

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TADEJA FURMAN

DIPLOMSKA NALOGA
UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2014

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TADEJA FURMAN

ANALIZA PREDPISOVANJA ANTIPSIHOTIKOV V SLOVENIJI V
OBDOBJU 2003–2012 IN PREDVIDEVANJE MOŽNOSTI NEŽELENIH
UČINKOV ZARADI MEDSEBOJNEGA DELOVANJA HKRATI
PREDPISANIH ZDRAVIL

THE ANALYSIS OF PRESCRIBING ANTIPSYCHOTICS IN SLOVENIA
IN THE PERIOD FROM 2003 TO 2012 AND THE PREDICTION OF
POSSIBLE ADVERSE EFFECTS CAUSED BY INTERACTIONS
BETWEEN CO-ADMINISTERED DRUGS

Ljubljana, 2014

Diplomsko delo sem opravljala na Medicinski fakulteti v Ljubljani pod vodstvom mentorice prof. dr. Mojce Kržan in na Medicinski fakulteti v Mariboru pod vodstvom somentorice doc. dr. Polonce Ferk.

ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorici prof. dr. Mojci Kržan za mentorstvo in nasvete pri pisanju diplomske naloge. Posebna zahvala somentorici doc. dr. Polonci Ferk za strokovno pomoč, usmerjanje pri pisanju diplomske naloge, iskreno prijaznost, potrpežljivost in vzpodbudne besede. Lepa hvala doc. dr. Branetu Leskošku za pomoč pri pridobitvi in obdelavi podatkov ter asist. dr. Marjetki Pal, mag. farm., za pomoč in koristne nasvete pri pisanju naloge. Hvala Zavodu za zdravstveno zavarovanje Slovenije za pripravo in posredovanje podatke o ambulantni izdaji zdravil.

Želela bi se zahvaliti tudi družini, fantu in prijateljem za vso podporo, spodbudo in pomoč med študijem.

IZJAVA

Izjavljam, da sem diplomsko delo samostojno izdelala pod vodstvom mentorice prof. dr. Mojce Kržan in somentorice doc. dr. Polonce Ferk.

Tadeja Furman

Predsednik diplomske komisije: prof. dr. Aleš Mrhar

Mentorica: prof. dr. Mojca Kržan

Somentorica: doc. dr. Polonca Ferk

Članica diplomske komisije: doc. dr. Nina Kočevar Glavač

KAZALO VSEBINE

KAZALO VSEBINE	i
KAZALO PREGLEDNIC	iii
KAZALO SLIK	iii
POVZETEK	iv
ABSTRACT	v
SEZNAM KRATIC	vii
1 UVOD	1
1.1 SHIZOFRENJA.....	1
1.1.1 Opredelitev shizofrenije	1
1.1.2 Etiologija shizofrenije.....	1
1.1.3 Patogeneza shizofrenije	1
1.2 ANTIPSIHOTIKI	3
1.2.1 Značilnosti farmakoterapije z antipsihotiki	3
1.2.2 Delitev antipsihotikov	4
1.2.3 Neželeni učinki antipsihotikov	7
1.3 MEDSEBOJNO DELOVANJE ZDRAVIL	9
1.3.1 Mehanizmi in vrste interakcij	10
2 NAMEN DELA	16
3 MATERIALI IN METODE	17
3.1 ANALIZA PREDPISOVANJA ANTIPSIHOTIKOV V SLOVENIJI V OBDOBJU 2006–2012.....	17
3.2 POTENCIALNO KLINIČNO POMEMBNE FARMAKODINAMIČNE IN FARMAKOKINETIČNE INTERAKCIJE ANTIPSIHOTIKOV	19
3.3 ANALIZA POGOSTOSTI INTERAKCIJ NAJPOGOSTEJE IZDANIH ATIPIČNIH IN KLASIČNIH ANTIPSIHOTIKOV	21
4 REZULTATI	23
4.1 ANALIZA PREDPISOVANJA ANTIPSIHOTIKOV V SLOVENIJI V OBDOBJU 2006–2012.....	23
4.1.1 Analiza predpisovanja atipičnih in klasičnih antipsihotikov	23
4.1.2 Analiza predpisovanja najpogosteje izdanih antipsihotikov	24
4.2 POTENCIALNO KLINIČNO POMEMBNE FARMAKODINAMIČNE IN FARMAKOKINETIČNE INTERAKCIJE ANTIPSIHOTIKOV	26
4.2.1 Interakcije antipsihotikov z drugimi zdravili	26

4.2.2	Farmakodinamične interakcije antipsihotikov z drugimi zdravili.....	26
4.2.3	Farmakokinetične interakcije antipsihotikov z drugimi zdravili.....	29
4.3	ANALIZA POGOSTOSTI INTERAKCIJ NAJPOGOSTEJE IZDANIH ATIPIČNIH IN KLASIČNIH ANTIPSIHOTIKOV	30
4.3.1	Potencialno klinično pomembne interakcije kvetiapina z drugimi zdravili ..	32
4.3.2	Potencialno klinično pomembne interakcije risperidona z drugimi zdravili .	34
4.3.3	Potencialno klinično pomembne interakcije haloperidola z drugimi zdravili	36
4.3.4	Potencialno klinično pomembne interakcije promazina z drugimi zdravili ..	39
5	RAZPRAVA.....	41
5.1	ANALIZA PREDPISOVANJA ANTIPSIHOTIKOV V SLOVENIJI V OBDOBJU 2006–2012.....	41
5.1.1	Analiza predpisovanja klasičnih in atipičnih antipsihotikov	41
5.1.2	Analiza predpisovanja najpogosteje izdanih antipsihotikov	43
5.1.3	Kratka primerjava predpisovanja in porabe antipsihotikov v Sloveniji z Norveško in Anglijo	44
5.2	POTENCIALNO KLINIČNO POMEMBNE FARMAKODINAMIČNE IN FARMAKOKINETIČNE INTERAKCIJE ANTIPSIHOTIKOV	46
5.2.1	Primerjava farmakodinamičnih interakcij atipičnih in klasičnih antipsihotikov z drugimi zdravili	46
5.2.2	Primerjava farmakokinetičnih interakcij atipičnih in klasičnih antipsihotikov z drugimi zdravili	47
5.3	ANALIZA POGOSTOSTI INTERAKCIJ NAJPOGOSTEJE IZDANIH ATIPIČNIH IN KLASIČNIH ANTIPSIHOTIKOV	48
6	SKLEP	54
7	LITERATURA.....	56
8	PRILOGE.....	61

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Učinki inhibicije nevrottransmitorskih sistemov. (11)(12)	4
Preglednica II: Delitev antipsihotikov. (1) (4) (14)	5
Preglednica III: Seznam antipsihotikov s kodami ATC in lastniškimi imeni, ki so trenutno na voljo na slovenskem tržišču. (14)	18
Preglednica IV: Izbrane stopnje klinične pomembnosti interakcij v posameznih podatkovnih virih. (30) (31) (32).....	21
Preglednica V: Odstotek v Sloveniji izdanih receptov za posamezne učinkovine glede na vse izdane antipsihotike v obdobju 2006–2012.....	24

KAZALO SLIK

Slika 1: Število vseh izdanih receptov za antipsihotike v obdobju 2006–2012, ločeno po vrsti antipsihotikov – klasični in atipični antipsihotiki.....	23
Slika 2: Trend izdajanja najpogosteje izdanih antipsihotikov v obdobju 2006–2012 glede na gibanje odstotka posameznih izdanih antipsihotikov med vsemi izdanimi antipsihotiki v posameznem letu.	25
Slika 3: Celotno število interakcij štirih najpogosteje izdanih antipsihotikov v letu 2012 v Sloveniji, ločeno po vrsti interakcij – farmakodinamične in farmakokinetične interakcije.	30
Slika 4: Število interakcij na 1000 receptov štirih najpogosteje izdanih antipsihotikov.	31
Slika 5: Delež interakcij (%) najpogosteje izdanih antipsihotikov z antidepresivi, drugimi antipsihotiki, stabilizatorji razpoloženja in drugimi sočasno predpisanimi zdravili. ..	32
Slika 6: Število potencialno klinično pomembnih interakcij kvetiapina z drugimi zdravili glede na število sočasno izdanih receptov v letu 2012 v Sloveniji.	33
Slika 7: Število potencialno klinično pomembnih interakcij risperidona z drugimi zdravili glede na število sočasno izdanih receptov v letu 2012 v Sloveniji.	35
Slika 8: Število potencialno klinično pomembnih interakcij haloperidola z drugimi zdravili glede na število sočasno izdanih receptov v letu 2012 v Sloveniji.	37
Slika 9: Število potencialno klinično pomembnih interakcij promazina z drugimi zdravili glede na število sočasno izdanih receptov v letu 2012 v Sloveniji.	39

POVZETEK

Shizofrenija je resna in dolgotrajna duševna motnja, ki jo uvrščamo v skupino psihoz oz. psihotičnih motenj. Za zdravljenje shizofrenije uporabljamo antipsihotike (atipične in klasične), ki jih z namenom povečanja učinkovitosti in/ali zmanjšanja neželenih učinkov pogosto kombiniramo z drugimi zdravili. Pri sočasnem jemanju zdravil se poveča tveganje za neželene učinke, ki se lahko pojavijo kot posledica interakcij med zdravili.

Za analizo predpisovanja antipsihotikov v Sloveniji v obdobju 2006–2012 smo uporabili podatke iz anonimizirane zbirke podatkov o izdaji ambulantno predpisanih zdravil, pridobljene z Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS). Ugotovili smo, da se je celotno število izdanih receptov za antipsihotike povečevalo, zlasti na račun pozitivnega trenda izdajanja atipičnih antipsihotikov, še posebej kvetiapina. Najpogosteje izdani antipsihotiki so bili kvetiapin, risperidon in olanzapin.

Teoretični pregled potencialno klinično pomembnih farmakodinamičnih in farmakokinetičnih interakcij antipsihotikov smo pripravili iz dveh literarnih virov *Stockley's Drug Interactions* in *Stockley's Drug Interactions Pocket Companion* ter dveh podatkovnih baz *Drug Interaction Checker* (DIC) in *Lexicomp*. Zasledili smo veliko po mehanizmu različnih farmakodinamičnih interakcij, najpogosteje podaljšanje dobe QT in aditivne učinke, povezane z njihovim mehanizmom delovanja. Farmakokinetične interakcije so bile večinoma povezane s spremembami v metabolizmu pri kombinacijah z induktorji / inhibitorji encimov CYP.

Analizo sočasnega predpisovanja in števila možnih potencialno klinično pomembnih interakcij smo pripravili za najpogosteje izdane atipične (kvetiapin in risperidon) in klasične (haloperidol in promazin) antipsihotike v letu 2012. Poiskali smo primere, ko sta bili učinkovini v paru izdani na isti dan in za število interakcij uporabili podatek o številu receptov, pri katerih smo zaznali posamezne interakcije. Največje število interakcij na 1000 izdanih receptov smo zasledili pri klasičnih antipsihotikih. Pri vseh so prevladovale farmakodinamične interakcije, predvsem pri kombinacijah z antidepresivi, drugimi antipsihotiki in stabilizatorji razpoloženja.

Z rezultati smo pokazali, da v Sloveniji narašča število izdanih receptov za atipične antipsihotike in da gre za skupino zdravil, ki pogosto vstopajo v interakcije z drugimi zdravili. Pomembno je, da z ustreznim znanjem te interakcije preprečimo ali jih vsaj ustrezno nadzorujemo. Samo tako lahko zagotovimo maksimalno varnost in optimalno zdravljenje za vsakega posameznega bolnika.

ABSTRACT

Schizophrenia is a severe long-term mental disorder classified as a psychosis or a psychotic disorder. Schizophrenia is treated with antipsychotics (atypical and typical) that are often combined with other medications in order to increase efficacy and/or reduce adverse drug effects. However, when drugs are concurrently administered, there is an increased risk of adverse effects that can be caused by drug interactions.

For the analysis of prescribing antipsychotics in Slovenia in the period from 2006 to 2012, we have used the data from an anonymised database of outpatient prescription drugs obtained from the Health Insurance Institute of Slovenia (ZZZS). The results reveal an increase in the total number of prescriptions for antipsychotics, especially due to a growing tendency to prescribe atypical antipsychotics, particularly quetiapine. The most often prescribed antipsychotic medicines were quetiapine, risperidone and olanzapine.

The theoretical overview of potentially clinically significant pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of antipsychotics is based on two literary sources *Stockley's Drug Interactions* and *Stockley's Drug Interactions Pocket Companion* and on two databases *Drug Interaction Checker* (DIC) and *Lexicomp*. We have noted many pharmacodynamic interactions with different mechanisms, most commonly QT interval prolongation, and additive effects linked to their functioning mechanism. Pharmacokinetic interactions were mostly connected to metabolic changes in combination with CYP enzyme inducers/inhibitors.

The analysis of co-administered drugs and the number of possible potentially clinically significant interactions is based on the most frequently prescribed atypical (quetiapine and risperidone) and typical (haloperidol and promazine) antipsychotics in 2012. We identified cases when two substances in pair were prescribed on the same day and then calculated the number of interactions based on the number of prescriptions where individual interactions were found. The largest number of interactions per 1000 medical prescriptions was observed among typical antipsychotics. Pharmacodynamic interactions were predominant in all cases, especially in combination with antidepressants, other antipsychotics, or mood stabilizers.

The results show that the number of prescriptions for atypical antipsychotics in Slovenia is rising and that this is a group of medicines that often interacts with other drugs. It is important to have adequate knowledge to prevent these interactions or at least properly control them. Only then we can ensure maximum safety and optimal treatment for each

individual patient.

KLJUČNE BESEDE: shizofrenija, klasični antipsihotiki, atipični antipsihotiki, interakcije med zdravili, neželeni učinki antipsihotikov.

KEY WORDS: schizophrenia, classical antipsychotics, atypical antipsychotics, drug-drug interactions, adverse effects of antipsychotics.

SEZNAM KRATIC

ATC	anatomsko-terapevtsko-kemična klasifikacija zdravil
AUC	površina pod krivuljo
c_{max}	največja plazemska koncentracija
CYP	encimski sistem CYP encimov citokroma P450
DIC	podatkovna zbirka Drug Interacion Checker
EKG	elektrokardiogram
EPS	ekstrapiramidni neželeni učinki
NMDA	N-metil-D-aspartat
NMS	nevroleptični maligni sindrom
OŽS	osrednji živčni sistem
P-gp	glikoprotein P
SSRI	selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina
SQL	strukturiran povpraševalni jezik za delo s podatkovnimi zbirkami
TCA	triciklični antidepresivi
TdP	ventrikularna tahikardija "torsade de pointes"
VMAT	vezikularni monoaminski transporterji
ZZZS	Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije

1 UVOD

1.1 SHIZOFRENIJA

1.1.1 Opredelitev shizofrenije

Shizofrenija je psihotična motnja, ki prizadene približno 1 % populacije in se navadno pojavi v obdobju odrasčanja. Zanje so značilni številni simptomi, ki jih uvrščamo v več skupin – pozitivne, negativne, kognitivne (spoznavne) in afektivne (čustvene) simptome. Pozitivni simptomi so blodnje, halucinacije, motnje mišljenja, nenavadno obnašanje (zmedenost, občasna agresivnost), katatonični znaki (psihomotorične motnje – negibnost ali nesmiselno, pretirano premikanje). Med negativne simptome spadajo socialna izolacija, brezvoljnost in pomanjkanje motivacije, anhedonija (nezmožnost občutenja ugodja, veselja), zanemarjen videz bolnika. Kognitivni simptomi vključujejo motnje spomina in koncentracije. Afektivni simptomi se izražajo s čustveno otopelostjo, neprimernim čustvovanjem v danih situacijah, z anksioznostjo in depresijo. Bolezen je navadno kronična in poteka z epizodami poslabšanj in vmesnih izboljšanj. Za zdravljenje psihoz, zlasti shizofrenije, uporabljamo antipsihotike. (1) (2)

1.1.2 Etiologija shizofrenije

Vzroki za nastanek bolezni niso povsem pojasnjeni. Vključujejo kombinacijo genetskih in okoljskih dejavnikov. Obstajata dve etiološki hipotezi, vendar nobena ni dokončno potrjena. Po nevrerazvojni hipotezi naj bi shizofrenija izhajala iz motenj v zgodnjem razvoju možganov. Druga je nevrodegenerativna hipoteza, ki navaja, da so simptomi shizofrenije posledica nevrodegenerativnih procesov, ki vodijo v napredovano izgubljanje nevronske funkcije. Najverjetneje gre vzroke za nastanek bolezni in njenih značilnih simptomov iskati v kombinaciji nevrodegenerativnih procesov in nevrerazvojnih nepravilnosti. (3)

1.1.3 Patogeneza shizofrenije

Shizofrenijo dokazano spremlja nepravilno delovanje različnih nevrotansmitorskih sistemov. Glavna nevrotansmitorja, ki sodelujeta v patogenezi shizofrenije, sta dopamin in glutamat. Cilj farmakoterapije shizofrenije je ponovno vzpostaviti ravnovesje nevrotansmitorjev v možganih. (1) (4)

1.1.3.1 Dopaminska hipoteza

Osnovna dopaminska hipoteza predpostavlja, da so pozitivni simptomi shizofrenije odraz hiperdopaminergičnega stanja mezolimbicne poti (aktivacija dopaminskih receptorjev D₂) in negativni simptomi odraz hipodopaminergičnega stanja mezokortikalne poti, v kateri prevladujejo dopaminski receptorji D₁. (3) (1) Dopaminski sistem v možganih sestavljajo:

- Mezulimbicna pot: poteka iz ventralnega tegmentalnega področja možganskega debla v limbicne strukture (*nucleus accumbens*). Pomembno vlogo ima v čustvenem vedenju, v stanju prekomerne aktivnosti pa povzroča slušne halucinacije, blodnje in motnje mišljenja. Mezulimbicna hipoteza navaja, da so pozitivni psihotični simptomi povezani s hiperaktivnostjo navedene poti. (3) (5)
- Mezkortikalna pot: poteka iz ventralnega tegmentalnega področja v limbicne strukture in prefrontalno skorjo. Povezana je s čustveno kontrolo, mišljenjem in učenjem. Negativni in kognitivni simptomi shizofrenije so verjetno posledica zmanjšane dopaminske aktivnosti v teh področjih. (3) (5)
- Nigrostriatna pot: izhaja iz substance nigre v možganskem deblu in poteka v korpus striatum. Pomembna je pri nadzoru motorike. Ekstrapiramidni neželeni učinki (EPS) antipsihotikov so posledica pomanjkanja dopamina na teh območjih, prekomerna dopaminergična aktivnost nigrostriatne poti pa lahko povzroči hiperkinetične motorične motnje (tike, diskinezije). (3) (5)
- Tuberoinfundibularna pot: vključuje hipotalamus in hipofizo. Dopamin zavira sproščanje prolaktina iz hipofize, zato antagonisti dopaminskih receptorjev te poti vodijo v povečanje plazemskih koncentracij prolaktina. (3) (5)

1.1.3.2 Glutamatna hipoteza

Glutamatna hipoteza patogeneze shizofrenije predpostavlja, da so simptomi shizofrenije povezani z zmanjšanim prenosom glutamata in posledično dopaminergično hiperaktivnostjo. Negativni simptomi shizofrenije naj bi bili povezani z zmanjšanim prenosom glutamata v predčelni skorji, kar povzroči zmanjšano energijsko presnovo v frontalnem režnju in s tem zmanjšano delovanje predčelne skorje pri miselni aktivnosti, tako imenovano hipofrontalnost. Pozitivne simptome razlagajo z zmanjšanjem glutamatne neurotransmisije v ventralnem tegmentumu. Piramidni glutamatni nevroni preko N-metil-D-aspartatnih receptorjev (NMDA) na dendritih inhibicijskih gabanergičnih interneuronov v ventralnem tegmentumu zavirajo delovanje dopaminskih mezolimbicnih nevronov.

