov vseh zdravil predstavljajo stroški AP. Le leta 1999 je ta delež pod 50 %, kasneje so te vrednosti višje od 50 %, v letu 2004 in 2006 lahko zaznamo skoraj 60 %. Če izračunam povprečje 11-ih let lahko trdimo, da se je v obdobju od leta 1999 do leta 2009 za AP glede na vsa zdravila porabilo več kot 50% vseh sredstev, s tem pa tudi potrdimo **Hipotezo 3.**

6 SKLEP

V naši raziskavi smo prišli do naslednjih zaključkov:

- 1.) V PBI se je v večji meri uporabljalo atipične AP kot klasične. Delež klasičnih AP je v zadnjih letih le še okoli 30 %, kar je pozitivno, saj največ ekstrapiramidnih stranskih učinkov povzročajo ravno klasični AP.
- 2.) V uporabo v PBI prihajajo novi depo AP, kar je pozitivno, saj se z uvajanjem novih zmanjšujejo neželeni učinki, učinkovitost pa se ohranja. Depo AP predstavljajo okoli 10 % vseh uporabljenih AP v PBI.
- 3.) V povprečju se je v PBI za AP v obdobju 1999 – 2009 namenilo od 45 – 60 % vseh stroškov za zdravila.
- 4.) Čeprav se delež uporabljenih AP zmanjšuje, ti še vedno predstavljajo relativno visok delež v farmakoterapiji, to je več kot 50 % vseh porabljenih zdravil.
- 5.) Zavedati se je potrebno, da na tržišče prihajajo novi AP. Nekateri, ki so v zadnjih letih prišli v uporabo, spadajo v skupino atipičnih AP, kar je zelo dobro, saj je potrebno, da so v vsakdanji rabi učinkovita zdravila, ki imajo čim manj neželenih učinkov in so tako za bolnika lažje prenosljiva in varnejša.

7 LITERATURA

1. Bačar C.: Uporaba antipsihotikov. Zbornik. Strokovno izpopolnjevanje za magistre farmacije v letu 2010. Ljubljana: Lekarniška zbornica Slovenije, 2010: 7 – 29
2. Kores Plesničar B.: Osnove psihofarmakoterapije. Medicinska fakulteta Maribor, 2008: 45-52, 54-60
3. Bačar C.: Antipsihotiki, seminarska naloga pri predmetu Molekularne osnove farmaceutske kemije. Junij 2000
4. Folks G. D., Keltner L. N.: Psychotropic Drugs, Fourth edition. ZDA, 2005: 98-137
5. Varagić M. V., Milošević M. P.: Farmakologija, Šesnaesto izdanje. Beograd 2001: 120-132
6. Bačar C: Zmanjševanje individualnega in populacijskega tveganja pri zdravljenju duševnih bolezni. Farm. Vestn., 2000; 51:36-229
7. Bačar C.: Modra psihofarmakoterapija 2008. Pharma Swiss d.o.o., Ljubljana 2008: 45-68
8. Register zdravil RS (V, VI, VII, XII). Ministrstvo za zdravstvo, Urad RS za zdravila, Inštitut za varovanje zdravja RS, Ljubljana 1998, 2000, 2002, 2010
9. Bačar C: Poročilo o izdaji antipsihotikov v letih 1999 – 2009 za Psihiatrično bolnišnico Idrija. Lekarna Psihiatrične bolnišnice Idrija
10. Chong M., Chay H., Shinfuku N., Yang s., Kang S., Fujii S., Si T., Chung E.K., Kua E.H.: Prescribing antipsychotic drugs for inpatients with schizophrenia in Asia: Comparison of REAP-2001 and REAP-2004 studies; Asia-Pacific Psychiatry, Volume 2, Issue 2, pages 77-84, June 2010.
11. <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/9/24/table/T1>

12. http://www.ivz.si/register/RZ_ATCN.HTM
13. <http://www.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/alonim/1068.PDF>
14. <http://sl.wikipedia.org/wiki/Slika:Phenothiazin.svg>

8 PRILOGE

Priloga 1: AP v Sloveniji (1)