Zmanjšana aktivnost glutamatnih nevronov tako posredno, preko zmanjšane aktivnosti gabanergičnih inhibicijskih interneuronov, povzroča dezinhibicijo dopaminskih mezolimbčnih nevronov in relativno dopaminsko hiperaktivnost, ki jo spremljajo pozitivni simptomi bolezni. (6) (7)

Po novejših raziskavah se vse bolj uveljavlja alternativna hiperglutamatna hipoteza, ki govori o povečani glutamatski aktivnosti v predčelni možganski skorji pred pojavom shizofrenije. Vzrok zanjo naj bi bila dedno pogojena disfunkcija enega od inhibicijskih gabanergičnih interneuronov. Ekscitotoksičnost glutamata lahko sčasoma privede do okvar in zmanjšane delovanja piramidnih glutamatnih nevronov v predčelni skorji, kar (kot že omenjeno) povzroča hipofrontalnost, ki se kaže v obliki negativnih simptomov bolezni. Posledična dezinhibicija mezolimbčnih dopaminskih nevronov pa vodi v pojav pozitivnih simptomov shizofrenije. (3) (7)

1.1.3.3 *Serotoninska hipoteza*

Serotoninska hipoteza predpostavlja, da kronični blok serotoninskih receptorjev 5-HT₂ zavre aktivnost mezolimbčnih nevronov, nigrostriatnih pa ne. Atipični antipsihotiki imajo veliko afiniteto do serotoninskih receptorjev 5-HT₂. Ob razmeroma majhni zasedenosti dopaminskih receptorjev D₂ in veliki zasedenosti serotoninskih receptorjev 5-HT₂ atipični antipsihotiki ne povzročajo EPS. (4)

1.2 ANTIPSIHOTIKI

1.2.1 **Značilnosti farmakoterapije z antipsihotiki**

Antipsihotiki se uporabljajo večinoma za zdravljenje shizofrenije in drugih psihotičnih motenj, lahko pa z njimi zdravimo tudi druga bolezenska stanja, kot so motorični tiki in kronično kolcanje. Kot dodatna terapija se predpisujejo pri zdravljenju psihotičnih depresij, bipolarnih motenj in manij. Fenotiazine in njim sorodne učinkovine lahko uporabimo tudi kot antiemetike. (1)

Primarno mesto delovanja vseh antipsihotikov so dopaminske poti, saj še nobeno zdravilo ni izkazalo antipsihotičnega delovanja brez pomembne afinitete za vezavo na dopaminske receptorje D₂. Klinična učinkovitost antipsihotikov naj bi bila povezana s 60–80 % zasedenostjo dopaminskih receptorjev D₂, pri večji zasedenosti pa se pojavijo EPS. Klinični antipsihotični učinki se pojavijo šele po 2–3 tednih, zato domnevajo, da sama zavora dopaminskih receptorjev ne omili bolezenskih simptomov, ampak antipsihotiki

postopoma izzovejo spremembe v delovanju dopaminskih ali dopaminoceptivnih nevronov. Zaradi vezave na receptorje nevronov, ki niso povezani z izražanjem simptomov, imajo antipsihotiki številne neželene učinke. Na morebitne klinične in neželene učinke, ki se bodo pojavili pri posameznem zdravilu, lahko sklepamo na osnovi njegove afinitete za vezavo na različne receptorje. Učinki, ki so povezani z inhibicijo receptorjev najpomembnejših neurotransmitorskih sistemov, so prikazani v tabeli (Preglednica I). Poleg neželenih učinkov imajo antipsihotiki še dve pomembni pomanjkljivosti. 10–30 % bolnikov se ne odziva na zdravljenje z antipsihotično terapijo. Govorimo o t. i. na farmakoterapijo rezistentni shizofreniji, ki jo zdravimo postopno, s počasnim uvajanjem klopazina. Njihovo drugo pomanjkljivost pa predstavlja dejstvo, da je večina antipsihotikov, ki učinkovito lajšajo pozitivne simptome, neučinkovitih pri zmanjševanju negativnih simptomov. Izboljšanje te pomanjkljivosti je delno doseženo z razvojem atipičnih antipsihotikov, a so nedavne analize pokazale, da naj bi bili od klasičnih antipsihotikov na delovanje negativnih simptomov učinkovitejši le amisulprid, klopazin, olanzapin in risperidon. (1) (4) (8) (9) (10)

Preglednica I: Učinki inhibicije neurotransmitorskih sistemov. (11) (12)

INHIBICIJA TIPA RECEPTORJA	UČINKI INHIBICIJE
dopaminski	na pozitivne simptome, pojav ekstrapiramidnih neželenih učinkov, povečano izločanje prolaktina
serotoninski	na negativne simptome, zmanjšanje agresivnosti, lajšanje depresije, zmanjšanje anksioznosti
histaminski	sedacija, zaspanost, povečanje telesne teže
muskarinski	ublažitev ekstrapiramidnih neželenih učinkov, suha usta, motnje vida, zaprtje, zastajanje urina, motnje spomina
adrenergični α_1	kardiovaskularni neželeni učinki: ortostatska hipotenzija, tahikardija, spolne motnje

1.2.2 Delitev antipsihotikov

Antipsihotike razdelimo v klasične/tipične antipsihotike prve generacije in novejši atipične antipsihotike druge generacije. Razlikujejo se po mestu delovanja, izboljšanju pozitivnih in negativnih simptomov psihotičnih stanj ter po pojavu neželenih učinkov. Za tipične antipsihotike velja, da se z veliko afiniteto vežejo na dopaminske receptorje D_2 in so na njih antagonisti, da delujejo predvsem na pozitivne simptome bolezni, da imajo večje tveganje za pojav motoričnih neželenih učinkov, vključno s tardivno diskinezijo, ki je

lahko ireverzibilna, in večje tveganje za hiperprolaktinemijo. Prednost atipičnih antipsihotikov je ublažitev negativnih simptomov poleg primerljivega izboljšanja pozitivnih simptomov (posledica večje afinitete za vezavo na serotoninske receptorje 5-HT_{2A}), manjša pojavnost EPS in hiperprolaktinemije ter znatno manjše tveganje za tardivno diskinezijo. Imajo pa tudi nekaj slabosti. Zaradi nespecifične vezave na receptorje lahko povzročajo resne metabolične (povečanje telesne teže, debelost, sladkorno bolezen in hiperlipidemije) in druge neželene učinke, kot so kardiovaskularni zapleti (ortostatska hipotenzija, podaljšanje dobe QT) in hematološki neželeni učinki (agranulocitozo). (1) (8) (13)

Preglednica II: Delitev antipsihotikov. (1) (3) (14)

KLASIČNI (TIPIČNI) ANTIPSIHOTIKI	FENOTIAZINI: klorpromazin, flufenazin, levomepromazin, perfenazin, proklorperazin, promazin, tioridazin, trifluoperazin
	BUTIROFENONI: droperidol, haloperidol
	TIOKSANTENI: flupentiksol, tiotiksen, zuklopentiksol
	DRUGI: pimozid
ATIPIČNI ANTIPSIHOTIKI	amisulprid, aripiprazol, asenapin, klozapin, olanzapin, kvetiapin, paliperidon, risperidon, sertindol, sulpirid, ziprazidon, zotepin

1.2.2.1 *Farmakološke značilnosti klasičnih antipsihotikov*

Klasični antipsihotiki so predvsem antagonisti na dopaminskih receptorjih D₂. Z blokado dopaminskih receptorjev zmanjšajo prekomerno aktivnost mezolimbične dopaminske poti in tako izboljšajo pozitivne simptome pri bolnikih s shizofrenijo. Ne blokirajo pa samo dopaminskih receptorjev v navedeni mezolimbični poti, ampak tudi druge dopaminske receptorje v možganih. V mezokortikalni poti, kjer je že prisotna zmanjšana dopaminska aktivnost, blokada dopaminskih receptorjev lahko še poslabša negativne in kognitivne simptome. EPS se pojavijo zaradi blokade dopaminskih receptorjev D₂ v nigrostriatni poti, ki je del ekstrapiramidne možganske poti, blokada v tuberoinfundibularni poti pa povzroča hiperprolaktinemijo. Delimo jih v močne (visokopotentne) in šibke (nizkopotentne) antipsihotike. Močni antipsihotiki (haloperidol, flufenazin) imajo veliko afiniteto za vezavo na dopaminske receptorje, dosežejo učinek že v majhnih odmerkih in imajo močno izražene EPS. Pri šibkih antipsihotikih (klorpromazin, levomepromazin, promazin) so za dosego terapevtskega učinka potrebni večji odmerki zdravila. Zaradi manjše afinitete za vezavo na dopaminske receptorje povzročajo manj EPS, vežejo pa se tudi na receptorje drugih nevrotanmitorskih sistemov, in sicer so antagonisti na adrenergičnih, muskarinskih

in histaminskih receptorjih. Zaradi blokade slednjih so bolj sedativni. Presnavljajo se večinoma v jetrih z izoencimi CYP. Za metabolizem antipsihotikov so pomembni izoencimi CYP 2D6, CYP 3A4, CYP 1A2 in CYP 2C19. (3) (15) (16)

1.2.2.2 *Farmakološke značilnosti atipičnih antipsihotikov*

Za skupino atipičnih antipsihotikov je značilna velika afiniteta za vezavo na serotoninske receptorje 5-HT_{2A} in manjša afiniteta za vezavo na dopaminske receptorje D₂ v primerjavi s tipičnimi antipsihotiki. V nigrostriatni poti antagonizem na serotoninskih receptorjih prevlada nad antagonizmom na dopaminskih receptorjih. Blokada 5-HT_{2A} receptorjev vzpodbudi sproščanje dopamina v nigrostriatni poti, zato atipični antipsihotiki povzročajo občutno manj EPS. Tudi v mezokortikalni poti, kjer je velika gostota serotoninskih receptorjev, z blokado le-teh povečajo sproščanje dopamina in tako izboljšajo negativne simptome pri bolnikih. Na navedene lastnosti atipičnih antipsihotikov pa ne vpliva samo manjša afiniteta vezave, ampak tudi šibkejša vezava in posledično hitrejša disociacija z dopaminskih receptorjev D₂. Zaradi manjše lipofilnosti in hitrejše disociacije z dopaminskih receptorjev se v primerjavi s klasičnimi antipsihotiki ne kopičijo v možganskem tkivu, zato je tveganje za pojav tardivne diskinezije bistveno manjše. Po drugi strani pa lahko hitrejša disociacija z dopaminskih receptorjev in s tem povezano hitro zmanjšanje zasedenosti teh receptorjev po peroralnem odmerku v primeru ukinitve terapije povzroči hitro ponovitev bolezenskih znakov (relaps), veliko hitreje kot npr. pri haloperidolu ali klorpromazinu, ki sta klasična antipsihotika. Slednje predstavlja problem zlasti pri bolnikih s slabšim sodelovanjem pri zdravljenju. Atipični antipsihotiki pri običajnih terapevtskih odmerkih zasedajo veliko različnih receptorjev. Ne moremo govoriti o univerzalnem delovanju, saj med njimi obstajajo velike razlike glede na farmakološke profile. Med seboj se razlikujejo po vezavnem razmerju med receptorji 5-HT_{2A} in D₂ ter vezavi na druge dopaminske in serotoninske receptorje, muskarinske, histaminske, adrenergične, glutamatne receptorje. Terapevtski in neželeni učinki zdravila so odvisni od kombinacije zasedenosti receptorjev. Za vse atipične antipsihotike, z izjemo paliperidona, je značilen obsežen metabolizem v jetrih, s primarno vlogo encimov CYP. V največjem obsegu se presnavljata kvetiapin in iloperidon, medtem ko se paliperidon v velikem deležu izloča v nespremenjeni obliki (59 %). Posamezne učinkovine se razlikujejo med seboj po obsegu presnove in specifičnih izoencimih CYP, ki so vključeni v njihovo presnovo. Vsak atipični antipsihotik ima edinstveno pot presnove in izločanja, zato podobno kot s

farmakodinamičnega vidika pri vezavi na receptorje, ne moremo govoriti o skupnih farmakokinetičnih lastnostih, ki bi veljale za celotno skupino zdravil. Receptorji za neurotransmitorje in izoencimi CYP imajo ključno vlogo pri interakcijah antipsihotikov z drugimi zdravili, zato je znanje o delovanju zdravil, njihovih farmakodinamičnih in farmakokinetičnih lastnostih pomembno pri napovedovanju potencialno klinično pomembnih interakcij, optimizaciji zdravljenja in načrtovanju individualne terapije. (3) (8) (9) (12) (15) (16) (17) (18)

1.2.3 Neželeni učinki antipsihotikov

Antipsihotiki so skupina zdravil, ki imajo številne neželene učinke. Nekateri so lahko tudi smrtno nevarni ali ireverzibilni, vsi pa so lahko za bolnika zelo neprijetni in moteči. Pojav neželenih učinkov je eden pomembnejših dejavnikov, ki vplivajo na odklonilni odnos bolnika do zdravljenja z antipsihotiki. Vsak bolnik se drugače odziva na posamezno zdravilo, zato je zelo pomemben individualni pristop k zdravljenju, skrbno spremljanje učinkov in ustrezno ukrepanje ob pojavu neželenih učinkov. (11)

1.2.3.1 Ekstrapiramidni neželeni učinki

Ekstrapiramidni neželeni učinki so pogosti pri uporabi klasičnih antipsihotikov. Delimo jih na akutne (distonija, nemir, parkinsonizem) in pozne (tardivne) diskinezije, ki se pojavijo kasneje, navadno po treh mesecih zdravljenja z antipsihotiki. Pri distoniji se pojavijo nekontrolirani mišični krči v različnih delih telesa, ki se kažejo z nenavadnimi gibi, zvijanjem vratu in glave, obračanjem oči navzgor, nenavadno držo udov. Znaki nemira (akatzije) so subjektivni in objektivni. Bolnik ima občutek notranjega nemira in nenehnega siljenja h gibanju (subjektivna akatizija). Objektivne znake opazimo kot stalno gibanje, prestopanje in presedanje bolnika. Parkinsonizem je zelo pogost, pojavi se pri polovici bolnikov, ki se zdravijo z antipsihotiki. Kaže se z motnjo mišičnega tonusa (tremor in/ali rigidnost), bradikinezijo (zmanjšano izraznostjo obraza, monotonim govorom, počasnimi gibi) in čezmernim slinjenjem. Bolniki s tardivno diskinezijo imajo težave z nehotenimi nenormalnimi gibi, ki jih sami pogosto ne opazijo in jih nanje opozori okolica. Značilni simptomi so žvečenje, mlaskanje, grimasiranje, zgibki udov ali prstov, vratu in bokov. Zgibki v orofaringealnem delu lahko motijo dihanje in požiranje ter tako povzročijo težave z govorom, hranjenjem in dihanjem. Pri dolgotrajnejšem zdravljenju z antipsihotiki se lahko pojavita tudi tardivna distonija ali tardivna akatizija. Navedeni neželeni učinki so lahko za bolnika zelo neprijetni, poslabšajo njegovo kakovost življenja in vodijo v slabo

sodelovanje bolnika pri zdravljenju. (3) (19)

1.2.3.2 *Povečanje telesne teže*

Povečanje telesne teže je pogost neželen učinek pri zdravljenju z atipičnimi antipsihotiki, še posebej pri zdravljenju s klozapinom in olanzapinom. Zanesljivo je povezan z antagonizmom antipsihotikov na histaminskih receptorjih H_1 , povezujejo pa ga tudi z antagonizmom antipsihotikov na nekaterih drugih receptorjih (adrenergičnih α_1 , serotoninских 5-HT_{2C} in 5-HT₆). Spremljajo ga lahko hiperlipidemija, hipertenzija in hiperglikemija oz. t. i. metabolni sindrom, ki predstavlja veliko tveganje za pojav srčno-žilnih bolezni. Najmanjše tveganje za razvoj metaboličnih neželenih učinkov imata atipična antipsihotika ziprazidon in aripiprazol ter močni klasični antipsihotiki (3) (20) (21)

1.2.3.3 *Kardiovaskularni učinki*

Nizkopotentni antipsihotiki z blokado adrenergičnih receptorjev α_1 povzročajo hipotenzijo, ki je zaradi povečane možnosti za poškodbe (padci, zlomi) nevarna zlasti pri starejših bolnikih. Sinusna tahikardija se lahko pojavi kot posledica antimuskarinskega delovanja zdravila. Nekateri antipsihotiki povzročajo spremembe v elektrokardiogramu (EKG), predvsem podaljšanje dobe QT, kar poveča tveganje za ventrikularne tahikardije, ki se lahko stopnjujejo do življenjsko nevarne „torsade de pointes“ (TdP). Velik vpliv na podaljšanje dobe QT imata klasični tioridazin, ki ni na voljo na slovenskem trgu, in atipični ziprazidon. Uporabi teh zdravil se posebej izogibamo pri starejših bolnikih z že prisotnim srčnim obolenjem, pri katerih je tveganje za tovrstne zaplete še večje. (3) (11) (22)

1.2.3.4 *Sedacija*

Sedacija lahko nastopi pri terapevtskem odmerku sedativnih antipsihotikov, ki imajo poudarjeno antihistaminsko delovanje. Izrazitejša je v prvih dneh po uvedbi terapije. Včasih je želena in terapevtska, po dolgotrajnem zdravljenju pa lahko postane moteča pri vsakdanjih aktivnostih bolnika. (2) (3) (11)

1.2.3.5 *Ostali neželeni učinki*

- *Hiperprolaktinemija:* dvig plazemske koncentracije prolaktina pogosto povzročajo klasični antipsihotiki, redkeje atipični. Ni nujno, da se hiperprolaktinemija klinično izrazi. Lahko se pojavijo ginekomastija, galaktoreja, motnje menstrualnega ciklusa in spolne motnje. (3)

- *Nevroleptični maligni sindrom*: zelo redka, a potencialno smrtno nevarna motnja, ki se pojavlja pri zdravljenju s klasičnimi antipsihotiki, redkeje pri atipičnih antipsihotikih. Pogosteje se pojavlja pri moških, mlajših bolnikih, pri velikih odmerkih močnih antipsihotikov, parenteralnem zdravljenju in sočasni uporabi drugih zdravil. Začne se z motnjami zavesti in pojavom mišične rigidnosti. Sledijo zvišanje telesne temperature tudi do 41 °C in motnje avtonomnega živčnega sistema, ki se kažejo s značilnimi simptomi, kot so nihanje krvnega tlaka, tahikardija, znojenje, pretirano slinjenje, inkontinenca. Zdravljenje je urgentno in predvsem simptomatsko. (3) (11) (13) (19)
- *Hematološki neželeni učinki*: največje tveganje za pojav teh neželenih učinkov je pri zdravljenju s klopazinom (prvih 6 mesecev po začetku zdravljenja), lahko pa se pojavijo tudi pri olanzapinu in risperidonu. Poleg nevarnega zapleta agranulocitoze se lahko razvijejo tudi levkopenija, trombocitopenična purpura in hemolitična anemija. Spremembe v krvni sliki se lahko pojavijo tudi pri klasičnih antipsihotikih, predvsem fenotiazinih. (3) (11)
- *Spolne motnje*: Spolne motnje so pogost, a s strani bolnikov pogosto zamolčan neželeni učinek zdravljenja z antipsihotiki. 50 % moških z antipsihotično terapijo naj bi imelo motnje erekcije in ejakulacije. Pri ženskah in moških se pojavljajo motnje orgazma in zmanjšan libido. Vzrok za spolne motnje je pogosto že sama psihotična motnja, brez vpliva antipsihotika. (11)
- *Antimuskarinski učinki*: pogosti so pri zdravljenju s klasičnimi šibkimi antipsihotiki. Značilni znaki, ki jih bolniki opazijo, so suha usta, moten vid, zastoj urina, zaprtje, upočasnjeno praznjenje želodca. (3) (11)
- *Fotosenzitivne reakcije*: opazili so jih pri uporabi fenotiazinov in tioksantenov. Izpostavljanje soncu lahko povzroči rdečine, sončne opekline in alergijske reakcije na koži. (3) (11)

1.3 MEDSEBOJNO DELOVANJE ZDRAVIL

Sočasna uporaba več zdravil hkrati (t. i. polifarmakoterapija) je pogosta v sodobnem zdravljenju, še posebej pri starejših bolnikih, ki imajo navadno predpisano stalno terapijo za eno ali več kroničnih bolezni (npr. hipertenzijo, srčno popuščanje, osteoartritis). Pri tem zdravila ne delujejo vedno neodvisno eno od drugega, ampak lahko na različnih ravneh medsebojno součinkujejo (interagirajo). O medsebojnem delovanju zdravil (interakciji) govorimo takrat, ko se spremeni farmakološki učinek zdravila zaradi predhodnega ali

sočasnega jemanja drugega zdravila, zaužite hrane ali pijače. Interakcije med zdravili so pogoste, praviloma so neželene, včasih pa tudi namerne in koristne. Neželene interakcije so lahko klinično nepomembne ali pa se klinično pomembno izražajo. Z izrazom interakcija opisujemo tudi pojav, ko eno zdravilo ne vpliva na delovanja drugega zdravila, ampak imata obe zdravili podobno ali nasprotno delovanje, npr. ko obe podaljšujeta dobo QT ali pa zaviralno delujeta na osrednji živčni sistem (OŽS). Posledica interakcij je lahko povečanje toksičnosti, zmanjšanje ali povečanje učinkovitosti zdravila in s tem povezano poslabšanje zdravstvenega stanja bolnika, lahko celo nastanek nove bolezni. (1) (23) (24) (25) (26)

V splošnem velja, da več ima bolnik hkrati predpisanih zdravil, večja je verjetnost pojava neželenih interakcij. Iz nabora vseh teoretično možnih interakcij je potrebno izluščiti potencialne klinično pomembne interakcije in opazovati, katere izmed njih se pri bolnikih dejansko pojavljajo ter kakšna je njihova pogostost. Terapija z enakim odmerkom in enakim režimom odmerjanja nekega zdravila lahko pri enem bolniku povzroči resne neželene učinke, na zdravje in počutje drugega bolnika pa nima nobenega vpliva. Interakcije lahko preprečimo tako, da se izogibamo kombinacijam zdravil, za katere velja, da so kontraindicirana. V večini primerov pa je najpomembnejše redno spremljanje zdravljenja in prilagajanje terapije v primeru pojava kakršnih koli neželenih učinkov. Klinično pomembne interakcije se pojavljajo zlasti pri učinkovinah z ozkim terapevtskim območjem, pri katerih že majhno zmanjšanje njihove plazemske koncentracije vodi do izgube ali zmanjšanja učinkovitosti, medtem ko že majhno povečanje njihove plazemske koncentracije lahko povzroči toksične učinke. (1) (24)

1.3.1 Mehanizmi in vrste interakcij

Zdravila lahko imajo podobne ali nasprotno učinke na organizem, zato interakcije delimo glede na učinek, ki je lahko sinergističen, aditiven, antagonističen ali nepričakovan glede na znane učinke obeh učinkovin (idiosinkrazija). Glede na mehanizem interakcije delimo na farmakokinetične in farmakodinamične. Pogosto je medsebojno delovanje dveh ali več zdravil kompleksno in zajema kombinacijo več različnih mehanizmov. (1) (24)

1.3.1.1 Farmakokinetične interakcije

Farmakokinetika je področje farmakologije, ki proučuje, kako organizem deluje na zdravilo. Farmakokinetične interakcije vplivajo na procese absorpcije, distribucije, metabolizma in izločanja zdravila. Posledica tovrstnih interakcij je spremenjena

koncentracija zdravila na mestu delovanja. (1) (24)

Absorpcija

Večina zdravil se uporablja peroralno in se absorbira skozi črevesno sluznico v sistemski krvni obtok. Posledica interakcij sta najpogosteje zmanjšana hitrost in obseg absorpcije učinkovin. Pri zdravilih za enkratno uporabo, ki se hitro absorbirajo in hitro dosežejo visoko plazemsko koncentracijo (npr. hipnotiki ali analgetiki), počasnejša absorpcija povzroči neustrezen učinek zdravila. Za zdravila, ki se uporabljajo pri dolgotrajni terapiji, je pomembnejši spremenjen obseg absorpcije. (24) (27)

S pasivno difuzijo skozi biološke membrane prehajajo neionizirane, v lipidih topne oblike učinkovine. Prehajanje skozi celično membrano stene prebavil je tako odvisno od lipofilnosti učinkovine, ta pa je povezana z ioniziranostjo. Stopnjo ionizacije določajo vrednost pKa učinkovine in pH v prebavilih. Zdravila, ki spremenijo pH v želodcu (npr. antagonisti histaminskih receptorjev H₂, zaviralci protonske črpalke), tako vplivajo na absorpcijo drugih zdravil. Interakcije na nivoju absorpcije so lahko povezane z adsorpcijo učinkovine (antacidi, aktivno oglje) ali tvorbo netopnih kompleksov s keliranjem učinkovine. Večina zdravil se absorbira v zgornjem delu tankega črevesa, zato tudi zdravila, ki spremenijo gibljivost prebavnega trakta, vplivajo na absorpcijo učinkovine. (24)

Po absorpciji v prebavilih zdravila preidejo preko portalnega krvnega obtoka neposredno v jetra, šele nato pa se s sistemskim krvnim obtokom porazdelijo po celotnem telesu. Med prvim prehodom skozi stene črevesja in zlasti v jetrih se zdravila srečajo s številnimi encimi, ki lahko učinkovine že delno presnovijo. Temu pravimo metabolizem prvega prehoda oz. predsistemskega metabolizem, ki so mu v precejšnji meri podvržena številna maščobotopna zdravila. Na obseg predsistemskega metabolizma lahko, tako kot pri sistemskem metabolizmu, vplivata spremenjen krvni pretok skozi jetra ali indukcija oz. inhibicija izoenzimov CYP v črevesni steni ali v jetrih. Posledice bomo podrobneje opisali v nadaljevanju pri sistemskem metabolizmu. (1) (24)

Distribucija

Po absorpciji se zdravilo porazdeli po telesu. Zdravila so v krvni plazmi predvsem v prosti obliki, deloma pa se lahko reverzibilno vežejo na plazemske beljakovine, zlasti na albumin. Nevezane, proste molekule učinkovine lahko prehajajo iz krvi v tkiva in so farmakološko aktivne. Zdravila lahko med seboj tekmujejo za vezavo na plazemske beljakovine.

Zdravilo, ki ima veliko afiniteto za vezavo na plazemski albumin, lahko pri večjih plazemskih koncentracijah zasede vezavna mesta na albuminu, s čimer izpodrine drugo zdravilo z vezavnih mest. Interakcije na nivoju porazdelitve se pojavljajo pri učinkovinah, ki se v veliki meri vežejo na plazemske beljakovine, pri učinkovinah, ki delujejo v območju koncentracij, blizu nasičenja vezavnih mest na plazemskih beljakovinah, učinkovinah, ki imajo ozek terapevtski indeks in majhen navidezni volumen porazdelitve. V primerjavi z drugimi vrstami interakcij so te interakcije redke in večinoma klinično nepomembne, saj se po tekmovanju in zamenjavi molekul na vezavnih mestih hitro ponovno vzpostavi ravnovesje med prosto in vezano obliko zdravila. (23) (24) (28)

Metabolizem

Nekatera zdravila se izločijo iz telesa v nespremenjeni obliki, večina pa se jih v telesu presnovi v vodotopno obliko, ki omogoča lažje izločanje preko ledvic. Presnovno središče predstavljajo jetra, v katerih se presnovi največji delež zdravil. V telesu se zdravila presnavljajo z dvema vrstama reakcij. Med reakcije 1. faze uvrščamo oksidacijo, redukcijo in hidrolizo. Reakcije 2. faze vključujejo konjugacijo zdravilnih učinkovin z drugimi spojinami (npr. z glukuronsko kislino – glukuronidacija). Za večino oksidacijskih reakcij 1. faze je odgovoren sistem jetrnih encimov CYP. V tkivu človeških jeter so odkrili 30 sorodnih izoencimov, toda le določene podskupine so v večji meri odgovorne za presnovo pogosto uporabljenih zdravil. Najpomembnejši izoencimi, s katerimi se presnavljajo zdravila, so CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 in CYP 3A4. (24)

O interakcijah na nivoju metabolizma govorimo takrat, kadar eno zdravilo poveča ali zmanjša metabolizem drugega zdravila z indukcijskim in/ali inhibicijskim delovanjem na enega ali več sodelujočih izoencimov CYP. Obseg indukcije encimov je odvisen od zdravila in njegovega odmerka, toda včasih lahko traja več dni ali celo 2 do 3 tedne, preden se popolnoma izrazi, učinek pa lahko traja še približno enako dolgo po tem, ko induktor encimov že neha delovati. To pomeni, da se interakcije indukcije encimov začnejo z zamikom in se počasi ustavijo. Indukcija encimov je pogosta interakcija in ni omejena zgolj na zdravila, povzročajo jo lahko tudi insekticidi, kajenje in alkohol. Če eno zdravilo zmanjša učinke drugega zaradi indukcije presnovnih encimov, lahko enak učinek dosežemo s povečanjem odmerka prvega zdravila. Pri tem moramo biti pozorni, da v primeru ukinitve sočasne terapije z inducirajočim zdravilom, odmerek prvega zdravila primerno zmanjšamo. Pogostejše so interakcije, povezane z inhibicijo encimov. Posledično

zmanjšana presnova zdravila in kopičenje zdravila v telesu vodita do enakih učinkov kot povečan odmerek tega zdravila. Toksični učinki zaradi povečane plazemske koncentracije zdravila se hitro pojavijo, klinična pomembnost interakcij pa je odvisna od obsega povečanja koncentracije in terapevtskega območja obeh zdravil. (24)

Pri metabolizmu zdravil moramo biti pozorni tudi na genetske dejavnike. Za nekatere izoencime CYP je značilen genetski polimorfizem, kar pomeni, da v populaciji obstajata najmanj dva alela (obliki) gena, ki kodira določen izoencim (frekvenca manj pogostega alela v populaciji je več kot 1 %). To pomeni, da ima del prebivalstva obliko izoencima z drugačno, običajno manjšo aktivnostjo. Najbolj znan je primer CYP2D6. Majhen del prebivalstva ima obliko tega izoencima z majhno aktivnostjo, take ljudi uvrščamo med slabe ali počasne presnavljalce. Spremembe v sposobnosti presnavljanja določenega zdravila lahko pojasnijo, zakaj se ob enakem režimu odmerjanja pri določenih pacientih pojavijo znaki toksičnosti zdravila ob morebitni interakciji, pri drugih pa ne. Polimorfni so tudi geni za druge za presnovo zdravil pomembne izoencime CYP. (3) (24) (29)

Izločanje (ekskrecija)

Večina zdravil se izloči z urinom ali žolčem. V ledvicah po vstopu krvi skozi ledvične arterije v glomerule najprej poteče glomerulna filtracija. Glomerulni filter lahko prehajajo le majhne molekule, zato se filtrira samo prosta oblika učinkovine, vezana na plazemske beljakovine pa ne. Pretok krvi se nato nadaljuje v proksimalne tubule, kjer se zdravila in njihovi metaboliti izločijo z aktivno tubularno sekrecijo. Nekatere učinkovine se lahko z aktivnimi in pasivnimi transportnimi sistemi v ledvičnih tubulih reabsorbirajo. Pasivna reabsorpcija zdravil je odvisna od deleža neionizirane, maščobotopne oblike učinkovine, ta pa je povezana z vrednostma pKa in pH urina. Klinična pomembnost teh interakcij je praviloma majhna. Čeprav je zelo veliko zdravil šibkih kislin ali šibkih baz, se jih večina v jetrih presnavlja v neaktivne metabolite, le malo pa se jih izloči z urinom v popolnoma nespremenjeni obliki. (24)

Prenašalne beljakovine (transporterji)

Zdravila in endogene snovi lahko prehajajo biološke membrane s pasivno difuzijo ali z vezavo na transmembranske prenašalne proteine. Eden pomembnejših in bolje poznanih je prenašalec glikoprotein P (P-gp). Gre za ekskretorni prenašalec, ki ima pomembno vlogo pri absorpciji, distribuciji (v možgane, testise ali placento) in izločanju učinkovin (z

urinom in žolčem). Nahaja se v tankem črevesu, na membranah enterocitov in izloča že absorbirane molekule zdravilne učinkovine nazaj v lumen prebavnega trakta, s čimer zmanjša količino absorbirane učinkovine in njeno biološko uporabnost. Najdemo ga tudi v debelem črevesu, na membranah endotelijskih celic krvno-možganske pregrade, kjer zavira prehajanje in delovanje učinkovin v osrednjem živčnem sistemu, na membranah hepatocitov in epiteljskih celic ledvičnih tubulov. Zdravila z indukcijo ali inhibicijo aktivnosti P-gp vplivajo na izločanje in druge procese, v katerih je P-gp udeležen. (24) (28)

1.3.1.2 *Farmakodinamične interakcije*

Farmakodinamika proučuje učinke zdravil v telesu, ki so posledica mehanizmov delovanja zdravil. Pri farmakodinamičnih interakcijah se učinki zdravila spremenijo zaradi učinkov drugega zdravila, pri čemer so učinki zdravil lahko aditivni ali nasprotni. Včasih zdravila neposredno tekmujejo za vezavo na receptorje (npr. agonisti in antagonist adrenergičnih receptorjev β), pogosteje pa je mehanizem interakcije bolj zapleten, posreden in povezan s spremenjenimi fiziološkimi procesi. Pri kombinacijah zdravil, ki delujejo v osrednjem živčnem sistemu, so nenamerne in neugodne farmakodinamične interakcije pogoste. (1) (24) (25)

Aditivnost in sinergizem med zdravili

Sočasno jemanje dveh zdravil s podobnim farmakološkim učinkom lahko povzroči aditivne učinke, ki predstavljajo vsoto posameznih učinkov zdravil. Aditivni učinki se lahko pojavijo kot glavni učinki zdravil ali pa kot njihovi neželeni učinki. Pogosto so posledica interakcij med zdravili toksični aditivni učinki, npr. aditivna ototoksičnost, nefrotoksičnost, depresija kostnega mozga, podaljšanje dobe QT. Součinkovanje med zdravili pa je lahko tudi sinergistično oz. gre za potenciranje. Pri sinergizmu je skupni učinek večji od seštevka učinkov enega in drugega zdravila, medtem ko je potenciranje pojav, ko zdravilo, ki samo po sebi nima nekega učinka, v kombinaciji z drugim zdravilom povzroči močan (potenciran) tovrstni učinek. (24) (23)

Antagonizem med zdravili

V nasprotju z aditivnimi interakcijami imamo pri antagonizmu opravka z nasprotnimi učinki zdravil. Glede na mehanizem interakcije poznamo različne vrste antagonizma, in sicer farmakološki, kemijski in fiziološki antagonizem. Farmakološki antagonizem poteka

na nivoju receptorjev oz. receptorskih sistemov. Antagonist po vezavi na receptor ne sproži učinka, ampak zasede mesto na receptorju in tako prepreči vezavo agonistu. Če antagonist tekmuje z agonistom za isto vezavno mesto na receptorju, govorimo o kompetitivnem antagonizmu. Pri nekompetitivnem antagonizmu se antagonist veže na drugo vezavno mesto na receptorju kot agonist, spremeni konformacijo in s tem lastnosti receptorja ter tako vpliva na delovanje agonista. Vezava antagonista je v obeh primerih lahko reverzibilna ali ireverzibilna. V primeru kemijskega antagonizma pride do kemijske interakcije med agonistom in antagonistom pred vezavo na receptor. Fiziološki antagonizem pomeni, da zdravila delujeta na različne receptorske sisteme in imata nasprotujoče farmakološke učinke. (1) (24)

Interakcije med zdravili na nivoju privzema v presinaptične nevrone

Številna zdravila z delovanjem na adrenergične nevrone ne morejo priti do mesta delovanja zaradi prisotnosti drugih zdravil. Primeri so gvanetidin in njemu sorodna zdravila, katerih antihipertenzivni učinek zaradi oviranja njihovega privzema v periferne adrenergične nevrone zmanjšujejo antipsihotiki (klorpromazin, haloperidol, tiotiksen), amfetaminu podobna zdravila in triciklični antidepresivi (TCA). (24)

2 NAMEN DELA

V diplomski nalogi želimo pripraviti vpogled v predpisovanje antipsihotikov v Sloveniji v zadnjih letih, predstaviti trend predpisovanja klasičnih in atipičnih antipsihotikov ter raziskati sočasno predpisovanje najpogosteje predpisanih antipsihotikov z drugimi zdravili, s katerimi lahko vstopajo v klinično pomembne interakcije. Z izbrano temo in vsebino diplomske naloge želimo opozoriti na pomen poznavanja klinično pomembnih interakcij antipsihotikov z drugimi zdravili, rastlinskimi pripravki in hrano, navesti možne zaplete, ki se lahko pojavijo kot posledica medsebojnega delovanja zdravil, in predlagati ustrezne rešitve.

Delovne hipoteze:

1. Atipični antipsihotiki se zaradi znanih prednosti pred klasičnimi antipsihotiki, kot so blaženje negativnih simptomov shizofrenije in manjša pojavnost neželenih ekstrapiramidnih učinkov, v zadnjih letih v Sloveniji pogosteje predpisujejo.
2. Atipični antipsihotiki delujejo nespecifično na različne receptorske sisteme, zato pogosteje vstopajo v farmakodinamične interakcije z drugimi zdravili kot klasični antipsihotiki.
3. Atipični antipsihotiki se obsežno presnavljajo z izoencimi CYP, zato pogosteje vstopajo v farmakokinetične interakcije z drugimi zdravili kot klasični antipsihotiki.

3 MATERIALI IN METODE

Za analizo predpisovanja antipsihotikov smo uporabili anonimizirano zbirko podatkov o izdaji ambulantno predpisanih zdravil v Sloveniji. Z Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) smo pridobili podatke o predpisovanju zdravil z anatomsko-terapevtsko-kemično oznako (ATC) N05A za obdobje 2003–2012. Zaradi manj natančnega zbiranja podatkov pred letom 2006 in posledično manj kakovostnih podatkov v letih 2003–2005, smo za analizo uporabili podatke od vključno leta 2006 naprej.

Izhodne podatke smo preoblikovali v podatkovno zbirko SQL (ang. *Structured Query Language*) – strukturiran povpraševalni jezik za delo s podatkovnimi zbirkami. Podatkovno zbirko SQL smo analizirali z lastno oblikovanim programom, napisanim v jeziku Perl, ki nam je omogočil brskanje po podatkovni zbirki, poizvedbe SQL in iskanje interakcij med zdravili. Za obdelavo in grafično predstavitev rezultatov analize smo uporabili program Microsoft Excel 2007.

Diplomsko nalogo smo razdelili na tri dele. Podatke o predpisovanju antipsihotikov, pridobljene z ZZZS, smo uporabili v prvem in tretjem delu diplomske naloge. V prvem delu smo analizirali predpisovanje antipsihotikov v Sloveniji v obdobju 2006–2012. V tretjem delu smo analizirali pogostost interakcij dveh najpogosteje izdanih atipičnih in dveh najpogosteje izdanih klasičnih antipsihotikov. V drugem delu diplomske naloge smo pripravili pregled potencialno klinično pomembnih interakcij antipsihotikov z drugimi zdravili. Uporabili smo vira literature *Stockley's Drug Interactions* in *Stockley's Drug Interactions Pocket Companion 2010* ter dve podatkovni zbirki *Lexicomp* in *Drug Interactions Checker* (DIC). Interakcije smo ločili glede na mehanizem na farmakokinetične in farmakodinamične interakcije ter jih primerjali po pojavnosti pri atipičnih in klasičnih antipsihotikih.

3.1 ANALIZA PREDPISOVANJA ANTIPSIHOTIKOV V SLOVENIJI V OBDOBJU 2006–2012

Za celotno število izdanih receptov v posameznem letu smo upoštevali vse recepte za antipsihotike, ki so bili označeni z oznako ATC N05A. Izločili smo podatke za litij z oznako ATC N05AN01, ki je stabilizator razpoloženja in se po uradnih terapevtskih

indikacijah ne uporablja za zdravljenje psihotičnih motenj, temveč bipolarnih motenj razpoloženja in unipolarne depresije. Uporabili smo podatke o številu izdanih receptov za 17 antipsihotikov, ki so bili na voljo na slovenskem tržišču v letih od 2006 do 2012. V Preglednici III so zbrani antipsihotiki, ki so trenutno na voljo na slovenskem tržišču. V obdobju 2006–2012 je bil seznam v Sloveniji dostopnih antipsihotikov enak, razen dodatnega tioridazina, ki pa je bil po letu 2006 umaknjen s slovenskega trga. (14)

Preglednica III: Seznam antipsihotikov s kodami ATC in lastniškimi imeni, ki so trenutno na voljo na slovenskem tržišču. (14)

Koda ATC	Nelastniško ime	Lastniško ime
N05AA02	levomepromazin	Nozinan
N05AA03	promazin	Prazine
N05AB02	flufenazin	Moditen
N05AD01	haloperidol	Haldol
N05AE04	ziprazidon	Zeldox
N05AF01	flupentiksol	Fluanxol
N05AF05	zuklopentiksol	Clopixol
N05AH02	klozapin	Leponex
N05AH03	olanzapin	Bloonis, Olanzapin Actavis, Olanzapin Teva, Zolrix, Zypadhera, Zyprexa
N05AH04	kvetiapin	Kvelux, Kventiax, Kvetiapin Mylan, Seroquel, Setinin
N05AH05	asenapin	Sycrest
N05AL01	sulpirid	Eglonyl, Sulpirid Belupo
N05AL05	amisulprid	Solian
N05AX08	risperidon	Risperdal, Risperidon–Alkaloid INT, Rispolux, Rispons, Risset, Torendo
N05AX12	aripiprazol	Abilify
N05AX13	paliperidon	Invega, Xeplion







Legenda: ATC – anatomsko-terapevtsko-kemična klasifikacija zdravil





Grafično smo prikazali število vseh izdanih receptov za antipsihotike v posameznem letu, ločeno po vrsti antipsihotikov (atipični in klasični antipsihotiki). Iz podatkov o letnem številu receptov za posamezne učinkovine in celotnim letnim številom receptov smo izračunali letne deleže izdanih receptov za vsako učinkovino posebej. Rezultate smo zbrali in predstavili v preglednici. Podatke za šest najpogosteje predpisanih antipsihotikov skozi celotno obravnavano obdobje (kvetiapin, risperidon, olanzapin, sulpirid, klozapin in

haloperidol) smo oblikovali v graf, ki prikazuje trend predpisovanja teh učinkovin med letoma 2006 in 2012 glede na gibanje odstotka posameznih izdanih antipsihotikov med vsemi izdanimi antipsihotiki v posameznem letu.

3.2 POTENCIALNO KLINIČNO POMEMBNE FARMAKODINAMIČNE IN FARMAKOKINETIČNE INTERAKCIJE ANTIPSIHOTIKOV

Pregled potencialno klinično pomembnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij z drugimi zdravili smo pripravili za vse antipsihotike, ki jih uvrščamo v skupino zdravil s kodo ATC N05A, razen litija. Za iskanje potencialno klinično pomembnih interakcij smo uporabili dva vira literature in dve spletni podatkovni zbirki. Najprej smo pregledali interakcije v *Stockley's Drug Interactions*, *Stockley's Drug Interactions Pocket Companion* in *Drug Interaction Checker* (DIC), nato pa smo za vse pare učinkovin, ki so po teh virih vstopale v potencialno klinično pomembne interakcije, preverili morebitno součinkovanje oz. pomembnost interakcije v *Lexicomp*.




Prvi uporabljeni vir literature je knjiga *Stockley's Drug Interactions* (*Pharmaceutical Press*, Velika Britanija, 2008). V njej so zbrani podatki o interakcijah zdravil in njihovih mehanizmi. Obsega več kot 3100 monografij, vse so sestavljene iz povzetka, razlage in kliničnih dokazov, kratkega opisa mehanizma interakcije, klinične pomembnosti, upravljanja in literature. (24) *Stockley's Drug Interactions Pocket Companion* (*Pharmaceutical Press*, Velika Britanija, 2010) je žepna verzija omenjene knjige, ki bralcu podaja jedrnat in klinično pomembne informacije o interakcijah zdravil. Vsebuje več kot 1500 monografij, ki se nanašajo na skupine zdravil ali posamezne učinkovine. Interakcije so razdeljene na štiri stopnje, označene s simboli, ki usmerjajo in opozarjajo uporabnika na njihovo klinično pomembnost. Z oznako  so označene potencialne interakcije, ki so lahko življenjsko ogrožajoče ali pa je kombinacija zdravil s strani proizvajalcev označena kot kontraindicirana. Simbol  predstavlja interakcije, pri katerih sočasna uporaba lahko predstavlja tveganje za bolnika, zato je potrebno prilagoditi odmerek in/ali spremljati bolnika.  je oznaka za interakcije, kjer obstaja dvom o izidu sočasne uporabe, zato je potrebno seznaniti bolnika z možnimi neželenimi učinki in/ali ga spremljati tekom zdravljenja. Z  so označene interakcije, ki niso klinično pomembne ali pa se sploh ne pojavijo. (30) Pri pregledu potencialnih interakcij antipsihotikov smo upoštevali interakcije, označene s simboloma  in .

Za iskanje interakcij antipsihotikov z drugimi zdravili smo uporabili tudi brezplačno in na spletu prosto dostopno podatkovno zbirko DIC. Ponuja celovit nabor informacij in podatkov za več kot 24.000 zdravil na recept, OTC (*Over The Counter* – brez recepta) zdravil in naravnih izdelkov. Podatki so zbrani iz različnih virov: Micromedex[®], Cerner Multum[™], Wolters Kluwer[™] in drugih. Omogoča iskanje vseh potencialnih interakcij za posamezno učinkovino ali iskanje interakcij med dvema ali več učinkovinami. Pri vsaki najdeni interakciji je pojasnjen njen mehanizem in s simbolom označena raven pomembnosti. Pri nekaterih primerih so navedena tudi priporočila za ukrepanje. Stopnja pomembnosti interakcije je označena z enim izmed simbolov:  major – klinično zelo pomembna interakcija, izogibajte se kombinaciji, tveganje interakcije pogosto odtehta koristi;  moderate – klinično zmerno pomembna interakcija, kombinaciji se navadno izogibamo, uporabite jo le v posebnih okoliščinah;  minor – klinično minimalno pomembna interakcija, ocenite tveganje in upoštevajte alternativna zdravila, sprejmite ukrepe za izogibanje tveganju interakcije in/ali uvedite načrt za spremljanje bolnika. V pregled potencialnih interakcij antipsihotikov smo vključili klinično najbolj pomembne interakcije z oznako  . (31)

Lexicomp je plačljiva spletna podatkovna zbirka, ki predstavlja obsežen vir aktualnih in zanesljivih informacij o zdravilih. Uporabniku omogoča pregled interakcij med zdravili. Monografije interakcij so sestavljene iz naslova, ocene tveganja, povzetka, priporočil ukrepanja, seznama učinkovin, ki jih uvrščamo v enako farmakodinamično skupino kot učinkovino, ki sodeluje v iskani interakciji (npr. selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), inhibitorji CYP 3A4), razprave in virov. Ocene tveganja interakcij, ki so povezane z njihovo klinično pomembnostjo, so razdeljene v 5 skupin in se stopnjujejo od A do X. Interakcije prvih dveh stopenj A in B niso klinično pomembne (interakcija ni zaznana oz. ukrepanje ni potrebno). Pri interakcijah skupine C je potrebno redno spremljanje zdravljenja, medtem ko se pri interakcijah skupine D priporoča spremenjen režim odmerjanja ali menjava terapije. Pri teh interakcijah je potrebno oceniti, ali koristi terapije odtehtajo tveganja. Z namenom povečanja učinkovitosti in/ali zmanjšanja toksičnosti je potrebno redno spremljati bolnika, po potrebi spremeniti odmerke ali terapijo in izbrati alternativna zdravila. Kombinaciji zdravil, ki vstopajo v interakcije najvišje stopnje X, se je potrebno izogibati, saj veljajo za kontraindicirane. Tveganje, povezano s

sočasno uporabo teh zdravil, je navadno večje od koristi. Na seznam potencialno klinično pomembnih interakcij antipsihotikov smo vključili interakcije tipa D in X. (32)





Preglednica IV: Izbrane stopnje klinične pomembnosti interakcij v posameznih podatkovnih virih. (30) (31) (32)

Podatkovni vir	Stopnja klinične pomembnosti interakcije	
	Najvišja – kontraindikacija	Visoka – potrebna previdnost
<i>Stockley's Drug Interactions Pocket Companion</i>	 Interakcije so lahko življenjsko ogrožajoče.	 Kombinacija zdravil je tvegana, potrebno je prilagoditi odmere.
<i>Lexicomp</i>	X Tveganje interakcije je navadno večje od koristi, kombinaciji se izogibamo.	D Potrebno je oceniti tveganja in koristi, spremeniti režim odmerjanja ali terapijo.
<i>Drug Interaction Checker (DIC)</i>	 MAJOR Tveganje interakcije pogosto odtehta koristi, kombinaciji se izogibamo.	