INN ime	Lastniško ime
amisulprid	SOLIAN
aripiprazol	ABILIFY
cuklopentiksol	CLOPIXOL
cuklopentiksol depo	CLOPIXOL DEPO
flufenazin	MODITEN, LYOGEN*
flufenazin depo	MODITEN DEPO
flupentiksol	FLUANXOL
flupentiksol depo	FLUANXOL DEPO
haloperidol	HALDOL
haloperidol depo	HALDOL DEPO
kvetiapin	KVELUX, KVENTIAX, SEROQUEL, SEROQUEL SR
klozapin	LEPONEX
levomepromazin	NOZINAN
litij	LITHII CARBONATIS, QUILONORM
olanzapin	ZOLRIX, ZYPREXA
paliperidon	INVEGA
pimozid	ORAP FORTE*
promazin	PRAZINE
risperidon	RISPERDAL, RISPOLUX, RISSET, TORENDO
risperidon consta	RISPERDAL CONSTA
sulpirid	EGLONYL, SULPIRID
tioridazin	MELLERIL*
ziprazidon	ZELDOX

*ukinjeno zdravilo

Priloga 2: Farmacevtske oblike antipsihotikov v Sloveniji in njihovi proizvajalci (8, 12)

ABILIFY TBL... 28x10 mg	OTSUKA PHARMACEUTICAL
ABILIFY TBL... 28x15 mg	OTSUKA PHARMACEUTICAL
CLOPIXOL ACUPHASE AMP... 5x50 mg/ml	LUNDBECK A/S
CLOPIXOL DEPOT... 10x200 mg/ml	LUNDBECK A/S
CLOPIXOL TBL... 100x10 mg	LUNDBECK A/S
EGLONYL FORTE TBL A12... 12x200 mg	ALKALOID d.o.o.
EGLONYL CAPS... 30x50 mg	ALKALOID d.o.o.
EGLONYL SOL... 100 mg/2ml	ALKALOID d.o.o.
FLUANXOL DRG... 100x3 mg	LUNDBECK A/S
FLUANXOL DEPOT AMP... 10x40 mg/2ml	LUNDBECK A/S
FLUANXOL DEPOT AMP... 10x20 mg/ml	LUNDBECK A/S
HALDOL DEPO AMP... 5x50 mg/ml	KRKA
HALDOL AMP... 10x5 mg/ml	KRKA
HALDOL SOL 0,2 % 10 ml... 20 mg	KRKA
HALDOL SOL 1% 30 ml... 300 mg	KRKA
HALDOL TBL... 25x2 mg	KRKA
HALDOL TBL... 30x10 mg	KRKA
INVEGA POD. SPROŠČ... 28x3 mg	JANSEN-CILAG
INVEGA POD. SPROŠČ... 28x6 mg	JANSEN-CILAG
INVEGA POD. SPROŠČ... 28x9 mg	JANSEN-CILAG
KVELUX FILM. OBL. TBL... 60x25 mg	LEK
KVELUX FILM. OBL. TBL... 60x100 mg	LEK
KVELUX FILM. OBL. TBL... 60x200 mg	LEK
KVENTIAX FILM. OBL. TBL... 60x25 mg	KRKA
KVENTIAX FILM. OBL. TBL... 60x100 mg	KRKA
KVENTIAX FILM. OBL. TBL... 60x200 mg	KRKA
KVENTIAX FILM. OBL. TBL... 60x300 mg	KRKA
LEPONEX AMP 50 mg/2ml... 5x10 mg	NOVARTIS
LEPONEX TBL... 50x25 mg	NOVARTIS
LEPONEX TBL... 50x100 mg	NOVARTIS
LITHII CARBONATIS TBL... 100x300 mg	LEKARNA LJ. GAL. LAB.
LYOGEN DRG... 10x3 mg	BYK-GULDEN
LYOGEN DRG... 10x6 mg	BYK-GULDEN
MELLERIL TBL... 30x10 mg	NOVARTIS
MELLERIL TBL... 30x100 mg	NOVARTIS
MELLERIL TBL... 30x25 mg	NOVARTIS
MODITEN DEPO AMP... 5x25 mg/ml	KRKA & BRISTOL
MODITEN AMP... 5x2,5 mg	KRKA & BRISTOL
MODITEN DRG... 25x1 mg	KRKA & BRISTOL
MODITEN DRG... 100x2,5 mg	KRKA & BRISTOL