Najdene in izbrane interakcije iz vseh treh virov smo združili v preglednici (Priloga 8), označili njihove stopnje tveganja v posameznih virih in dodali mehanizme interakcij. Razvrstili smo jih v dve skupini – farmakokinetične in farmakodinamične interakcije. To preglednico smo uporabili pri analiziranju potencialno klinično pomembnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij klasičnih in atipičnih antipsihotikov z drugimi zdravili. V razpravi smo primerjali pogostost navedenih interakcij med obema skupinama antipsihotikov.

3.3 ANALIZA POGOSTOSTI INTERAKCIJ NAJPOGOSTEJE IZDANIH ATIPIČNIH IN KLASIČNIH ANTIPSIHOTIKOV

Analizo pogostosti interakcij smo pripravili za dva atipična in dva klasična antipsihotika, ki sta bila po podatkih o številu izdanih receptov v Sloveniji v letu 2012 najpogosteje izdana. Tako smo izbrali predstavnika atipičnih antipsihotikov kvetiapin in risperidon ter haloperidol in promazin iz skupine klasičnih antipsihotikov. Za izbor interakcij iz preglednice vseh potencialnih interakcij antipsihotikov, ki smo jih uporabili pri analizi, smo uporabili naslednje kriterije:

1. obe zdravili sta bili v letu 2012 na voljo na slovenskem tržišču in
2. stopnja pomembnosti interakcije v Stockleyu je označena z ,  ali
3. stopnji pomembnosti interakcije sta v *Lexicomp* in DIC-u označeni z X /  ali
4. stopnji pomembnosti interakcije sta v *Lexicomp* in DIC-u označeni z D / .

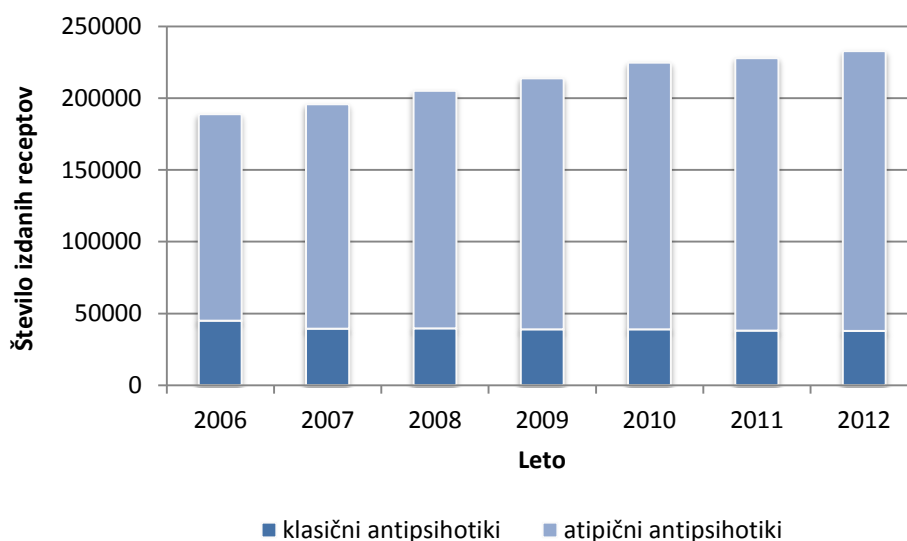
Za izbrane interakcije smo pripravili pare učinkovin z ustreznimi kodami ATC in iz baze podatkov, pridobljenih z ZZS, poiskali primere, ko sta bili učinkovini v paru izdani na isti dan. Za število interakcij smo uporabili podatek o številu receptov, pri katerih smo zaznali posamezne interakcije. Za vse štiri izbrane antipsihotike smo pripravili grafični prikaz celokupnega števila interakcij, ločeno po vrsti interakcij (farmakodinamične in farmakokinetične interakcije) in graf števila interakcij na 1000 izdanih receptov. V nadaljevanju smo izračunali in na grafu ponazorili deleže interakcij vseh štirih izbranih antipsihotikov z antidepresivi, drugimi antipsihotiki in stabilizatorji razpoloženja, ki se najpogosteje sočasno predpisujejo z antipsihotiki. Prav tako smo za vse štiri izbrane antipsihotike grafično predstavili število interakcij z vsemi učinkovinami, ki smo jih izbrali za analizo po zgoraj navedenih kriterijih. Kombinacije posameznega antipsihotika z učinkovinami, pri katerih je bilo zaznano večje število interakcij, smo podrobneje analizirali, opisali mehanizme interakcij in predlagali možne ukrepe. Pri najpogosteje izdanih atipičnih in klasičnih antipsihotikih smo pripravili tudi preglednice s splošnim pregledom farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij in njihovih mehanizmov, navedli možne posledice in predlagali ustrezne rešitve.

4 REZULTATI

4.1 ANALIZA PREDPISOVANJA ANTIPSIHOTIKOV V SLOVENIJI V OBDOBJU 2006–2012

4.1.1 Analiza predpisovanja atipičnih in klasičnih antipsihotikov

Za analizo predpisovanja antipsihotikov v obdobju 2006–2012 smo uporabili podatke iz anonimizirane zbirke o izdaji ambulantno predpisanih zdravil za celotno območje Slovenije, ki smo jih pridobili z ZZZS. Med podatki, pridobljenimi za skupino zdravil z oznako ATC N05A (antipsihotiki), smo izključili podatke za litij z oznako ATC N05AN01. Slika 1 prikazuje število vseh izdanih receptov za antipsihotike v obdobju 2006–2012, ločeno po vrsti antipsihotika. Iz grafa lahko razberemo, da število izdanih receptov za antipsihotike iz leta v leto narašča. Leta 2012 je bilo izdanih 43.770 receptov več kot leta 2006, kar predstavlja 23,2 % rast v predpisovanju vseh antipsihotikov v Sloveniji. Če primerjamo podatke za obe skupini antipsihotikov, ugotovimo, da število vseh izdanih receptov narašča na račun pogostejšega predpisovanja atipičnih antipsihotikov.



Slika 1: Število vseh izdanih receptov za antipsihotike v obdobju 2006–2012, ločeno po vrsti antipsihotikov – klasični in atipični antipsihotiki.

Podatki kažejo, da se število izdanih receptov za atipične antipsihotike povečuje, medtem ko se število izdanih receptov za klasične antipsihotike zmanjšuje. Leta 2006 je bilo izdanih 143.932 receptov za atipične antipsihotike, leta 2012 pa je številka znašala 194.837. Razlika med letoma je za 50.905 receptov, kar pomeni 35,4 % več izdanih

receptov za atipične antipsihotike v letu 2012 v primerjavi z letom 2006. V primeru klasičnih antipsihotikov se je številka izdanih receptov zmanjšala iz 44.920 leta 2006 na 37.785 leta 2012. Padec v predpisovanju klasičnih antipsihotikov tako znaša 15,9 %. Trend izdaje za atipične antipsihotike je tako pozitiven, za klasične antipsihotike pa negativen. Letni delež izdanih atipičnih antipsihotikov se je povečal s 76,2 % leta 2006 na 83,8 % leta 2012. Pri klasičnih antipsihotikih zasledimo zmanjšanje letnega deleža izdanih receptov iz 23,8 % leta 2006 na 16,2 % leta 2012. V nadaljevanju sledi natančnejši pregled izdaje po posameznih predstavnikih klasičnih in atipičnih antipsihotikov.

4.1.2 Analiza predpisovanja najpogosteje izdanih antipsihotikov

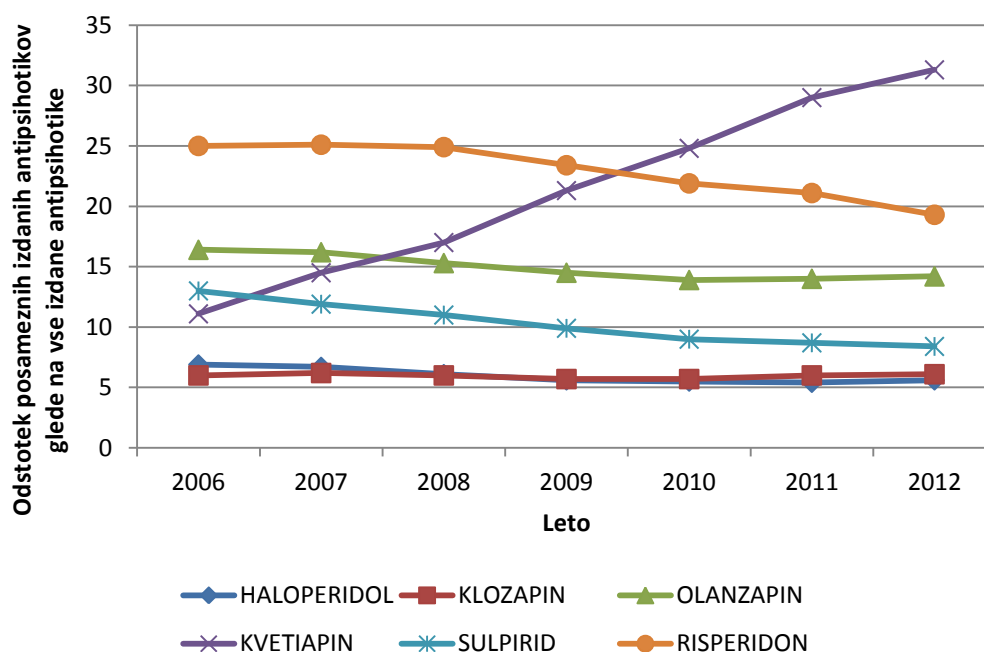
V Preglednici V so zbrani podatki o odstotkih izdanih receptov za posamezne učinkovine med vsemi antipsihotiki v obdobju 2006–2012. Obarvana območja predstavljajo največje odstotke izdanih učinkovin v posameznem letu.

Preglednica V: Odstotek v Sloveniji izdanih receptov za posamezne učinkovine glede na vse izdane antipsihotike v obdobju 2006–2012.

koda ATC	učinkovina	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
N05AA02	levomepromazin	2,7	2,7	2,3	2,1	1,8	1,6	1,5
N05AA03	promazin	8,3	5,1	5,8	5,8	5,6	5,3	5,1
N05AB02	flufenazin	4,9	4,7	4,3	4,0	3,7	3,6	3,4
N05AC02	tioridazin	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
N05AD01	haloperidol	6,9	6,7	6,1	5,6	5,5	5,4	5,6
N05AE04	ziprazidon	0,9	1,1	1,0	0,8	0,8	0,9	0,7
N05AF01	flupentiksol	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
N05AF05	zuklopentiksol	0,6	0,6	0,5	0,5	0,5	0,5	0,4
N05AH02	klozapin	6,0	6,2	6,0	5,7	5,7	6,0	6,1
N05AH03	olanzapin	16,4	16,2	15,3	14,5	13,9	14,0	14,2
N05AH04	kvetiapin	11,1	14,5	17,0	21,3	24,8	29,0	31,3
N05AH05	asenapin	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
N05AL01	sulpirid	13,0	11,9	11,0	9,9	9,0	8,7	8,4
N05AL05	amisulprid	2,0	2,5	2,3	2,1	1,9	1,8	1,8
N05AX08	risperidon	25,0	25,1	24,9	23,4	21,9	21,1	19,3
N05AX12	aripiprazol	1,8	2,4	3,1	3,5	3,8	0,8	0,0
N05AX13	paliperidon	0,0	0,0	0,1	0,5	0,8	1,0	1,8

Legenda: Obarvana so polja najpogosteje izdanih antipsihotikov v posameznem letu. Z najtemnejšo barvo je označen antipsihotik, ki je po deležu izdanih receptov (pogostosti predpisovanja) na prvem mestu.

V letih 2006–2009 se je med antipsihotiki najpogosteje izdal atipični antipsihotik risperidon. Njegov delež glede na skupno število izdanih receptov za antipsihotike je znašal od 23,4 % – 25,0 % in se je iz leta v leto zmanjševal. Druga dva najpogosteje izdana antipsihotika v tem obdobju sta bila atipična antipsihotika olanzapin in kvetiapin. Od leta 2010 naprej je mesto najpogosteje izdanega antipsihotika prevzel kvetiapin. Njegov delež v letu 2012 je znašal 31,3 %. Sledila sta mu risperidon z 19,3 % in olanzapin s 14,2 %. Izstopa tudi podatek za paliperidon, katerega delež se je leta 2012 skoraj podvojil v primerjavi z letom 2011. Slika 2 prikazuje trend izdajanja najpogosteje izdanih antipsihotikov v obdobju 2006–2012 glede na gibanje odstotka posameznih izdanih antipsihotikov med vsemi izdanimi antipsihotiki v posameznem letu.



Slika 2: Trend izdajanja najpogosteje izdanih antipsihotikov v obdobju 2006-2012 glede na gibanje odstotka posameznih izdanih antipsihotikov med vsemi izdanimi antipsihotiki v posameznem letu.

Izrazit trend naraščanja je viden pri kvetiapinu. Njegov delež izdanih receptov se je stopnjeval z 11,1 % (leta 2006) na 31,3 % (leta 2012). Večje zmanjšanje v izdajanju smo zasledili pri risperidonu, in sicer z začetnih 16,4 % na končnih 14,2 % v obdobju 2006–2012. Opazimo lahko zmanjšanje deleža izdanega sulpirida s 13,0 % na 8,4 %. Delež izdanih receptov se je zmanjšal tudi pri olanzapinu, predvsem v obdobju 2006–2009. Leta 2006 je njegov delež znašal 16,4 % in se do leta 2009 zmanjšal na 14,5 %. V naslednjih

treh letih se je gibal okrog 14,0 %. Pri haloperidolu in klozapinu je ostal trend izdajanja skozi celotno analizirano obdobje relativno nespremenjen.

4.2 POTENCIALNO KLINIČNO POMEMBNE FARMAKODINAMIČNE IN FARMAKOKINETIČNE INTERAKCIJE ANTIPSIHOTIKOV

4.2.1 Interakcije antipsihotikov z drugimi zdravili

Antipsihotike pogosto kombiniramo z drugimi zdravili z namenom izboljšanja učinka ali zmanjšanja neželenih učinkov. Največkrat zdravniki pri antipsihotični terapiji sočasno predpisujejo še antiparkinsonike, antidepresive, anksiolitike, litij in druge stabilizatorje razpoloženja ali pa kombinirajo terapijo s peroralno in depo obliko antipsihotika. (33) Več sočasno predpisanih zdravil posledično pomeni večje tveganje za pojav neželenih učinkov farmakoterapije. Antipsihotiki tako predstavljajo skupino zdravil, ki pogosto vstopajo v klinično pomembne interakcije z drugimi zdravili. Najpogosteje se interakcije pojavljajo pri kombiniranju z naslednjimi skupinami zdravil: stabilizatorji razpoloženja, antimuskariniki, antidepresivi, benzodiazepini, antihipertenzivi, antacidi, protivirusnimi zdravili, antimikotiki, protibakterijskimi zdravili, antiemetiki, antiaritmiki in drugimi zdravili, ki podaljšujejo dobo QT (Priloga 2).

4.2.2 Farmakodinamične interakcije antipsihotikov z drugimi zdravili

Nabor različnih farmakodinamičnih interakcij antipsihotikov je bistveno večji kot nabor farmakokinetičnih interakcijah. Če so slednje v velikem obsegu (z redkimi izjemami) povezane s spremembami v metabolizmu zaradi indukcije oz. inhibicije presnovnih encimov CYP, pa na farmakodinamičnem nivoju zasledimo interakcije, povezane zlasti s podaljšanjem dobe QT, z aditivnimi antidopaminergičnimi, antimuskarinskimi in serotoninergičnimi učinki, sinergističnimi in/ali aditivnimi zaviralnimi učinki na OŽS, aditivnimi hipotenzivnimi učinki, povečanim tveganjem za supresijo kostnega mozga, s hipokaliemijo in z znižanjem praga za epileptične napade. V praksi lahko zasledimo tudi številne interakcije, katerih mehanizmi zaenkrat še niso pojasnjeni. Tak primer je interakcija med antipsihotiki in benzodiazepini. (24) (30) (31) (32)

Skorajda pri vseh antipsihotikih se pojavljajo farmakodinamične interakcije v kombinaciji z drugimi zdravili, za katere je značilno od odmerka odvisno podaljšanje dobe QT (Priloga 2). Splošno velja, da se izogibamo sočasni uporabi zdravil, ki podaljšujejo dobo QT, saj se zaradi aditivnih učinkov poveča tveganje za razvoj ventrikularne tahikardije, ki se lahko

stopnjuje do ventrikularne fibrilacije TdP. Slednji lahko povzročita nenadno izgubo zavesti (sinkopo), v redkih primerih tudi srčni zastoj in nenadno smrt. Previdnost je potrebna zlasti pri bolnikih z drugimi dejavniki tveganja za podaljšanje dobe QT, kot so večja starost, ženski spol, prirojen sindrom dolge dobe QT, bolezni srca in ščitnice ter nekatere presnovne motnje (hipokalcemija, hipokaliemija, hipomagneziemija). Doba QT predstavlja obdobje krčenja prekatov (ventriklov), čas med začetkom depolarizacije in koncem repolarizacije ventriklov. Dolžina dobe QT torej odraža trajanje posameznih akcijskih potencialov v ventrikularnih miokardnih celicah. Normalne vrednosti dobe QT variirajo glede na spol in starost. Pri otrocih je normalna vrednost do 0,44 s, pri moških do 0,43 s in pri ženskah do 0,45 s. Z vidika povečanega tveganja pojava ventrikularnih tahikardij so problematična podaljšanja dobe QT nad 500 ms oz. povečanja za več kot 60 ms od izhodiščnega stanja, vendar pa se zapleti lahko pojavijo tudi pri manjših vrednostih oziroma manjših spremembah. Tveganje za ventrikularne aritmije se poveča ob nekaterih elektrolitskih neravnovesjih, zato je previdnost potrebna tudi pri sočasni uporabi zdravil, ki povzročajo hipokaliemijo (Priloga 2) Simptomi, ki kažejo na TdP, so vrtoglavica, palpitacije, nepravilen srčni utrip, zasoplost in sinkopa. (24) (31) (34) (35)

Do pogostih farmakodinamičnih interakcij prihaja tudi pri sočasnem predpisovanju antipsihotikov in zdravil z zaviralnim delovanjem na OŽS. Antidepresivi, benzodiazepini, opioidi in stabilizatorji razpoloženja lahko v kombinaciji z antipsihotiki povzročijo sinergistične in/ali aditivne zaviralne učinke na OŽS, zlasti pri starejših in oslabeledih bolnikih. Simptomi, ki se lahko pri tem pojavijo, so ataksija (motena usklajenost mišičnih gibov), hipotenzija, kolaps (hiter padec krvnega tlaka), izguba zavesti in depresija dihanja. Iz enakega razloga je pri antipsihotični terapiji kontraindicirano tudi uživanje alkohola, ki prav tako zaviralno deluje na OŽS. (31)

Metoklopramid in tetrabenazin pri aplikaciji z antipsihotiki povzročata aditivne antidopaminergične učinke. Metoklopramid je antagonist na dopaminskih receptorjih v kemoreceptorskem sprožilnem območju možganskega debla. Tetrabenazin z reverzibilno vezavo na vezikularni transporter za monoamine (VMAT) zavira presinaptično shranjevanje monoaminov (tudi dopamina) veziklih. Kot posledica pomanjkanja dopamina se lahko pojavijo nevroleptični maligni sindrom (NMS), hipertermija, parkinsonizem, težave pri požiranju (disfagija), nemir in drugi EPS. Antipsihotiki lahko kot centralno delujoči dopaminski antagonisti zmanjšajo učinek levodope, prekursorja dopamina, ki se uporablja za zdravljenje parkinsonove bolezni. (14) (31)

Antimuskariniki lahko v kombinaciji z antipsihotiki povzročajo aditivne antimuskarinske učinke, s čimer povečajo tveganje za pojav antimuskarinskih neželenih učinkov (suha usta, zamegljen vid, zaprtje, zadrževanje urina), ki se lahko stopnjujejo do adinamičnega (paralitičnega) ileusa ali vročinske kapi v vročih in vlažnih območjih. Antimuskariniki lahko tudi zmanjšajo plazemske koncentracije in terapevtske učinke antipsihotikov, o čemer so poročali v primeru sočasnega jemanja klorpromazina in triheksfenidila. Aditivno antimuskarinsko delovanje zasledimo tudi pri sočasnem jemanju nekaterih antipsihotikov, npr. klopazina z asenapinom, paliperidonom, iloperidonom, kvetiapiinom ali promazinom. (24) (31) (32)

Aditivni hipotenzivni učinki se lahko pojavijo pri kombinaciji antipsihotikov z antagonistami na adrenergičnih receptorjih β (propranolol) in z drugimi antihipertenzivi. Antipsihotiki lahko kot antagonisti na adrenergičnih receptorjih α_1 povzročajo ortostatsko hipotenzijo, katere simptomi se ojačajo, če ima bolnik sočasno predpisano tudi antihipertenzivna zdravila. Simptomi, ki kažejo na znižanje krvnega tlaka, so omotica, omedlevica, utrujenost, slabost in prekomerno potenje. (11) (31)

Risperidon lahko ima skupaj s SSRI aditivne serotoninergične učinke. V posameznih primerih so poročali o pojavu serotoninskega sindroma pri sočasni aplikaciji obeh navedenih zdravil. Serotoninski sindrom se pojavi zaradi prekomerne stimulacije serotoninskih 5-HT receptorjev in se kaže z značilnimi simptomi, ki jih lahko razdelimo v tri glavne kategorije: spremenjeno duševno stanje (agitacija, zmedenost, manija), avtonomno disfunkcijo (znojenje, diareja, povišana telesna temperatura, drgetanje) in živčnomišične motnje (hiperrefleksija, motnje koordinacije, tremor). (24)

Pri zdravljenju s klopazinom se kot neželen učinek pogosteje pojavlja agranulocitoza. Uporaba klopazina je zato kontraindicirana ob sočasni uporabi drugih potencialno mielotoksičnih snovi, saj se poveča tveganje za hematološko toksičnost. Med zdravila, ki zavirajo delovanje kostnega mozga, uvrščamo karbamazepin (antiepileptik in stabilizator razpoloženja), zidovudin (protivirusna učinkovina), kloramfenikol in linezolid (antibiotika), imunomodulatorje ter citostatike. (31)

Promazin lahko zniža prag vzdražnosti za epileptične napade in povzroči aditivne epileptogene učinke, če ga kombiniramo skupaj z drugimi epileptogenimi zdravili, kot so atomoksetin, bupropion in tramadol. (31)

4.2.3 Farmakokinetične interakcije antipsihotikov z drugimi zdravili

Farmakokinetične interakcije antipsihotikov z drugimi zdravili, rastlinskimi pripravki ali s hrano so povezane zlasti s spremembami v metabolizmu antipsihotikov. Številni atipični in klasični antipsihotiki se v veliki meri presnavljajo z izoencimi CYP, zato sočasna uporaba zdravil, ki so zaviralci ali induktorji teh izoencimov, povzroči velike spremembe plazemskih koncentracij in posledično učinkovitosti teh zdravil. Tudi kajenje tobaka, uživanje alkohola in kofeina lahko vplivajo na farmakokinetiko nekaterih zdravil, povzročijo neželene učinke ali zmanjšajo terapevtski učinek zdravil. Izoencima, ki imata pomembno vlogo pri metabolizmu antipsihotikov in se posledično najpogosteje pojavljajta pri interakcijah na nivoju metabolizma, sta CYP 2D6 in CYP 3A4. Poleg njiju zasledimo še farmakokinetične interakcije, povezane s CYP 1A2, CYP 2C19 in nespecifičnimi induktorji oz. inhibitorji CYP. Induktorji določenega izoencima pospešijo metabolizem zdravil, ki se z le-tem presnavljajo, s čimer povzročijo zmanjšanje plazemske koncentracije in terapevtske učinkovitosti zdravila. Pri inhibitorjih je ravno obratno, saj zavirajo metabolizem in tako povečajo plazemske koncentracije zdravila, kar lahko pomeni povečan terapevtski učinek ali celo pojav neželenih (tudi toksičnih) učinkov. V preglednici (Priloga 3) smo pripravili seznam induktorjev in inhibitorjev posameznih izoencimov ter njihovih substratov med predstavniki antipsihotikov. Uporabili smo podatke iz preglednice interakcij antipsihotikov, ki smo jo oblikovali na podlagi najdenih interakcij v vseh štirih virih (Priloga 8). Olanzapin vstopa v interakcije z induktorji glukuroniltransferaze (karbamazepin, ritonavir), encima, ki je odgovoren za reakcijo konjugacije v 2. fazi metabolizma. (24) (31)

Na metabolizem antipsihotikov lahko vplivajo tudi določena hrana, rastlinski pripravki in življenjske navade. Kajenje je zelo pogosto med psihiatričnimi bolniki. Policiklični aromatski ogljikovidi (PAHs), prisotni v cigaretnem dimu ter nekatere snovi v brokoliju, brstičnem ohrovtu in zelju, inducirajo izoencim CYP 1A2, ki sodeluje pri metabolizmu olanzapina in klopazina. Kofein lahko povzroči inhibicijo izoencima CYP 1A2. Grenivkin sok je znan inhibitor izoencima CYP 3A4, medtem ko šentjanževka ta izoencim inducira. Pomembna substrata izoencima CYP 3A4 sta kvetiapin in aripiprazol. Kronično uživanje alkohola inhibira delovanje encima UDP – glukuronozil transferazo (UGT), s katerim se primarno metabolizira olanzapin. (16) (24) (36) (37)

Na nivoju absorpcije se pojavljajo interakcije antipsihotikov z antacidi. Slednji zaradi adsorpcije na svojo površino zmanjšajo absorpcijo fenotiazinov in sulpirida, kar posledično

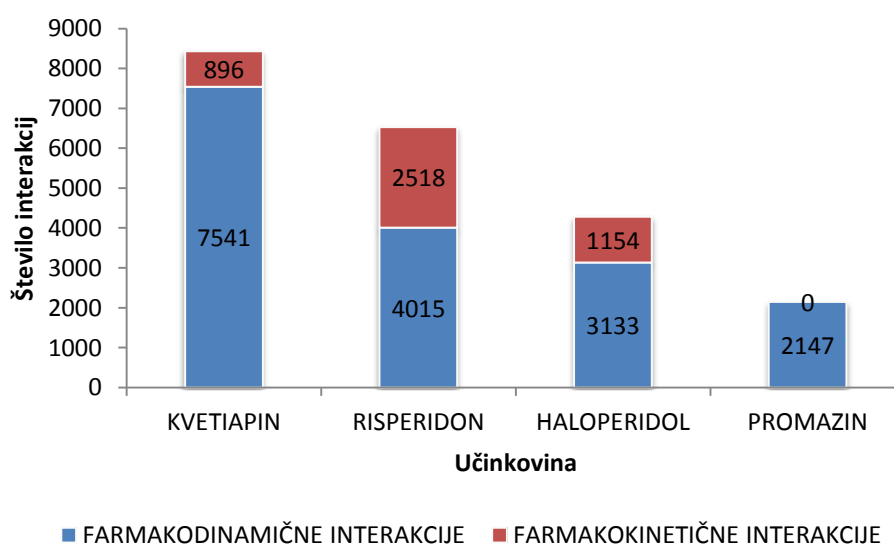
pomeni manjšo biološko uporabnost, zmanjšanje plazemske koncentracije in učinkovitosti navedenih zdravil. (24)

Pri paliperidonu, ki se izloča predvsem v nespremenjeni obliki, zasledimo farmakokinetične interakcije na nivoju izločanja učinkovine. Induktorji prenašalca P-gp v ledvicah (karbamazepin, rifampicin, šentjanževka) lahko povečajo ledvični očistek paliperidona in tako zmanjšajo njegovo plazemsko koncentracijo in posledično terapevtski učinek. (18) (31)

Interakcij na nivoju distribucije pri antipsihotikih nismo zasledili.

4.3 ANALIZA POGOSTOSTI INTERAKCIJ NAJPOGOSTEJE IZDANIH ATIPIČNIH IN KLASIČNIH ANTIPSIHOTIKOV

Slika 3 prikazuje celotno število interakcij za dva najpogosteje predpisana atipična (kvetiapin in riseridon) in dva klasična (haloperidol in promazin) antipsihotika v letu 2012, ločeno po vrsti interakcij – farmakodinamične in farmakokinetične interakcije. Število interakcij se nanaša na število receptov sočasno izdanih zdravil, ki lahko vstopajo v potencialno klinično pomembne interakcije.

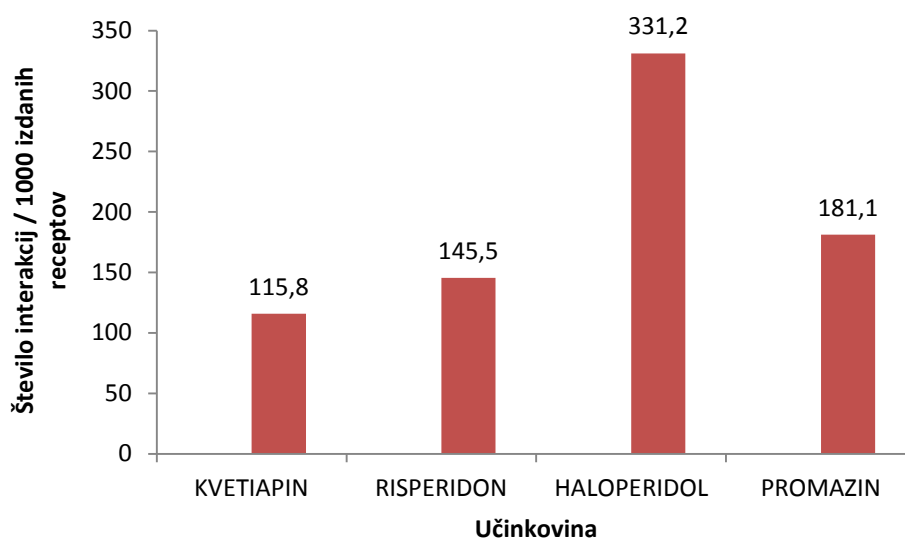


Slika 3: Celotno število interakcij štirih najpogosteje izdanih antipsihotikov v letu 2012 v Sloveniji, ločeno po vrsti interakcij – farmakodinamične in farmakokinetične interakcije.

Največje število potencialno klinično pomembnih interakcij smo zasledili pri kvetiapinu (8437 interakcij). Sledijo mu riseridon (6533 interakcij), haloperidol (4733 interakcij) in promazin (2147 interakcij). Pri vseh štirih antipsihotikih je število farmakodinamičnih interakcij bistveno večje od števila farmakokinetičnih interakcij. Razmerje v prid

farmakodinamičnih interakcij je nekoliko bolj izrazito pri klasičnih predstavnikih haloperidolu in promazinu. V enakem zaporedju kot pri celotnem številu interakcij si navedeni antipsihotiki sledijo tudi po številu izdanih receptov. Za primerjavo pogostosti interakcij je morda primernejši podatek o številu interakcij na 1000 izdanih receptov.

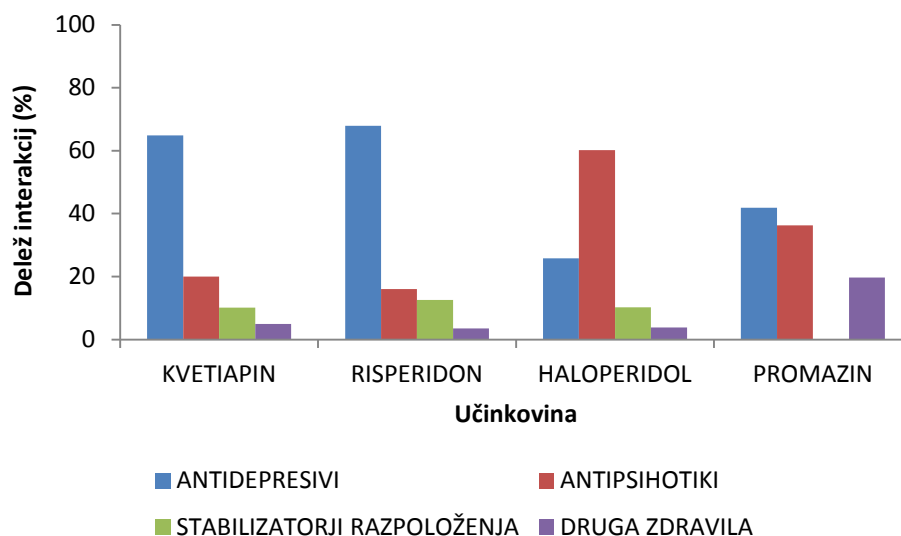
Slika 4 prikazuje število potencialno klinično pomembnih interakcij na 1000 izdanih receptov za vse štiri obravnavane antipsihotike – kvetiapin, risperidon, haloperidol in promazin.



Slika 4: Število interakcij na 1000 receptov štirih najpogosteje izdanih antipsihotikov.

Največ primerov interakcij na 1000 izdanih receptov smo zasledili pri najpogosteje predpisanem klasičnem antipsihotiku haloperidolu (365,7 interakcij/1000 receptov). Sledi mu promazin (181,1 interakcij/1000 receptov), predstavnik iste skupine antipsihotikov. Na tretjem mestu je atipični antipsihotik risperidon (145,5 interakcij/1000 receptov). Najmanj primerov interakcij glede na število izdanih receptov smo opazili pri kvetiapinu (115,8 interakcij/1000 receptov). Ti rezultati kažejo, da je število interakcij (ob upoštevanju števila vseh izdanih receptov) večje pri klasičnih antipsihotikih.

Podatki analize interakcij kažejo, da vsi štirje antipsihotiki najpogosteje součinkujejo z antidepresivi, drugimi antipsihotiki in stabilizatorji razpoloženja. Slika 5 prikazuje deleže interakcij vseh štirih analiziranih antipsihotikov z antidepresivi, antipsihotiki, stabilizatorji razpoloženja in drugimi sočasno izdanimi zdravili.



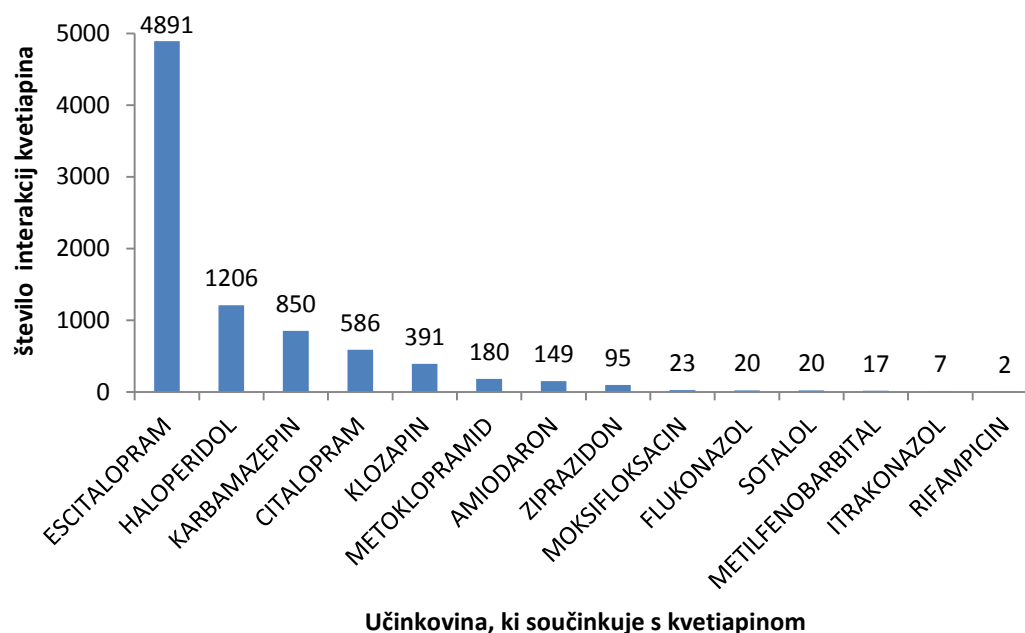
Slika 5: Delež interakcij (%) najpogosteje izdanih antipsihotikov z antidepresivi, drugimi antipsihotiki, stabilizatorji razpoloženja in drugimi sočasno predpisanimi zdravili.

Pri atipičnih predstavnikih kvetiapinu in risperidonu lahko opazimo z naskokom največji delež interakcij z antidepresivi. Pri kvetiapinu je ta delež 64,9 % in pri risperidonu 67,9 %. Največ interakcij z antidepresivi smo zasledili tudi pri promazinu (41,9 %). Pri haloperidolu največji delež interakcij (62,8 %) predstavlja součinkovanje z drugimi antipsihotiki. Primeri interakcij kot posledica antipsihotične polifarmakoterapije so pogosti tudi pri promazinu (36,3 %). Največji delež interakcij s stabilizatorji razpoloženja smo opazili pri risperidonu (12,6 %). Če primerjamo interakcije atipičnih in klasičnih antipsihotikov s temi skupinami zdravil, ugotovimo, da je delež interakcij z antidepresivi večji pri atipičnih antipsihotikih, medtem ko je delež interakcij z drugimi antipsihotiki večji pri klasičnih antipsihotikih.

4.3.1 Potencialno klinično pomembne interakcije kvetiapina z drugimi zdravili

Po pregledu interakcij kvetiapina z zdravili, ki so prisotna na slovenskem tržišču, smo ugotovili z naskokom največje število primerov možnih potencialno klinično pomembnih interakcij z antidepresivom escitalopramom (4891 primerov). Sledijo mu interakcije s haloperidolom (1206 primerov), karbamazepinom (850 primerov), citalopramom (391 primerov), klopazinom (391 primerov), metoklopramidom (180 primerov), amiodaronom (149 primerov) in ziprazidonom (95 primerov). Kot pri večini predstavnikov antipsihotikov tudi tukaj zasledimo največ interakcij z antidepresivi (escitalopram, citalopram), drugimi antipsihotiki (haloperidol, klopazin, ziprazidon) in karbamazepinom.

Slika 6 prikazuje število primerov možnih potencialno klinično pomembnih interakcij kvetiapina z drugimi zdravili, ki so bila v letu 2012 (in so tudi danes) prisotna na slovenskem trgu.



Slika 6: Število potencialno klinično pomembnih interakcij kvetiapina z drugimi zdravili glede na število sočasno izdanih receptov v letu 2012 v Sloveniji.

Interakcija kvetiapina z escitalopramom, citalopramom in haloperidolom

Kvetiapin, escitalopram in citalopram v bazi *Lexicomp* uvrščajo v skupino učinkovin z velikim tveganjem za podaljšanje dobe QT, medtem ko je haloperidol razvrščen v skupino učinkovin z zmernim tveganjem za podaljšanje dobe QT. Sočasna uporaba navedenih zdravil lahko povzroči aditivne učinke na podaljšanje dobe QT in s tem poveča tveganje za pojav ventrikularnih tahikardij (vključno s TdP), zato se ji poskušamo izogibati. Če to ni možno, bolnika seznanimo z možnimi zapleti in mu svetujemo, naj poišče zdravniško pomoč, če opazi simptome, značilne za TdP (omotičnost, vrtoglavica, motnje srčnega ritma, sinkopa). (24) (31) (32)

Interakcija kvetiapina s karbamazepinom

Karbamazepin je močan induktor izoencima CYP 3A4, s katerim se presnavlja kvetiapin. Zaradi povečanega metabolizma kvetiapina ob sočasni uporabi karbamazepina se znatno zmanjšajo plazemske koncentracije kvetiapina, o čemer pričajo tudi podatki kliničnih študij. Proizvajalci zdravila priporočajo do petkratno povečanje odmerka kvetiapina pri sočasni uporabi močnih induktorjev CYP 3A4, kot je karbamazepin, vendar varnost

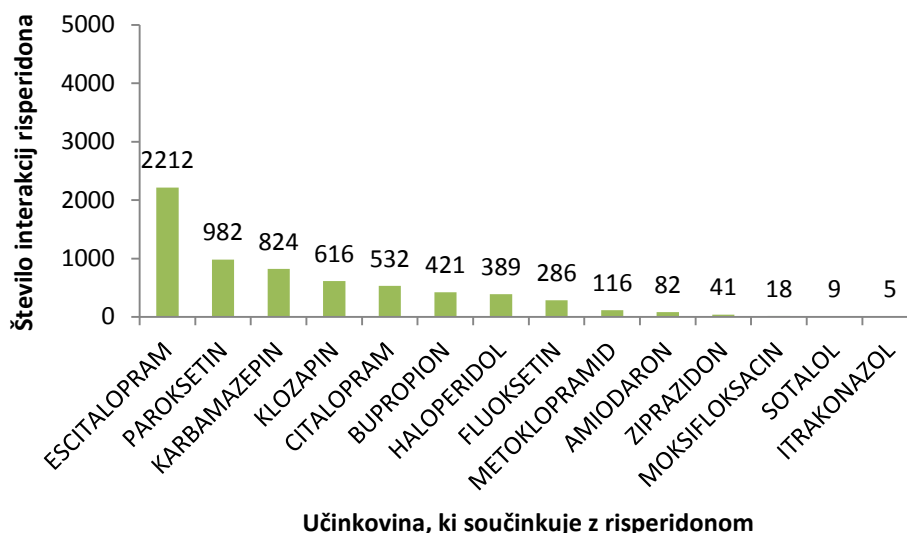
dnevni odmerki kvetiapina nad 800 mg ni bila dokazana v kliničnih študijah, zato je potrebno pred nadaljevanjem zdravljenja z večjimi odmerki pretehtati koristi in tveganja tovrstnega zdravljenja. Morda je primernejša rešitev menjava karbamazepina z alternativnim lamotriginom ali okskarbamazepinom. (24) (31) (32)

Interakcija kvetiapina s klozapinom

Sočasna uporaba klozapina z drugimi psihotropnimi zdravili lahko potencira neželene učinke klozapina na srčno-žilni sistem in tako poveča tveganje za pojav srčnih bolezni. Pri bolnikih, zdravljenih s klozapinom, se zlasti na začetku zdravljenja najpogosteje pojavljajo tahikardija, ortostatska hipotenzija in spremembe v EKG (podaljšanje dobe QT). V redkih primerih lahko pride tudi do cirkulacijskega kolapsa, hitrega padca krvnega tlaka, ki lahko vodi do zastoja srca in/ali dihanja. Zaradi navedenih možnih zapletov je potrebna posebna previdnost, kadar začnemo zdravljenje s klozapinom pri bolnikih, ki jemljejo druga psihotropna zdravila. Pomembno je, da redno spremljamo vitalne znake pri bolniku, merimo EKG in vrednosti elektrolitov v krvi. Če opazimo pojav prekomernih neželenih učinkov, zmanjšamo odmerke enega ali obeh zdravil. Če izmerimo dolžino dobe QT nad 500 ms, prekinemo terapijo s klozapinom. (24) (31) (32)

4.3.2 Potencialno klinično pomembne interakcije risperidona z drugimi zdravili

Podobno kot pri kvetiapinu smo tudi pri risperidonu zasledili največ primerov interakcij pri sočasnem zdravljenju z escitalopramom (2212 primerov), antidepresivom iz skupine SSRI. Z več kot polovico manj primerov mu sledijo paroksetin (982 primerov), karbamazepin (824 primerov) in klozapin (616 primerov). Manj, a še zmeraj veliko število primerov potencialnih interakcij, smo zasledili pri citalopramu (532 primerov), bupropionu (421 primerov), haloperidolu (389 primerov) in fluoksetinu (286 primerov). Število teh in drugih primerov potencialnih interakcij risperidona z zdravili, ki so bila na tržišču v Sloveniji leta 2012 (in so tudi danes), prikazuje Slika 7.