MODITEN DRG...100x5 mg	KRKA & BRISTOL
NOZINAN AMP... 5x25 mg/ml	RHONE POULENS RORER
NOZINAN TBL... 20x50 mg	RHONE POULENS RORER
NOZINAN TBL... 20x100 mg	RHONE POULENS RORER
PRAZINE AMP 50mg ... 10x50 mg/ml	PLIVA
PRAZINE AMP 100 mg... 10x100 mg/ml	PLIVA
PRAZINE DRG... 50x25 mg	PLIVA
PRAZINE DRG... 50x100 mg	PLIVA
QUILONORM RET TBL... 60x450 mg	
RISPERDAL TBL... 20x1 mg	JANSSEN
RISPERDAL TBL... 20x2 mg	JANSSEN
RISPERDAL TBL...20x3 mg	JANSSEN
RISPERDAL TBL...20x4 mg	JANSSEN
RISPERDAL SOL 100ml... 100 mg/ml	JANSSEN
RISPERDAL CONSTA... 37,5 mg	JANSSEN
RISPERDAL CONSTA... 25 mg	JANSSEN
RISPOLUX TBL... 20x0,5 mg	LEK
RISPOLUX TBL... 20x1 mg	SANDOZ GmbH (LEK)
RISPOLUX TBL... 20x2 mg	SANDOZ GmbH (LEK)
RISPOLUX TBL... 20x3 mg	SANDOZ GmbH (LEK)
RISPOLUX 1mg ... 1ml	LEK
RISSET TBL... 20x1 mg	PLIVA
RISSET TBL... 20x2 mg	PLIVA
RISSET TBL... 20x3 mg	PLIVA
RISSET TBL... 20x4 mg	PLIVA
SEROQUEL TBL... 60x25 mg	ASTRA ZENECA UK LIMITED
SEROQUEL TBL... 60x100 mg	ASTRA ZENECA UK LIMITED
SEROQUEL TBL 6+2 ... 6x25 mg + 2x100 mg	ASTRA ZENECA UK LIMITED
SEROQUEL TBL... 60x200 mg	ASTRA ZENECA UK LIMITED
SEROQUEL TBL... 60x300 mg	ASTRA ZENECA UK LIMITED
SEROQUEL SR TBL... 10x50 mg	ASTRA ZENECA UK LIMITED
SEROQUEL SR TBL... 10x300 mg	ASTRA ZENECA UK LIMITED
SEROQUEL SR TBL... 60x200 mg	ASTRA ZENECA UK LIMITED
SEROQUEL SR TBL...60x300 mg	ASTRA ZENECA UK LIMITED
SEROQUEL SR TBL...60x400 mg	ASTRA ZENECA UK LIMITED
SOLIAN TBL... 30x100 mg	SANOFI AVENTIS D.O.O.
SOLIAN TBL... 30x200 mg	SANOFI AVENTIS D.O.O.
SOLIAN TBL... 30x400 mg	SANOFI AVENTIS D.O.O.
SOLIAN 100 mg ... 60 ml	SANOFI AVENTIS D.O.O.
SULPIRID CAPS... 30x50 mg	BELUPO
TORENDO-Q TAB... 28x0,5 mg	KRKA
TORENDO-Q TAB... 28x1 mg	KRKA
TORENDO-Q TAB... 28x2 mg	KRKA
TORENDO TBL... 20x2 mg	KRKA
TORENDO TBL... 20x3 mg	KRKA

ZELDOX CPS 30x20 mg	PFIZER LUXEMBURG
ZELDOX CPS...30x40 mg	PFIZER LUXEMBURG
ZELDOX CPS... 30x60 mg	PFIZER LUXEMBURG
ZELDOX CPS... 30x80 mg	PFIZER LUXEMBURG
ZELDOX 20mg....ml	PFIZER LUXEMBURG
ZOLRIX TBL ... 28x5 mg	KRKA
ZOLRIX ODT... 28x5 mg	KRKA
ZOLRIX TBL... 28x10 mg	KRKA
ZOLRIX ODT... 28x10 mg	KRKA
ZOLRIX ODT... 28x15 mg	KRKA
ZOLRIX ODT... 28x20 mg	KRKA
ZYPREXA TBL... 28x5 mg	ELI LILLY VB
ZYPREXA TBL... 28x10 mg	ELI LILLY VB
ZYPREXA VELOTAB... 28x5 mg	ELI LILLY VB
ZYPREXA VELOTAB... 28x10 mg	ELI LILLY VB
ZYPREXA VELOTAB... 28x15 mg	ELI LILLY VB
ZYPREXA VELOTAB... 28x20 mg	ELI LILLY VB
ZYPREXA 10 mg PRAŠEK	LILLY PHARMA

Priloga 3: Neželjeni učniki antipsihotikov (1)

Učinkovina	Mehanizem nastanka NU	NU	Resni NU
amisulprid	• blokada D ₂ rec. v striatumu	motorični NU: EPS (zlasti ↑ odmerki), tardivna diskinezija (redko)	<ul style="list-style-type: none"> • NMS (redko) • epileptični napadi (redko) • ↑ interval QT (odvisno od odmerka)
	• blokada D ₂ rec. v hipofizi	↑ prolaktin (galaktoreja, amenoreja, spolne motnje)	
	• neznan	↑ telesna masa, ↑ verjetnost diabetesa in dislipidemije	
	• drugo	nespečnost, sedacija, agitacija, anksioznost, zaprtje	
aripiprazol	• blokada α ₁ adrenergičnih rec.	sedacija, vrtoglavica, hipotenzija	<ul style="list-style-type: none"> • NMS (redko) • epileptični napadi (redko)
	• delni agonist D ₂ rec. v striatumu	motorični NU (npr. akatizija), slabost, bruhanje, aktivacija	
	• drugo	nespečnost, ortostatska hipotenzija, zaprtje	
cukloptiksol	• blokada D ₂ rec. v striatumu	motorični NU: EPS, tardivna diskinezija (↑ verjetnost pri ↑ odmerkih in dlje časa trajajoči terapiji)	<ul style="list-style-type: none"> • NMS (redko) • nevtropenija (redko) • dihalna odpoved (redko) • agranulocitoza (redko) • epileptični napadi (redko)
	• blokada D ₂ rec. v hipofizi	↑ prolaktin (galaktoreja, amenoreja, spolne motnje)	
	• blokada D ₂ rec. v mezokortikalnih in mezolimbicnih D-poteh (zlasti ↑ odmerki)	poslabšanje negativne in kognitivne simptomatike (deficitni sindrom, induciran z antipsihotiki)	
	• antiholinergična aktivnost	sedacija, zaprtje, suha usta, zamegljen vid	
	• antihistaminska aktivnost	sedacija, ↑ telesna masa	
	• blokada α ₁ adrenergičnih rec.	vrtoglavica, sedacija, hipotenzija	
	• neznan	↑ verjetnost diabetesa in dislipidemije	
	• drugo	priapizem	
flufenazin	• blokada D ₂ rec. v striatumu	motorični NU: akatizija, EPS, parkinsonizem, tardivna diskinezija, tardivna distonija	<ul style="list-style-type: none"> • NMS (redko) • zlatenica (redko) • epileptični napadi (redko)
	• blokada D ₂ rec. v hipofizi	↑ prolaktin (galaktoreja, amenoreja, spolne motnje)	
	• blokada D ₂ rec. v mezokortikalnih in mezolimbicnih D-poteh (zlasti ↑ odmerki)	poslabšanje negativne in kognitivne simptomatike (deficitni sindrom, induciran z antipsihotiki)	
	• antiholinergična aktivnost	sedacija, zaprtje, suha usta, zamegljen vid, zadrževanje urina	
	• antihistaminska aktivnost	sedacija, ↑ telesna masa	
	• blokada α ₁ adrenergičnih rec.	vrtoglavica, sedacija, hipotenzija	
	• neznan	↑ verjetnost diabetesa in dislipidemije	
	• drugo	priapizem, tahikardija, omedlevica,	