Slika 7: Število potencialno klinično pomembnih interakcij risperidona z drugimi zdravili glede na število sočasno izdanih receptov v letu 2012 v Sloveniji.

Interakcija risperidona z escitalopramom, citalopramom in haloperidolom

Escitalopram, citalopram in haloperidol so učinkovine, ki z velikim oz. zmernim tveganjem vplivajo na podaljšanje dobe QT, zato vstopajo v interakcije z antipsihotiki, za katere je znano, da lahko podaljšujejo dobo QT. Aditivni učinki navedenih zdravil na podaljšanje dobe QT lahko povečajo tveganje za resne toksične učinke, vključno z razvojem TdP. Pri sočasnem jemanju je zato potrebna previdnost. Pozorni moramo biti na morebitno podaljšanje dobe QT ali druge spremembe srčnega ritma. (24) (31) (32)

Interakcija risperidona s paroksetinom in bupropionom

Paroksetin in bupropion sta močna inhibitorja izoencima CYP 2D6, s katerim se presnavlja risperidon. Ob sočasnem jemanju risperidona s paroksetinom oz. bupropionom se tako posledično povečajo plazemske koncentracije risperidona in zmanjša njegov očistek, kar lahko povzroči EPS, zvečane vrednosti prolaktina in ginekomastijo. Kadar se bolnikom na terapiji z risperidonom doda ali ukine terapija s paroksetinom oz. bupropionom, je potrebno natančno spremljati plazemske vrednosti risperidona in farmakološki odziv bolnika na zdravljenje ter po potrebi prilagoditi (zmanjšati) odmerek risperidona. Velik vpliv na farmakokinetiko risperidona ima genotip CYP 2D6. Pri bolnikih, ki so slabi oz. zmerno hitri presnavljalci, so izmerili večje plazemske koncentracije in manjši očistek risperidona kot pri hitrih presnavljalcih. (24) (31) (32)

Interakcija risperidona s karbamazepinom

Sočasna uporaba risperidona s karbamazepinom lahko zniža plazemske koncentracije risperidona in njegovega aktivnega metabolita 9-hidroksirisperidona. Predlagani mehanizmi interakcije se med viri razlikujejo. V knjigi *Stockley's Drug Interactions* navajajo kot možen mehanizem povečanje presnove preko encima CYP 2D6, saj je karbamazepin močan induktor encimov. Nasprotno v bazi *Lexicomp* navajajo, da mehanizem te interakcije ni znan in da karbamazepin verjetno ne vpliva na indukcijo izooblike CYP 2D6. V podatkovni zbirki DIC je predlagani mehanizem interakcije indukcija encima CYP 3A4. V vsakem primeru moramo biti po dodatku karbamazepina k terapiji z risperidonom pozorni na morebitno zmanjšanje terapevtskega učinka risperidona in po potrebi povečati odmerek risperidona. V izogib morebitni interakciji in neželenim učinkom lahko terapijo s karbamazepinom zamenjamo z okskarbazepinom ali lamotriginom, ki ne vplivata bistveno na farmakokinetiko risperidona. (24) (31) (32)

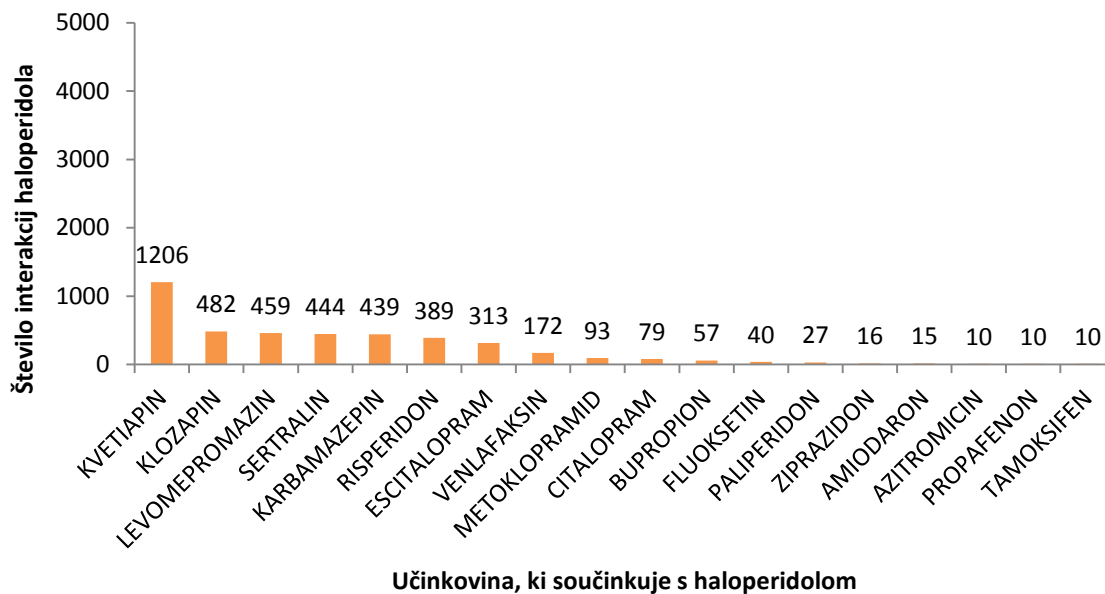
Interakcija risperidona s klozapinom

Kot smo že omenili pri kvetiapinu, lahko kombinacija klozapina z drugimi psihotropnimi učinkovinami poveča tveganje za neželene učinke v srčno-žilnem sistemu in za depresijo OŽS. Pri sočasnem jemanju teh zdravil je potrebna previdnost in redno spremljanje osnovnih življenjskih znakov. Če opazimo pojav prekomernih neželenih učinkov, zmanjšamo odmerek enega ali obeh zdravil. Predlagani mehanizem součinkovanja je kompetitivna inhibicija metabolizma preko encima CYP 2D6, s katerim se presnavljata obe zdravili. O povečanih plazemskih koncentracijah klozapina ob sočasnem jemanju risperidona poročajo v redkih primerih, zato je splošen pomen tovrstne interakcije vprašljiv. (24) (31) (32)

4.3.3 Potencialno klinično pomembne interakcije haloperidola z drugimi zdravili

Iz grafičnega prikaza števila ugotovljenih možnih potencialno klinično pomembnih interakcij med haloperidolom in drugimi zdravili, ki so se leta 2012 in se še vedno predpisujejo v Sloveniji (Slika 8), lahko razberemo, da je največ zaznanih interakcij pri kombinirani antipsihotični terapiji haloperidola z drugimi antipsihotiki. Na prvem mestu je sočasno predpisovanje s kvetiapinom (1206 primerov glede na število sočasno predpisanih receptov v letu 2012), sledi sočasno predpisovanje s klozapinom (482 primerov), levomepromazinom (459 primerov) in risperidonom (389 primerov). Podobno število

primerov interakcij s haloperidolom smo zasledili pri hkratnem predpisovanju dveh predstavnikov SSRI, in sicer pri sertralinu (444 primerov) in escitalopramu (313 primerov). Med učinkovine z večji številom zaznanih interakcij ob sočasnem predpisovanju se je uvrstil tudi karbamazepin (439 primerov).



Slika 8: Število potencialno klinično pomembnih interakcij haloperidola z drugimi zdravili glede na število sočasno izdanih receptov v letu 2012 v Sloveniji.

Interakcija haloperidola s kvetiapiinom, risperidonom in escitalopramom

Escitalopram in antipsihotiki lahko podaljšujejo dobo QT, zato njihova sočasna uporaba zaradi aditivnih učinkov na podaljšanje dobe QT poveča tveganje za razvoj nevarnih ventrikularnih tahikardij. Potrebno je skrbno spremljanje bolnika in redno določanje EKG-ja, s katerim ugotovimo morebitno podaljšanje dobe QT in razvoj navedenih zapletov. (24) (31) (32)

Interakcija haloperidola s klozapinom

Mehanizem interakcije med haloperidolom in klozapinom je enak kot v primeru interakcije haloperidola s kvetiapiinom in risperidonom, saj velja, da lahko vse kombinacije klozapina z drugimi psihotropnimi snovmi povečajo neželene učinke klozapina, povezane s srčno-žilnim sistemom. Prav tako lahko imajo te učinkovine pri sočasnem jemanju aditivne učinke na podaljšanje dobe QT in/ali depresijo OŽS. (24) (31) (32)

Interkcija haloperidola z levomepromazinom

Zaviralci OŽS, med katere spadajo antipsihotiki (vključno s haloperidolom in levomepromazinom), lahko pri sočasnem jemanju povečajo zaviralni učinek na OŽS. Zaradi aditivnih učinkov je priporočljivo zmanjšanje odmerka zaviralca OŽS (v tem primeru haloperidola) za 50 % po uvedbi levomepromazina v terapijo bolnika. Nadaljnje prilagajanje odmerka uporabimo šele takrat, ko dokažemo klinično učinkovitost odmerka levomepromazina. Pozorni moramo biti tudi na morebitno aditivno delovanje obeh učinkovin na podaljšanje dobe QT. (24) (31) (32)

Interakcija haloperidola s sertralinom

Sertralin uvrščamo v skupino zmernih inhibitorjev izoencima CYP 2D6, ki sodeluje pri metabolizmu haloperidola. Sočasna uporaba haloperidola in sertralina lahko ima za posledico zvečane plazemske koncentracije haloperidola, čemur sledita povečan terapevtski učinek haloperidola in povečano tveganje za njegove neželene učinke. Poleg tega lahko antidepresivi, ki zvečajo učinke serotonina v OŽS, med katere sodi sertralin, povečajo toksične učinke antipsihotikov in v redkih primerih povzročijo NMS, ki je posledica zmanjšane dopaminske aktivnosti. Mehanizem interakcije ni znan, lahko pa si ga razlagamo z dejstvom, da serotonin preko serotoninskih receptorjev 5-HT_{2A} zavira sproščanje dopamina v nigrostriatni poti, kar bi poleg antidopaminergičnega delovanja antipsihotikov lahko privedlo do pomanjkanja dopamina. Za SSRI velja, da lahko prizadenejo kognitivne in motorične sposobnosti bolnika. Pri sočasni aplikaciji antipsihotikov ali drugih zaviralcev OŽS se tveganje za morebitno poslabšanje psihomotoričnih sposobnosti poveča. Bolnikom je potrebno svetovati, naj ne vozijo avtomobila in ne upravljajo nevarnih delovnih strojev, dokler se ne prepričajo, da predpisana terapija ne vpliva na njihove sposobnosti upravljanja teh aktivnosti. (14) (31) (32)

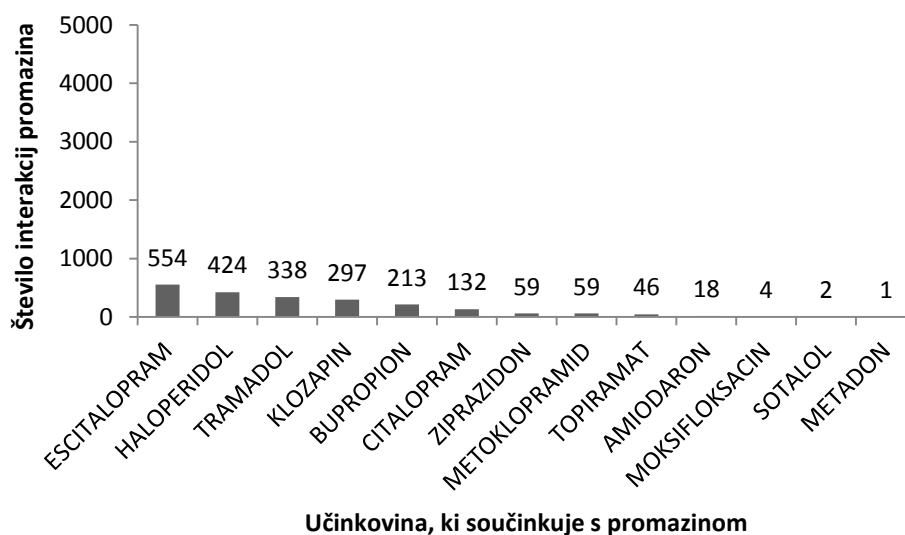
Interakcija haloperidola s karbamazepinom

Karbamazepin je močan induktor encimov CYP, tudi CYP 3A4, ki je v največji meri odgovoren za metabolizem haloperidola. Povečana aktivnost CYP 3A4 povzroči zmanjšanje plazemskih koncentracij haloperidola in s tem zmanjšanje njegovega terapevtskega učinka. Podatki kažejo, da so se po dodatku karbamazepina plazemske koncentracije haloperidola zmanjšale za 50–60 %. Zato obstaja velika verjetnost, da bo po

uvedbi karbamazepina potrebno povečati odmerek haloperidola ali pa ga zamenjati z alternativnim antipsihotikom (npr. promazinom) oz. zamenjati karbamazepin (npr. z okskarbazepinom). (24) (31) (32)

4.3.4 Potencialno klinično pomembne interakcije promazina z drugimi zdravili

Promazin v Ameriki ni odobren za uporabo v humani medicini, zato pregled njegovih interakcij v podatkovni zbirki *Lexicomp* ni na voljo. Za pregled potencialnih interakcij smo tako uporabili druge literaturne vire in DIC. Pri iskanju možnih interakcij promazina z drugimi zdravili, ki so bila v letu 2012 in so še na voljo v Sloveniji, smo uporabili enako metodologijo kot pri drugih treh najpogostejših antipsihotikih, in sicer smo upoštevali samo interakcije, ki so v podatkovni zbirki DIC označene z "major". Največ interakcij smo zaznali pri sočasnem predpisovanju promazina z escitalopramom (554 primerov) in haloperidolom (424 primerov). Sledijo jima interakcije promazina z opioidnim analgetikom tramadolom (338 primerov), s klozapinom (297 primerov), z antidepresivom bupropionom (213 primerov) in s citalopramom (132 primerov) (Slika 9). Na prvi pogled manjše število najdenih interakcij v primerjavi z drugimi tremi analiziranimi antipsihotiki nas ne sme zavesti, saj je sorazmerno manjše tudi število vseh izdanih receptov. Po številu vseh interakcij glede na število izdanih receptov v letu 2012 uvrščamo promazin na drugo mesto (za haloperidolom).



Slika 9: Število potencialno klinično pomembnih interakcij promazina z drugimi zdravili glede na število sočasno izdanih receptov v letu 2012 v Sloveniji.

Interakcija promazina z escitalopramom, citalopramom in haloperidolom

Enako kot pri drugih antipsihotikih so tudi interakcije promazina z escitalopramom, citalopramom in haloperidolom povezane z aditivnimi učinki na podaljšanje dobe QT, čemur sledi povečano tveganje za razvoj aritmij, vključno z življenjsko nevarnim TdP. Posebna previdnost je potrebna zlasti pri jemanju večjih odmerkov in bolnikov z drugimi dejavniki tveganja. (31)

Interakcija promazina s tramadolom in bupropionom

Zdravljenje z bupropionom in tramadolom je povezano z odmerkom odvisnim tveganjem za pojav epileptičnih napadov, ki se lahko še poveča, če ju uporabljamo sočasno z drugimi zdravili, ki lahko zmanjšajo prag za epileptične napade, npr. antidepresivi, spodbujevalci OŽS in antipsihotiki. Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z epilepsijo, starejših bolnikih in bolnikih z anamnezo epileptičnih napadov v preteklosti. Če je le možno, se v teh primerih izognemo kombinaciji navedenih zdravil, ki imajo poleg epileptogenega delovanja tudi zaviralne učinke na OŽS in dihalni center, ki se lahko pri sočasnem jemanju še povečajo. (14) (31)

Interakcija promazina s klozapinom

Tako za promazin kot za klozapin je značilno antimuskarinsko delovanje, kar lahko pri hkratnem jemanju privede do aditivnih učinkov in povečanega tveganja za pojav neželenih antimuskarinskih učinkov, kot so zaprtje, suha usta, zamegljen vid, zastoj urina, tahikardija, rdečica in vročina. Pojavijo se lahko tudi drugi neželeni učinki: ortostatska hipotenzija, depresija OŽS, tahikardija in spremembe EKG-ja (podaljšanje dobe QT). Če zdravili uporabljamo sočasno, moramo bolnika seznaniti z možnimi zapleti in mu svetovati, naj poišče zdravniško pomoč, če opazi kakršnekoli spremembe in simptome, ki bi lahko bili povezani z medsebojnim delovanjem predpisanih zdravil. (31)

5 RAZPRAVA

5.1 ANALIZA PREDPISOVANJA ANTIPSIHOTIKOV V SLOVENIJI V OBDOBJU 2006–2012

5.1.1 Analiza predpisovanja klasičnih in atipičnih antipsihotikov

Naraščanje celotnega števila izdanih receptov za antipsihotike je posledica povečanega predpisovanja atipičnih antipsihotikov, o čemer poročajo tudi skoraj vse študije, ki so v zadnjem času raziskovale trend predpisovanja antipsihotikov v najrazličnejših državah. (38) Podatkov, ki bi pričali o povečani incidenci shizofrenije in drugih psihoz, nismo zasledili, zato gre razloge za naraščanje števila izdanih receptov iskati drugje. Enega izmed razlogov bi lahko predstavljala širša uporaba atipičnih antipsihotikov. Nekateri atipični antipsihotiki (kvetiapin, risperidon, olanzapin, aripiprazol), ki so sodeč po naših podatkih tudi najpogosteje predpisani, niso registrirani samo za zdravljenje shizofrenije, temveč tudi za zdravljenje bipolarnе motnje. Zelo pogosto se predpisujejo tudi izven indikacij (ang. *off label use*), številke naj bi se gibale kar do 65 %. Tako velik delež uporabe antipsihotikov izven indikacij je delno posledica dejstva, da zaradi neopravljenih kliničnih študij mednje štejemo zdravljenje z antipsihotiki pri otrocih, mladostnikih in starejših bolnikih (nad 65 let). Poleg tega se atipični antipsihotiki uporabljajo za številne druge indikacije, kot so razpoloženske motnje in demenca pri odraslih/starostnikih in vedenjske motnje, motnje razpoloženja ter motnje pozornosti s hiperaktivnostjo pri otrocih. (38) (39)

Naraščanje števila izdanih receptov lahko povežemo tudi s povečanjem skrbi za duševno zdravje. Leta 2008 je Državni zbor Republike Slovenije sprejel Zakon o duševnem zdravju, ki med drugim narekuje oblikovanje Nacionalnega programa duševnega zdravja za najmanj 5 let. V njem so opredeljeni razvojni cilji in potrebe na področju promocije in varovanja duševnega zdravja, psihiatričnega zdravljenja in celovite socialno varstvene obravnave bolnika. Velik prispevek k povečanju skrbi za duševno zdravje in pozitivnim premikom v smeri zdravljenja, pomoči psihiatričnim bolnikom, je potrebno pripisati tudi nevladnim organizacijam, kot so ŠENT (Slovensko združenje za duševno zdravje), Društvo Altra (odbor za novosti v duševnem zdravju), Društvo Mostovi (za zdravje v duševnem zdravju) in Novi paradoks (Slovensko društvo za kakovost življenja). (40)

Kot že omenjeno, se celotno število izdanih receptov povečuje na račun pogostejšega izdajanja atipičnih antipsihotikov. Z navedenimi razlogi lahko tako razlagamo tudi pozitiven trend izdajanja atipičnih antipsihotikov, izražen kot gibanje letnega deleža

izdanih receptov. Delež vseh izdanih receptov za atipične antipsihotike se je povečal s 76,2 % leta 2006 na 83,8 % leta 2012. Ker se je delež izdanih receptov za klasične antipsihotike zmanjšal s 23,8 % leta 2006 na 16,2 % leta 2012, lahko sklepamo, da so atipični antipsihotiki delno nadomestili uporabo klasičnih antipsihotikov. Razloge za razširjeno uporabo atipičnih antipsihotikov je možno iskati v njihovih prednostih pred klasičnimi antipsihotiki, zlasti v tem, da je pojavnost EPS pri atipičnih antipsihotikih manjša. Smernice predpisovanja antipsihotikov za zdravljenje shizofrenije pri akutnem in dolgotrajnem zdravljenju navajajo možnost uporabe klasičnih ali atipičnih antipsihotikov, vendar obstajajo določeni dokazi v prid uporabe atipičnih antipsihotikov. (13) (41) Predvsem v zgodnjih fazah zdravljenja so lahko bolniki bolj odzivni na zdravljenje in bolj občutljivi na neželene učinke kot kronični bolniki. V teh primerih je zaradi manjšega tveganja za pojav akutnih nevroloških neželenih učinkov (EPS) bolj primerna uporaba atipičnih antipsihotikov. Smernice za zdravljenje prve epizode shizofrenije priporočajo uporabo risperidona, olanzapina in kvetiapina. Ravno te tri učinkovine so tudi po naših podatkih najpogosteje predpisane v celotnem obravnavanem obdobju (2006–2012). Obstaja tudi nekaj dokazov v podporo atipičnim antipsihotikom pri preprečevanju relapsa (ponovitve bolezni). Poleg tega naj bi dodatno prednost pri zdravljenju z atipičnimi antipsihotiki predstavljalo boljše sodelovanje bolnikov pri zdravljenju (komplianca). Slabo sodelovanje bolnika je sicer glavni razlog ponovitve bolezni pri številnih bolnikih, zato se tudi s tega vidika spodbuja uporaba atipičnih antipsihotikov. Pri dolgotrajnem zdravljenju morajo biti nevrološki neželeni učinki uravnoteženi s presnovnimi in drugimi resnimi neželenimi učinki, ki jih lahko povzročajo atipični antipsihotiki. (13) Potrebno je izbrati antipsihotik, ki vodi do najboljšega izida z najbolj ugodnim profilom neželenih učinkov. Kljub navedenim prednostim atipičnih antipsihotikov je na voljo premalo dokazov, ki bi omogočali smernicam prednostno priporočilo za uporabo atipičnih antipsihotikov. Poleg tega sta dve veliki javno financirani raziskavi CATIE in CUtLASS pokazali zelo malo razlik v učinkovitosti klasičnih in atipičnih antipsihotikov. (42) (43) Izbor učinkovine zato ne sme biti prednostno omejen na določeno skupino antipsihotikov, temveč mora biti prilagojen značilnostim in željam posameznega bolnika. Zaskrbljujoči so tudi dokazi, da so nekateri atipični antipsihotiki povezani s pomembnim povečanjem telesne teže in presnovnimi motnjami, ki lahko imajo škodljive posledice na zdravje bolnikov. Sorazmerna enakovrednost glede na klinično učinkovitost in dejstvo, da imajo antipsihotiki zelo različne profile neželenih učinkov, usmerjajo vse večjo pozornost v pomen

upoštevanja možnih neželenih učinkov in individualnega pristopa pri izbiri ustreznega zdravila. (21)