	•	↓ znojenje, depresija	
flupentiksol	• blokada D ₂ rec. v striatumu	motorični NU: EPS (pogostejši na začetku terapije), parkinsonizem, tardivna diskinezija (↑ verjetnost pri ↑ odmerkih in dlje časa trajajoči terapiji)	• NMS (redko) • epileptični napadi (redko)
	• blokada D ₂ rec. v hipofizi	↑ prolaktin (galaktoreja, amenoreja, spolne motnje)	• zlatenica (redko)
	• blokada D ₂ rec. v mezokortikalnih in mezolimbicnih D-poteh (zlasti ↑ odmerki)	poslabšanje negativne in kognitivne simptomatike (deficitni sindrom, inducirano z antipsihotiki)	• levkopenija (redko)
	• antiholinergična aktivnost	sedacija, zamegljen vid, zaprtje, suha usta	
	• antihistaminska aktivnost	sedacija, ↑ telesna masa	
	• blokada α ₁ adrenergičnih rec.	vrtočlavlava, sedacija, hipotenzija	
	• neznan	↑ verjetnost diabetesa in dislipidemije	
	• drugo	nespečnost, vznemirjenost, tahikardija, hipomanija, eozinofilija (redko)	
haloperidol	• blokada D ₂ rec. v striatumu	motorični NU: akatizija, parkinsonizem, tardivna diskinezija, tardivna distonija	• NMS (redko)
	• blokada D ₂ rec. v hipofizi	↑ prolaktin (galaktoreja, amenoreja, spolne motnje)	• epileptični napadi (redko)
	• blokada D ₂ rec. v mezokortikalnih in mezolimbicnih D-poteh (zlasti ↑ odmerki)	poslabšanje negativne in kognitivne simptomatike (deficitni sindrom, inducirano z antipsihotiki)	• zlatenica (redko)
	• blokada α ₁ adrenergičnih rec.	vrtočlavlava, sedacija, hipotenzija / hipertenzija	• levkopenija (redko)
	• neznan	↑ telesna masa, ↑ verjetnost diabetesa in dislipidemije	• agranulocitoza (redko)
	• antiholinergična aktivnost	suha usta, zaprtje, zadrževanje urina, zamegljen vid	
	• drugo	↓ znojenje	
klozapin	• blokada H ₁ rec. v možganih	sedacija, ↑ telesne mase (verjetno)	• hiperglikemija, ketoacidotna ali hiperosmolarna koma, smrt
	• blokada α ₁ adrenergičnih rec.	sedacija, hipotenzija, vrtočlavlava	• agranulocitoza, vključujoč gripi podobne simptome oz. znake infekcije
	• blokada M ₁ rec.	suha usta, sedacija, zaprtje	• epileptični napadi (verjetnost narašča z ↑ odmerkom)
	• blokada D ₂ rec. v striatumu	motorični NU (zelo redko)	• NMS (zlasti, kadar se uporablja v kombinaciji)
	• neznan	↑ verjetnost diabetesa in dislipidemije	• pljučna embolija (lahko vključuje globoko vensko trombozo ali dihalne motnje)
	• drugo	↑ slinjenje, znojenje, glavobol, tahikardija, slabost v želodcu	• miokarditis