Študije, ki so raziskovale trende predpisovanja antipsihotikov, za povečano uporabo atipičnih antipsihotikov navajajo še druge možne razlage. Manjša pojavnost EPS pri zdravljenju z atipičnimi antipsihotiki lahko pozitivno vpliva na trajanje zdravljenja, posledica daljšega trajanja zdravljenja pa je povečana uporaba atipičnih antipsihotikov. Razširitev terapevtskih indikacij za nekatere atipične antipsihotike in manjša incidenca EPS lahko dajejo zdravnikom občutek neškodljivosti oz. varnosti uporabe atipičnih antipsihotikov, zato jih pogosteje predpisujejo. Ta vpliv naj bi bil posebej izrazit pri specialistih splošne medicine. (38)

5.1.2 Analiza predpisovanja najpogosteje izdanih antipsihotikov

Pri analizi predpisovanja posameznih učinkovin smo opazili izrazit trend naraščanja izdajanja atipičnega antipsihotika kvetiapina. Njegov letni delež vseh izdanih receptov za antipsihotike se je povečal z 11,1 % v letu 2006 na 31,3 % v letu 2012. Glede na zmanjšanje deleža izdanih receptov za risperidon in olanzapin lahko sklepamo, da je kvetiapin delno zamenjal uporabo teh dveh učinkovin na račun ugodnejšega profila neželenih učinkov. Rezultati kliničnih študij so pokazali, da kvetiapin povzroča manj EPS in manjše povečanje ravni prolaktina kot risperidon in olanzapin. Tveganje za povečanje telesne teže je primerljivo z risperidonom in manjše kot pri olanzapinu. (44) Uporaba kvetiapina naj bi bila v primerjavi z risperidonom in olanzapinom povezana tudi z manjšim tveganjem za cerebrovaskularne neželene učinke pri starejših bolnikih. (45) Podatki o učinkovitosti na zmanjšanje psihotičnih simptomov sicer govorijo v prid olanzapinu in risperidonu, vendar še to ni klinično povsem potrjeno. (44) Glavna slabost kvetiapina je njegova večja stopnja (okrog 60 %) prekinitve zdravljenja (največkrat zaradi nezadostne učinkovitosti) v nekaj tednih po začetku zdravljenja, o kateri pričajo številne študije. (44) (46) Možen razlog za povečan trend izdajanja kvetiapina bi lahko bila tudi pogosta uporaba kvetiapina izven indikacij. Pozitivni učinki majhnih odmerkov kvetiapina na anksiozne motnje, depresijo, osebnostne motnje in bolezn odvisnosti so privedli do razširjene uporabe kvetiapina izven terapevtskih indikacij. (45) (47)

Zmanjšanje števila izdanih receptov za risperidon lahko povezujemo s pogostejšim izdajanjem kvetiapina in paliperidona, njegovega aktivnega metabolita. Glavne slabosti risperidona so bistveno večje tveganje za pojav EPS in večje povečanje plazemskih

koncentracij prolaktina v primerjavi z drugimi atipičnimi antipsihotiki. Ti neželeni učinki so posledica njegove močne afinitete za vezavo na dopaminske receptorje D₂ (antagonist), kar je sicer značilno za skupino klasičnih antipsihotikov. (48)

Negativni trend izdaje olanzapina lahko povežemo z visoko pojavnostjo metabolnih neželenih učinkov pri njegovi uporabi. Vsi atipični antipsihotiki (razen klopapina) naj bi povzročali manjše povečanje telesne teže kot olanzapin. (49) Kljub dokazani večji učinkovitosti v primerjavi s številnimi atipičnimi antipsihotiki se zaradi velikega tveganja za povečanje telesne teže in z njo povezanih težav olanzapin ne priporoča kot zdravilo prvega izbora za zdravljenje shizofrenije pri bolnikih s prvo epizodo in pri mladostnikih. (21) (50) Povzroča lahko tudi močne antimuskarinske učinke, ki so problematični predvsem pri starejših bolnikih. (51)

Delež izdanih receptov za paliperidon je skozi celotno analizirano obdobje rahlo naraščal, med letoma 2011 in 2012 pa se je skoraj podvojil. Paliperidon je aktivni metabolit risperidona, s katerim imata zelo podoben profil neželenih učinkov. (52) Na voljo je v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem in depo injekcij (dolgodelujočih intramuskularnih injekcij), kar omogoča manj pogosto odmerjanje (enkrat dnevno oz. enkrat mesečno). (14) Znatno povečanje izdanih receptov za paliperidon v letu 2012 naj bi bilo posledica večjega predpisovanja depo oblike paliperidona. (53) Novejša priporočila spodbujajo uporabo depo oblik antipsihotikov zaradi izboljšane compliance, zmanjšanega tveganja za ponovitev bolezni (relaps) in manjšega tveganja za naključna ali namerna prevelika odmerjanja. (41) (54)

Konstanten delež izdanih receptov za klopapin je posledica dejstva, da je klopapin edini in najbolj učinkovit antipsihotik pri zdravljenju terapevtsko neodzivne (rezistentne) shizofrenije, ki naj bi se pojavljala pri okrog 30 % bolnikov. Uporablja se tudi za zdravljenje bolnikov z agresivnim vedenjem in samomorilnimi mislimi. (21) (55) Kljub njegovi superiorni učinkovitosti ga zaradi neugodnega profila neželenih učinkov ne uvrščamo med zdravila prvega izbora pri zdravljenju shizofrenije. Zdravljenje s klopapinom uvedemo šele po dveh ali več neuspešnih poskusih zdravljenja z ustreznimi odmerki drugih antipsihotikov (atipičnih ali klasičnih). (21) (56)

5.1.3 Kratka primerjava predpisovanja in porabe antipsihotikov v Sloveniji z Norveško in Anglijo

Naredili smo kratko primerjavo predpisovanja in porabe antipsihotikov v Sloveniji in na Norveškem. Za obe državi smo uporabili podatke o porabi antipsihotikov, ki so dostopni na

spletu. (57) (53) Podatki veljajo za obdobje 2009–2012 in so podani kot definirani dnevni odmerki na 1000 prebivalcev na dan (DDD – definirani dnevni odmerki). Primerjali smo skupno letno porabo antipsihotikov in predpisovanje tistih zdravil, ki so na voljo v obeh državah in imamo zanje podatek o letni porabi. Ugotovili smo, da je bila celotna poraba antipsihotikov v posameznih letih obravnavanega obdobja precej podobna. V letih 2009 in 2010 je bila malo manjša v Sloveniji, leta 2011 skoraj identična v obeh državah, leta 2012 nekoliko večja v Sloveniji. Posledica tega je bil tudi nekoliko večji trend naraščanja predpisovanja antipsihotikov v Sloveniji, ki pa ga je moč opaziti tudi na Norveškem. Poraba klopazina je bila skozi celotno obdobje v obeh državah zelo primerljiva in konstantna, medtem ko je bila poraba olanzapina v obeh državah ves čas zelo visoka, a nekoliko večja na Norveškem. Veliko porabo smo opazili tudi pri kvetiapinu, ki je v primeru obeh držav značilno naraščala, večja je bila v Sloveniji. Negativen trend porabe risperidona smo zasledili tako v Sloveniji kot na Norveškem, vendar pa je bila poraba risperidona skozi celotno obdobje približno dvakrat večja v Sloveniji. Poraba amisulprida je bila v obeh državah majhna, zelo konstantna, a več kot dvakrat višja v Sloveniji. Porabi aripiprazola in ziprazidona sta bili primerljivi med državama in se v obravnavanem obdobju nista bistveno spremenili.

Pri primerjavi naših rezultatov analize predpisovanja antipsihotikov v Sloveniji in angleške študije, v kateri so ugotavljali trend predpisovanja zdravil za zdravljenje duševnih motenj v obdobju 1998–2010, smo ugotovili, da so bili v obeh državah v obdobju 2006–2010 najpogosteje predpisani antipsihotiki kvetiapin, olanzapin in risperidon, vendar v drugačnem zaporedju glede na število izdanih receptov. Podatki za leto 2010 za Slovenijo: kvetiapin (24,8 %) > risperidon (21,9 %) > olanzapin (13,9 %); za Anglijo: olanzapin (24 %) > kvetiapin (23 %) > risperidon (17 %). Tako v Sloveniji kot v Angliji je viden izrazit porast predpisovanja in izdajanja kvetiapina. Pomembno zmanjšanje predpisovanja risperidona, ki smo ga opazili v Sloveniji, je bilo v Angliji vidno med letoma 2003 in 2005, od takrat naprej pa ponovno rahlo narašča. Velika razlika med državama je v predpisovanju olanzapina, katerega izdajanje se v Sloveniji zmanjšuje, v Angliji pa vidno narašča, čeprav manj izrazito kot pri kvetiapinu, ki se je v letu 2010 skoraj izenačil s številom izdanih receptov za olanzapin. Predpisovanje haloperidola je tako v Sloveniji kot Angliji med letoma 2006 in 2010 precej konstantno. (58)

5.2 POTENCIALNO KLINIČNO POMEMBNE FARMAKODINAMIČNE IN FARMAKOKINETIČNE INTERAKCIJE ANTIPSIHOTIKOV

5.2.1 Primerjava farmakodinamičnih interakcij atipičnih in klasičnih antipsihotikov z drugimi zdravili

O razlikah med pojavnostjo farmakodinamičnih interakcij pri atipičnih in klasičnih antipsihotikih bi težko govorili. Aditivni antidopaminergični učinki se pojavljajo pri obeh skupinah zdravil. Tetrabenazin z zaviranjem privzema dopamina in metoklopramid z antagonističnim delovanjem na dopaminskih receptorjih vstopata v interakcije z vsemi antipsihotiki. Sinergistični in/ali aditivni zaviralni učinki na OŽS se prav tako pojavljajo pri kombinacijah atipičnih in klasičnih antipsihotikov z antidepresivi, benzodiazepini, stabilizatorji razpoloženja ali opioidnimi analgetiki. Tudi interakcije z zdravili, ki podaljšujejo dobo QT v zarisu EKG, so značilne tako za atipične kot klasične antipsihotike. Znano je, da skoraj vsi antipsihotiki lahko podaljšajo dobo QT, s čimer povečajo tveganje za nastanek ventrikularnih tahikardij. Stopnje tveganja za nastanek ventrikularnih aritmij so med antipsihotiki različne. Pri nekaterih je možnost podaljšanja dobe QT in posledičnega razvoja aritmij večja kot pri drugih, vendar se stopenjske lestvice tveganja posameznih antipsihotikov med viri literature nekoliko razlikujejo. Tioridazin naj bi najmočneje vplival na podaljšanje dobe QT, v padajočem vrstnem redu mu sledijo ziprazidon, kvetiapin, risperidon, olanzapin in haloperidol. Za vsa zdravila, ki lahko podaljšajo dobo QT, vključno z antipsihotiki, pa velja, da je tveganje za razvoj zgoraj navedenih zapletov odvisno predvsem od odmerka zdravila. (34) (35)

Interakcije, ki vključujejo aditivne antimuskarinske učinke, najdemo pri obeh skupinah antipsihotikov. Antimuskarinski neželeni učinki so najpogostejši in najbolj izraziti pri klopazinu in tioridazinu. Sledijo jima klorpromazin, olanzapin, kvetiapin. Med antipsihotike, ki ne kažejo antimuskarinske aktivnosti pri terapevtskih odmerkih, uvrščamo aripiprazol, haloperidol, perfenazin, risperidon in ziprazidon. Ti podatki kažejo, da imajo nekateri predstavniki klasičnih in atipičnih antipsihotikov antimuskarinsko delovanje, nekateri pa ne. Posledično se interakcije z drugimi antimuskarinskimi učinkovinami pojavljajo tako pri klasičnih kot pri atipičnih antipsihotikih. (16) (24) (31) (32) (59)

Ortostatska hipotenzija, ki je posledica antiadrenergičnega delovanja, se kot neželen učinek pogosto pojavlja pri klasičnih antipsihotikih z majhno močjo in pri vseh atipičnih antipsihotikih (razen pri sertindolu). Interakcije, pri katerih pride do aditivnih hipotenzivnih učinkov ob sočasnem predpisovanju antihipertenzivov, smo zato zasledili pri

obeh skupinah zdravil. (1) (5) (31) (51)

Antagonistično delovanje nekaterih antipsihotikov na histaminske receptorje H_1 povzroča sedacijo, ki lahko predstavlja terapevtski ali neželen učinek antipsihotične terapije. V skupini atipičnih antipsihotikov je močno sedativno delovanje značilno za klopazin, sledijo mu olanzapin, kvetiapin in risperidon. Sedativne učinke imajo tudi klasični antipsihotiki z majhno močjo. Študija, v kateri so primerjali delovanje obeh skupin antipsihotikov, je pokazala, da naj bi imel samo klopazin v primerjavi s klasičnimi antipsihotiki z majhno močjo močnejše sedativne učinke. Do večjih razlik prihaja med atipičnimi antipsihotiki in klasičnimi antipsihotiki z veliko močjo, pri klopzinu, kvetiapinu in zotepinu so namreč zasledili bistveno močnejše sedativno delovanje kot pri haloperidolu. Sočasno jemanje sedativnih antipsihotikov in benzodiazepinov lahko povzroči aditivne sedativne učinke. Najpomembnejša je interakcija med klopzinom in benzodiazepini, pri kateri se lahko pojavijo tudi aditivni zaviralni učinki na OŽS, dihalne in kardiovaskularne funkcije. (10) (12) (51)

Tudi druge zgoraj omenjene farmakodinamične interakcije (povečano tveganje za supresijo kostnega mozga, pojav serotoninškega sindroma, epileptogeno delovanje) se pojavljajo tako pri atipičnih kot klasičnih antipsihotikih.

5.2.2 Primerjava farmakokinetičnih interakcij atipičnih in klasičnih antipsihotikov z drugimi zdravili

Atipični antipsihotiki se obsežno presnavljajo s CYP, zato pri tej skupini antipsihotikov zasledimo nekoliko več potencialnih farmakokinetičnih interakcij ob sočasni aplikaciji z drugimi zdravili, šentjanževko ali grenivkinim sokom (Priloga 3). Tako pri atipičnih kot klasičnih antipsihotikih se interakcije na nivoju metabolizma najpogosteje pojavljajo pri kombinacijah z antidepresivi, protivirusnimi zdravili, stabilizatorji razpoloženja, antibiotiki, antimikotiki in tuberkulostatiki. Antidepresivi, predvsem skupina SSRI (fluoksetin, paroksetin, sertralin, citalopram), so pomembni inhibitorji izoencimov CYP 2D6 in CYP 3A4, ki sodelujeta pri presnovi številnih atipičnih in klasičnih antipsihotikov. Podobno je v primeru protivirusnih učinkovin. Najpogostejši predstavniki protivirusnih učinkovin, ki vstopajo v interakcije z antipsihotiki, so inhibitorji virusnih proteaz. Ritonavir je inhibitor CYP 2D6, kot celotno skupino učinkovin (ritonavir, indinavir, sakvinavir itd.) pa jih uvrščamo med inhibitorje CYP 3A4. Stabilizator razpoloženja karbamazepin in tuberkulostatiki rifampicin sta nespecifična induktorja presnovnih encimov, zato pogosto součinkujeta z zdravili, ki se presnavljajo s pomočjo jetrnega sistema CYP. Enako velja

tudi za skupino antimikotikov – azole (itakonazol, flukonazol), za katere je znano, da so nespecifični inhibitorji CYP. Makrolidni antibiotiki (klaritromicin) so inhibitorji CYP 3A4 in jih pogosteje zasledimo pri farmakokinetičnih interakcijah z atipičnimi antipsihotiki, kot sta kvetiapin in klozapin. (24) (30) (31) (32)

5.3 ANALIZA POGOSTOSTI INTERAKCIJ NAJPOGOSTEJE IZDANIH ATIPIČNIH IN KLASIČNIH ANTIPSIHOTIKOV

Pri teoretičnem pregledu interakcij klasičnih in atipičnih antipsihotikov smo ugotovili, da med njimi ni razlik v pojavnosti farmakodinamičnih interakcij. Majhne razlike smo opazili pri farmakokinetičnih interakcijah, nekoliko več smo jih zasledili pri atipičnih antipsihotikih. Do podobnih ugotovitev nas je pripeljala tudi analiza naših podatkov. Pri vseh štirih obravnavanih antipsihotikih so farmakodinamične interakcije prevladale nad farmakokinetičnimi interakcijami. Nekoliko večje število farmakokinetičnih interakcij (v primerjavi z drugimi tremi obravnavanimi antipsihotiki) smo zasledili pri atipičnem predstavniku risperidonu, a je bilo le-to še zmeraj bistveno manjše v primerjavi s številom farmakodinamičnih interakcij.

Pri vseh štirih najpogosteje izdanih antipsihotikih smo zasledili pogoste interakcije pri kombinacijah dveh različnih antipsihotikov ali pri kombinaciji antidepresiva z antipsihotikom. Največ interakcij z drugimi antipsihotiki smo opazili pri haloperidolu. Zanj je značilno močno antagonistično delovanje na dopaminskih receptorjih D₂, ki je povezano z učinkovanjem predvsem proti pozitivnim simptomom shizofrenije. Manjša učinkovitost proti drugim simptomom bolezni bi lahko podala razloge za pogosto sočasno uporabo še enega ali več antipsihotikov z manjšo afiniteto za vezavo na dopaminske receptorje D₂ in s širokim spektrom delovanja na druge receptorje. Zaradi delno različnih mehanizmov delovanja se v terapiji shizofrenije najpogosteje uporablja kombinacija klasičnih in atipičnih antipsihotikov. Sodeč po naših rezultatih se z namenom zmanjšanja negativnih simptomov k atipičnim antipsihotikom največkrat dodatno predpisujejo antidepresivi. Manjša pojavnost interakcij z drugimi antipsihotiki pri atipičnih predstavnikih bi lahko bila povezana z ugotovitvijo nekaterih študij, da je sočasna uporaba antidepresivov povezana z manj pogosto antipsihotično polifarmakoterapijo. (59)

Vse vodilne smernice priporočajo za zdravljenje shizofrenije uporabo antipsihotične monoterapije, vendar pa je v nasprotju z njimi v klinični praksi pogosta polifarmakoterapija, ki pomeni kombinacijo dveh ali več antipsihotikov oz. dodajanje enega ali več psihotropnih zdravil k antipsihotični terapiji. Uporablja se predvsem pri

bolnikih, ki se slabo odzivajo na antipsihotično monoterapijo, kar pomeni, da je zdravljenje z enim antipsihotikom neučinkovito, remisija ni popolna ali pa kronični simptomi ne izginejo. Podatki kažejo, da ima skoraj petina bolnikov s shizofrenijo in drugimi psihotičnimi motnjami izkušnje s polifarmakoterapijo ter da je tovrstno zdravljenje še v porastu. Razlogi za visoke številke uporabe kombiniranega zdravljenja so lahko nezadovoljstvo bolnikov in zdravnikov z učinki zdravljenja, neprijetni neželeni učinki, neustrezno preizkušanje monoterapije antipsihotika (premajhen odmerek, prekratek čas jemanja zdravila) ali neopažena slaba adherenca pri zdravljenju, ki lahko vodi k vztrajanju simptomov in napačnemu interpretiranju, da so le-ti posledica neučinkovitosti terapije. (16) (60) (61) (62)

Velik delež bolnikov s shizofrenijo (10–50 %) je zdravljenih s kombinacijo dveh ali več antipsihotikov. Tovrstno zdravljenje lahko koristi pri izboljšanju simptomov in ciljanju na širši obseg različnih simptomov, ki se lahko pojavljajo pri shizofreniji. Morebitna tveganja so povezana s povečanjem neželenih učinkov, z večjim skupnim dnevnim odmerkom antipsihotikov, z večjimi stroški zdravstvene oskrbe in z več možnimi interakcijami med zdravili. Zaradi pomanjkanja dokazov o učinkovitosti in varnosti je antipsihotična polifarmakoterapija do nadaljnjega rezervirana za primere hude psihopatologije in/ali rezistence na zdravljenje. V prihodnosti je nujno določiti smernice, ki bodo navajale, za katere podskupine bolnikov je upravičeno in priporočljivo zdravljenje z antipsihotično polifarmakoterapijo. (13) (59)

Zdajšnje smernice za zdravljenje shizofrenije navajajo, da je potrebno pred uporabo kombiniranega zdravljenja poskusiti zdravljenje z monoterapijo z najmanj dvema antipsihotikoma z različno aktivnostjo in toleranco, pri čemer je potrebno upoštevati ustrezen odmerek zdravila in čas zdravljenja. Pred odločitvijo za zdravljenje s polifarmakoterapijo se priporoča še poskusno zdravljenje s klozapinom, ki je še vedno zdravilo prvega izbora pri rezistentni shizofreniji, agresivnem vedenju in pri bolnikih s pogostimi samomorilskimi mislimi. (21) (56) Sočasno predpisovanje različnih antipsihotikov lahko temelji na treh hipotezah:

1. združevanje antipsihotikov za zagotavljanje optimalne zasedenosti dopaminskih receptorjev D_2 (vsaj 60 %) v podskupini neodzivnih ali delno odzivnih bolnikov,
2. optimizacija zasedenosti dopaminskih receptorjev D_2 in doseganje aktivnosti na drugih receptorjih,
3. nadzor od odmerka odvisnih neželenih učinkov posameznega zdravila ob sočasnem

ohranjanju učinkovitosti. (63) (64)

Primer, ki potrjuje prvo hipotezo, sta sočasna aplikacija klasičnega antipsihotika z veliko močjo haloperidola ali risperidona (oba se z veliko afiniteto vežeta na dopaminske receptorje D₂) ter klopazina. (63) Skladno s tem smo pri naših podatkih ugotovili, da sta kombinaciji klopazina s haloperidolom in klopazina z risperidonom pogosti. Po številu interakcij je kombinacija klopazina s haloperidolom druga najpogostejša. Drugo hipotezo potrjuje primer dodatka antagonist na dopaminskih receptorjih z veliko močjo (haloperidola) k antagonistu na dopaminskih receptorjih z majhno močjo, a z delovanjem na širok spekter receptorjev (kvetiapinu, klopazinu) z namenom zdravljenja različnih simptomov. Obe kombinaciji zdravil zasledimo tudi pri naših rezultatih najpogostejših interakcij haloperidola in kvetiapina. Razloge za največ interakcij haloperidola s kvetiapihom bi lahko povezali tudi s podatkom, da je kvetiapin najpogosteje predpisan antipsihotik v kombinaciji z drugimi antipsihotiki in da je v zadnjih letih najpogosteje predpisan antipsihotik v Sloveniji. (59) (63) Primer zmanjševanja neželenih učinkov (3. hipoteza) predstavlja sočasno predpisovanje klopazina z drugimi antipsihotiki. Klopazin je eden od najbolj učinkovitih antipsihotikov z zelo raznolikim profilom vezave na receptorje, zato se pogosto kombinira z drugimi antipsihotiki. Slinjenje, sedacija, znižanje praga za epileptične napade so od odmerka odvisni neželeni učinki klopazina. Zmanjšamo oz. izničimo jih lahko tako, da zmanjšamo odmerek klopazina in dodamo drugi antipsihotik. Zvečanje telesne teže in drugi presnovni neželeni učinki niso odvisni od odmerka klopazina, vendar so vseeno poročali o izboljšanju le-teh po dodatku kvetiapina h klopazinu. S to hipotezo lahko razložimo, zakaj se v našem primeru klopazin pojavlja pri najpogostejših interakcijah obeh v Sloveniji najpogosteje izdanih klasičnih in obeh atipičnih antipsihotikih. V raziskavi sočasnega antipsihotičnega predpisovanja v danskih bolnišnicah so ugotovili kombinacije klopazina z drugimi antipsihotiki v kar 35 % primerov. (63) Veliko interakcij na naših podatkih smo zasledili tudi pri sočasnem predpisovanju promazina in levomepromazina (dveh klasičnih antipsihotikov z majhno močjo) s haloperidolom. Slednje lahko razložimo s strategijo združevanja različnih farmakoloških učinkov, ki jih lahko dosežemo s kombinacijo zdravljenja s klasičnimi antipsihotiki z majhno močjo za doseganje sedacije. Gre za primer kombiniranega antipsihotičnega zdravljenja, ki ga kot sprejemljivega v ta namen navajajo najnovejše smernice za zdravljenje shizofrenije. (41) Na seznamu najpogostejših interakcij risperidona se pojavljata klopazin in haloperidol. Študija, ki je proučevala klinični pomen učinkov

sočasno predpisane terapije klopazina in risperidona pri bolnikih, rezistentnih na zdravljenje, je poročala o znatnem izboljšanju pozitivnih simptomov in o s placebom primerljivih neželenih učinkih (EPS). Druga študija je pokazala, da lahko majhen odmerek risperidona kot dodatek k terapiji s klasičnimi antipsihotiki malo do zmerno zmanjša anksioznost in zmanjša halucinacije. (60) V skladu s temi podatki bi lahko podali možno razlago, zakaj se risperidon pogosto sočasno predpisuje ravno s tema dvema antipsihotikoma.