kvetiapin	• blokada H ₁ rec. v možganih	sedacija, ↑ telesne mase (verjetno)	<ul style="list-style-type: none"> hiperglikemija, ketoacidozna ali hiperosmolarna koma, smrt epileptični napadi (redko) NMS (redko)
	• blokada α ₁ adrenergičnih rec.	sedacija, hipotenzija, vrtoglavica	
	• blokada M ₁ rec.	suha usta, sedacija, zaprtje	
	• blokada D ₂ rec. v striatumu	motorični NU (redko): tardivna diskinezija (teoretično)	
	• neznan	↑ verjetnost diabetesa in dislipidemije	
• drugo	dispepsija, abdominalna bolečina, tahikardija, ortostatska hipotenzija		
levomepromazin	• blokada D ₂ rec. v hipofizi	↑ prolaktin (galaktoreja, amenoreja, spolne motnje)	<ul style="list-style-type: none"> NMS (redko) zlatenica (redko) epileptični napadi (redko) nekrotizirajoči enterokolitis (redko) hiperglikemija, ketoacidozna ali hiperosmolarna koma, smrt
	• blokada D ₂ rec. v striatumu	motorični NU: zgodnja diskinezija, EPS, tardivna diskinezija	
	• blokada H ₁ rec. v možganih	sedacija, ↑ telesne mase (verjetno)	
	• blokada α ₁ adrenergičnih rec.	sedacija, hipotenzija, vrtoglavica	
	• antiholinergična aktivnost	suha usta, zaprtje, paralitični ileus, zamegljen vid, zadrževanje urina	
	• neznan	↑ verjetnost diabetesa in dislipidemije	
• drugo	priapizem (redko), agranulocitoza, levkocitopenija, podaljšan interval QT, motnje termoregulacije, otopelost, anksioznost, motnje razpoloženja, ortostatska hipotenzija, fotosenzibilizacija		
olanzapin	• blokada H ₁ rec. v možganih	sedacija, ↑ telesne mase (verjetno)	<ul style="list-style-type: none"> hiperglikemija, ketoacidozna ali hiperosmolarna koma, smrt ↑ cerebrovaskularnih zapletov pri starejših bolnikih z demenco ↑ umrljivost pri starejših z demenco s psihotičnimi simptomi NMS (redko)
	• blokada α ₁ adrenergičnih rec.	sedacija, hipotenzija, ortostatska hipotenzija, vrtoglavica	
	• blokada M ₁ rec.	suha usta, sedacija, zaprtje	
	• blokada D ₂ rec. v striatumu	motorični NU: EPS (redko), tardivna diskinezija (redko)	
	• neznan	↑ verjetnost diabetesa in dislipidemije	
	• drugo	tahikardija, , fotosenzibilnost (redko), periferni edemi, bolečine (v sklepih, prsih, hrbtu, ekstremitetah)	
promazin	• blokada D ₂ rec. v striatumu	motorični NU: EPS (distonične reakcije, motorični nemir, parkinsonizem), tardivna diskinezija	<ul style="list-style-type: none"> NMS (redko) epileptični napadi (redko) zlatenica in krvne diskrazije (redko)
	• antiholinergična aktivnost	suha usta, zaprtje, zamegljen vid	
	• drugo	neznačilne spremembe EKG, ortostatska hipotenzija, preobčutljivostne reakcije	
paliperidon¹, risperidon	• blokada α ₁ adrenergičnih rec.	sedacija, hipotenzija, vrtoglavica	<ul style="list-style-type: none"> hiperglikemija, ketoacidozna ali hiperosmolarna koma, smrt ↑ cerebrovaskularnih zapletov pri starejših bolnikih z demenco ↑ umrljivost pri starejših z demenco s psihotičnimi simptomi
	• blokada D ₂ rec. v striatumu	motorični NU (zlasti ↑ odmerki): EPS, tardivna diskinezija (redko)	
	• blokada D ₂ rec. v hipofizi	↑ prolaktin (galaktoreja, amenoreja, spolne motnje)	
	• neznan	↑ verjetnost diabetesa in dislipidemije	
	• drugo	nespečnost, glavobol, strah, slabost v želodcu, abdominalna bolečina, tahikardija, ortostatska hipotenzija	

			<ul style="list-style-type: none"> • NMS (redko) • epileptični napadi (redko)
sulpirid	• blokada D ₂ rec. v striatumu	motorični NU: EPS, akatizija, tardivna diskinezija (redko)	<ul style="list-style-type: none"> • NMS (redko) • epileptični napadi (redko)
	• blokada D ₂ rec. v hipofizi	↑ prolaktin (galaktoreja, amenoreja, spolne motnje)	
	• blokada D ₂ rec. v mezokortikalnih in mezolimbicnih D-poteh (zlasti ↑ odmerki)	poslabšanje negativne in kognitivne simptomatike (deficitni sindrom, inducirano z antipsihotiki)	
	• antiholinergična aktivnost	suha usta, zaprtje, zamegljen vid	
	• antihistaminska aktivnost	sedacija, ↑ telesne mase (verjetno)	
	• blokada α ₁ adrenergičnih rec.	sedacija, hipotenzija, vrtoglavica	
	• neznan	↑ verjetnost diabetesa in dislipidemije	
• drugo	motnje spanja, glavobol, ↓ koncentracija, anoreksija, bruhanje, želodčna slabost, hipomanija (redko), palpitacije, hipertenzija		
ziprazidon	• blokada α ₁ adrenergičnih rec. (zlasti ↑ odmerki)	sedacija, hipotenzija, ortostatska hipotenzija, vrtoglavica	<ul style="list-style-type: none"> • NMS (redko) • epileptični napadi (redko)
	• blokada D ₂ rec. v striatumu	motorični NU: EPS, tardivna diskinezija (redko)	
	• neznan	↑ telesna masa (neobičajno), ↑ verjetnost diabetesa in dislipidemije (neobičajno)	
	• drugo	želodčna slabost, suha usta, aktivirajoči NU, kožni izpuščaj	

¹ Paliperidon je aktivni presnovek risperidona.