Antipsihotiki so praviloma zelo učinkoviti za zdravljenje pozitivnih simptomov shizofrenije, večji problem pa še zmeraj predstavlja zdravljenje negativnih simptomov. Delno so to težavo rešili atipični antipsihotiki, ki veljajo za bolj učinkovita zdravila za zdravljenje negativnih simptomov v primerjavi s klasičnimi antipsihotiki. Še zmeraj pa se v ta namen pogosto uporablja dodatno zdravljenje z drugimi zdravili. (65) Za izboljšanje negativnih in depresivnih simptomov pri shizofreniji se najpogosteje uporabljajo SSRI in TCA. (66) Razširjenost depresivnih simptomov med bolniki s shizofrenijo je velika (od 25 % do 75 %). Čeprav se antidepresivi v klinični praksi zelo pogosto predpisujejo kot dodatna terapija k antipsihotičnemu zdravljenju, se še vedno razpravlja o njihovih ugodnih učinkih. Rezultati nedavne študije niso podprli hipoteze, da antidepresivi klinično pomembno vplivajo na negativne simptome shizofrenije. (66) Zaradi pomanjkanja znanstvenih dokazov so nedavne smernice zdravljenja shizofrenije opustile priporočilo za uporabo antidepresivov za zdravljenje depresije pri ljudeh s shizofrenijo. Slednje priporočilo je temeljilo predvsem na raziskavah starejših TCA pri ljudeh, ki so se zdravili s klasičnimi antipsihotiki. Obe skupini zdravil se danes v klinični praksi manj uporabljata, poleg tega je ponovno ovrednotenje podalo manj prepričljive dokaze, kot je sprva kazalo. Zaradi pomanjkanja novih dokazov o koristnih učinkih kombinacije novejših atipičnih antipsihotikov in SSRI ter zaradi pomanjkanja prepričljivih dokazov o učinkovitosti TCA za zdravljenje depresije pri shizofrenikih so omenjeno priporočilo razveljavili. Neskladje med široko uporabo in pomanjkanjem dokazov velja tudi za druga psihotropna zdravila (anksiolitike, hipnotike), še zmeraj pa veljajo antidepresivi za najpogosteje dodatno predpisana psihotropna zdravila pri antipsihotičnem zdravljenju. Študija CATIE je pokazala, da je 14,6 % bolnikov s shizofrenijo sočasno prejemalo antidepresive, 13,7 % anksiolitike in 11,2 % sedative/hipnotike. (21) (67) V skladu s temi podatki so tudi naši rezultati. Antidepresivi (SSRI) predstavljajo skupino zdravil, pri kateri smo (poleg interakcij kombinacij zaradi različnih antipsihotikov) zaznali največje število potencialno

klinično pomembnih interakcij. Pri vseh obravnavanih antipsihotikih (z izjemo haloperidola) smo zaznali največje število interakcij v primeru kombinacije z escitalopramom. Študija uporabe escitaloprama pri zdravljenju negativnih simptomov shizofrenije ni pokazala pomembne učinkovitosti. Glede na številne omejitve te študije in glede na majhno število metaanaliz, ki bi združevale rezultate analiz zdravljenja s SSRI, ni možno zanesljivo sklepati o učinkovitosti dodatnega zdravljenja s SSRI. Potrebne so nadaljnje študije za escitalopram, obravnava specifičnih podskupin bolnikov, večji vzorci bolnikov ter daljše trajanje študij za ocenjevanje učinkovitosti SSRI kot dodatne farmakoterapije pri zdravljenju negativnih simptomov shizofrenije. (68) Po podatkih o porabi zdravil v letu 2012 v Sloveniji je escitalopram najpogosteje predpisan antidepresiv, zato se verjetno tudi največkrat predpisuje kot dodatek k antipsihotičnemu zdravljenju. Posledično najpogosteje vstopa v interakcije s sočasno predpisanimi antipsihotiki, kar lahko razberemo tudi iz naših rezultatov. (53)

Zanimiva je tudi primerjava naših rezultatov s študijo sočasnega predpisovanja psihotropnih učinkovin in nekaterih antipsihotikov, ki je pokazala, da se kvetiapin pogosteje uporablja v kombinaciji z antidepresivi kot risperidon. (60) Glede na bistveno večji delež interakcij z escitalopramom pri kvetiapinu (kvetiapin – 58,0 %, risperidon 33,9 %) pri naših rezultatih lahko podobno zaključimo, da se kvetiapin pogosteje predpisuje skupaj z antidepresivi kot risperidon.

Pri risperidonu in promazinu smo zasledili večje število interakcij z bupropionom. Smernice za zdravljenje shizofrenije navajajo, da se bupropion lahko predpisuje bolnikom s shizofrenijo, ki želijo prenehati ali zmanjšati kajenje cigaret, in sicer za omejeno časovno obdobje (10–12 tednov). (21)

Tretja skupina zdravil, pri kateri smo zasledili večje število interakcij v kombinaciji z obravnavanimi antipsihotiki, so stabilizatorji razpoloženja. Učinkovina, ki je bila pogosto sočasno predpisana z antipsihotiki v naši analizi, je karbamazepin. Ta se uporablja za zdravljenje epilepsije, lahko pa tudi kot stabilizator razpoloženja. Kot dodatek k antipsihotični terapiji naj bi zmanjševal nasilno vedenje, hiperaktivnost in afektivne simptome pri bolnikih s shizofrenijo. Podobno kot pri SSRI so tudi pri karbamazepinu dokazi o zmanjševanju simptomov in neželenih učinkov pri bolnikih s shizofrenijo pomanjkljivi. Na podlagi trenutno razpoložljivih študij in dokazov karbamazepina ni možno priporočiti za rutinsko uporabo za zdravljenje ali izboljšanje antipsihotične terapije. Pri bolnikih, ki so se pozitivno odzvali na zdravljenje s karbamazepinom in v drugih

specifičnih okoliščinah (npr. pri agresivnem vedenju), je njegova uporaba upravičena. (13)

(69) (70) Razlogi za veliko število interakcij med karbamazepinom in antipsihotiki bi lahko bili povezani tudi z dejstvom, da je karbamazepin močan induktor izoencimov CYP 3A4, CYP 1A2 in CYP2C19, ki pomembno sodelujejo pri metabolizmu številnih antipsihotikov. (16)

6 SKLEP

Rezultate analiz lahko povzamemo z naslednjimi ugotovitvami:

- Celotno število izdanih receptov za antipsihotike se je v Sloveniji od leta 2006 do 2012 povečalo za 23,2 %, predvsem na račun povečanega izdajanja atipičnih antipsihotikov.
- Trend izdajanja atipičnih antipsihotikov je bil v obdobju 2006–2012 pozitiven, medtem ko je bil trend izdajanja klasičnih antipsihotikov negativen. Letni odstotki izdanih receptov atipičnih antipsihotikov glede na število izdanih receptov za vse antipsihotike so bili bistveno večji kot pri klasičnih antipsihotikih. V letu 2012 je odstotek izdanih atipičnih antipsihotikov znašal 83,8 %, zato lahko potrdimo predpostavljeno hipotezo, da se atipični antipsihotiki predpisujejo pogosteje kot klasični antipsihotiki.
- Izrazit trend naraščanja izdajanja smo opazili pri atipičnem antipsihotiku kvetiapinu. Pri risperidonu, olanzapinu in sulpiridu se je delež izdanih receptov med vsemi izdanimi antipsihotiki v navedenem časovnem obdobju značilno zmanjšal.
- Skozi celotno obravnavano obdobje so bili najpogosteje izdani trije atipični antipsihotiki: kvetiapin, risperidon in olanzapin. Izmed klasičnih antipsihotikov sta bila v letu 2012 najpogosteje izdana haloperidol in promazin.
- Pri teoretičnem pregledu interakcij antipsihotikov smo zasledili veliko po mehanizmu različnih farmakodinamičnih interakcij. Najpogostejše farmakodinamične interakcije so bile povezane z aditivnimi učinki na podaljšanje dobe QT, aditivnimi zaviralnimi učinki na OŽS ter aditivnimi antidopaminergičnimi, antimuskarinskimi in hipotenzivnimi učinki.
- Farmakokinetične interakcije antipsihotikov so bile povezane predvsem z vplivi drugih zdravil na aktivnost izoenzimov CYP in s posledičnimi spremembami v metabolizmu posameznih učinkovin.
- Pri analizi interakcij dveh najpogosteje izdanih atipičnih in dveh najpogosteje izdanih klasičnih antipsihotikov smo več primerov interakcij (glede na celotno število izdanih receptov za posamezne učinkovine) opazili pri klasičnih antipsihotikih.
- Tako pri atipičnih kot pri klasičnih predstavnikih smo ugotovili prevladujočo vlogo farmakodinamičnih interakcij, zato predpostavljeno hipotezo, da so farmakodinamične interakcije pogostejše pri atipičnih antipsihotikih, ovržemo.
- Nekoliko večje število farmakokinetičnih interakcij (v primerjavi s preostalimi obravnavanimi antipsihotiki) smo zasledili pri atipičnem predstavniku risperidonu, a je

bilo tudi v tem primeru razmerje interakcij v prid farmakodinamičnih interakcij. Predpostavljeno hipotezo, da atipični antipsihotiki pogosteje vstopajo v farmakokinetične interakcije, lahko tako le delno potrdimo.

- Pri vseh štirih antipsihotikih, ki smo jih vključili v analizo interakcij, smo zasledili največ interakcij z antidepresivi, drugimi antipsihotiki in stabilizatorjem razpoloženja karbamazepinom.

Omejitve raziskave

Pri pripravljanju pregleda interakcij smo ugotovili, da podatkov o nekaterih učinkovinah v posameznih podatkovnih zbirkah ne najdemo. Tako v DIC-u ni podatkov o amisulpridu, sulpiridu, sertindolu in zotepinu, v *Lexicomp* o sertindolu, zotepinu, promazinu in nekaterih drugih učinkovinah, ki lahko součinkujejo z določenimi antipsihotiki (npr. gvanetidin, fenilpropanolamin). Pri teh učinkovinah smo upoštevali samo podatke o interakcijah iz tistih virov, kjer so na voljo.

Iz podatkov, pridobljenih z ZZZS, smo pri številu interakcij upoštevali primere, ko sta bili zdravljeni na isti dan. Obstaja velika verjetnost, da so bolniki prejeli še kakšna druga zdravila, ki jim niso bila izdana na isti dan, a so jih vseeno jemali sočasno s predpisanimi antipsihotiki. Pri vpogledu v celotno bolnikovo terapijo bi bilo število zaznanih interakcij zagotovo še bistveno večje. Poleg tega se klinično pomembne interakcije navadno pojavljajo pri večjih odmerkih zdravil, česar v naši analizi nismo upoštevali, saj nismo imeli podatkov o predpisanih odmerkih zdravil. Vse upoštewane interakcije v naši analizi so samo potencialno klinično pomembne, podatkov o njihovi dejanski klinični pomembnosti in kliničnem izražanju pri posameznih bolnikih pa nismo imeli. Ni nujno, da so interakcije, ki veljajo za klinično pomembne, enako nevarne za vse bolnike. Enaka kombinacija zdravil lahko pri enem bolniku privede do resnih neželenih dogodkov, pri drugem bolniku pa je lahko povsem sprejemljiva.

7 LITERATURA

1. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. Sedma izdaja, Churchill Livingstone, Edinburgh, 2012: 553–563.
2. Tavčar R. Shizofrenija in druge psihoze. Krka d.d., Novo mesto, 2010.
3. Kores Plesničar B. Osnove psihofarmakoterapije. Prva izdaja, Medicinska fakulteta, Maribor, 2007: 45–73.
4. Sket D. Patofiziološke osnove nevroleptičnega zdravljenja. Nevroleptično zdravljenje, Psihiatrična bolnišnica Begunje, 1995: 19–39.
5. Tomori M, Zihlerl S. Psihijatrija. Littera Picta, Medicinska fakulteta, Ljubljana, 1999: 449–471.
6. Laruelle M, Kegeles LS, Abi-Dargham A. Glutamate, dopamine and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1003: 138–158.
7. Ribarič S ur. Temelji patološke fiziologije. Inštitut za patološko fiziologijo MF UL, Ljubljana, 2009: 321–327.
8. Seeman P. Atypical Antipsychotics: Mechanism of Action. *Can J Psychiatry* 2002; 47(1): 27–38.
9. Suzuki H, Gen K, Inoue Y. Comparison of the anti-dopamine D2 and anti-serotonin 5-HT2A activities of chlorpromazine, bromperidol, haloperidol and second-generation antipsychotics parent compounds and metabolites thereof. *J psychopharmacol* 2013; 27(4): 396–400.
10. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373(9657): 31–41.
11. Resman J. Stranski učinki nevroleptične terapije. Nevroleptično zdravljenje, Psihiatrična bolnišnica Begunje, 1995: 96–118.
12. Richelson E, Souder T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds. *Life Sci* 2000; 68(1): 29–39.
13. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF et al. WFSBP Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry* 2012; 13(5): 318–378.
14. Posamezni povzetki glavnih značilnosti zdravil (SmPC) v Centralni bazi zdravil (CBZ). <http://www.cbz.si/>. (dostop januar-september 2014).
15. Premuš Marušič A. Interakcije z zdravili za zdravljenje duševnih motenj. *Farm Vest*

- 2010; 61(2): 86–90.
16. Hiemke C, Pfuhlmann B. Interactions and monitoring of antipsychotic drugs. *Handb Exp Pharmacol* 2012; (212): 241–261.
 17. Arnt J, Skarsfeldt T. Do novel antipsychotic have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. *Neuropsychopharmacology* 1998; 18 (2): 63–101.
 18. Sheehan JJ, Sliwa JK, Amatniek JC, Grinspan A, Canuso CM. Atypical antipsychotic metabolism and excretion. *Curr Drug Metab* 2010; 11(6): 516–525.
 19. Kocmur M, Tavčar R, Žmitek A. Shizofrenija: priporočila in smernice za zdravljenje z zdravili. Republiški stokovni kolegij za psihiatrijo, Ljubljana, 2000.
 20. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ernsberger P et al. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28(3): 519–526.
 21. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010; 36(1): 71–93.
 22. Caccia S. Safety and pharmacokinetics of atypical antipsychotics in children and adolescents. *Pediatr Drugs* 2013; 15(3): 217–233.
 23. Varagić VM, Milošević MP. Farmakologija. Osamnaesto izdanje, Elit-Medica, Beograd, 2003: 79–83.
 24. Baxter K. Stockley's drug interactions. Osma izdaja, Pharmaceutical Press, London, 2008.
 25. Synder BD, Polasek TM, Doogue MP. Drug interactions: principles and practice. *Aust Prescr* 2012; 35(3): 85–88.
 26. Preskorn SH, Flockhart D. 2010 Guide to psychiatric drug interactions. *Primary Psychiatry* 2009; 16(12): 45–74.
 27. Premuš Marušič A, Mrhar A. Interakcije med zdravili pri bolnikih na kirurškem oddelku splošne bolnišnice Murska Sobota. *Zdravi Var* 2010; 49(4): 189–201.
 28. Kerec M. Interakcije zdravil: zaviralci kalcijevih kanalčkov. *Farm Vest* 2005; 56(1): 3–10.
 29. Dolžan V, Kores Plesničar B. Genetski polimorfizem CYP2D6 in ekstrapiramidni stranski učinki antipsihotičnih zdravil. *Zdrav Vest* 2002; 71: 457–460.
 30. Baxter K. Stockley's drug interactions pocket companion. Pharmaceutical Press, 2010.
 31. Drug interaction checker (DIC). http://www.drugs.com/drug_interactions.html

- (dostop junij–julij 2014).
32. Lexicomp online. <https://online.lexi.com/> (dostop junij–julij 2014).
 33. Pečar M. Interakcije nevroleptikov z drugimi učinkovinami. Nevroleptično zdravljenje, Psihiatrična bolnišnica Begunje, 1996: 64–73.
 34. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs* 2002; 62(11): 1649–1671.
 35. Zareba W, Lin DA. Antipsychotic drugs and QT interval prolongation. *Psychiatr Q* 2003; 74(3): 291–306.
 36. Frlan R, Sollner Dolenc M. Induktorji citokromov P450. *Farm Vest* 2007; 58(3): 92–96.
 37. Kennedy WK, Jann MW, Kutscher EC. Clinically significant drug interactions with atypical antipsychotics. *CNS Drugs* 2013; 27(12): 1021–1048.
 38. Verdoux H, Tournier M, Bégaud B. Antipsychotic prescribing trends: a review of pharmaco-epidemiological studies. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 121(1): 4–10.
 39. Novak Grubič V. Uporaba antipsihotikov izven indikacij. *Farm Vest* 2014; 65(1): 7–10.
 40. Zakon o duševnem zdravju (ZDZdr), 2008. V: Uradni list RS, št. 77.
 41. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF et al. WFSBP guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry* 2013; 14(1): 2–44.
 42. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353(12): 1209–1223.
 43. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: CUTLASS 1. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(10):1079–1087.
 44. Asmal L, Flegar SJ, Wang J, Rummel-Kluge C, Komossa K, Leucht S. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (11): CD006625.
 45. Chatterjee S, Chen H, Johnson ML, Aparasu RR. Comparative risk of cerebrovascular adverse events in community-dwelling older adults using risperidone, olanzapine and quetiapine: a multiple propensity score-adjusted retrospective cohort study. *Drugs Aging* 2012; 29(10): 807–817.

46. Pérez-Iglesias R, Ortiz-Garcia de la Foz V, Martínez Garzia O, Amado JA, Garcia-Unzueta MT, Ayesa-Arriola R et al. Comparison of metabolic effects of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone after 12 weeks of treatment in first treated episode of psychosis. *Schizophr Res* 2014; 159(1): 90–94.
47. Heilbronn C, Lloyd B, McElwee P, Eade A, Lubman DI. Trends in quetiapine use and non-fatal quetiapine-related ambulance attendances. *Drug Alcohol Rev* 2013; 32(4): 405–411.
48. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schwarz S, Schmid E, Hunger H, Kissling W et al. Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (1): CD006626.
49. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Duggan L et al. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (3): CD006654.
50. Horn M, Procyshyn RM, Warburton WP, Tregillus V, Cavers W, Davidson J et al. Prescribing second-generation antipsychotic medications: Practice guidelines for general practitioners. *BCMJ* 2012; 54(2): 75–82.
51. Brown CS, Markowitz JS, Moore TR, Parker NG. Atypical antipsychotics: Part II: Adverse effect, drug interactions, and costs. *Ann Pharmacother* 1999; 33(2): 210–217. .
52. Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD006369.
53. Podatki o porabi zdravil na Zavodu za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS). <http://www.zzzs.si/zzzs/internet/zzzs.nsf/o/CEECE65B19F25E4FC1257552002BEC54>. (dostop september 2014).
54. Wysokiński A, Talarowska M, Orzechowska A, Zboralski K, Gałeczki P, Florkowski A. Current trends in pharmacological treatment of schizophrenia presented on the XIV World Congress of Psychiatry. *Arch Psychiatr Psychother* 2009; 3: 5–9.
55. Terzić T, Dolžan V, Kastelic M, Kores Plesničar B. Terapevtsko neodzivna shizofrenija v slovenski populaciji. *Zdrav Vest* 2014; 83: 573–580.
56. Stahl SM. Emerging guidelines for the use of antipsychotic polypharmacy. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2013; 6(3): 97–100.
57. Drug consumption in Norway. <http://www.legemiddelforbruk.no/english/> (dostop september 2014).
58. Ilyas S, Moncrieff J. Trends in prescriptions and costs of drug for mental disorders in England, 1998-2010. *Br J Psychiatry* 2012; 200(5): 393–398.

59. Šagud M, Vuksan-Ćusa B, Živković M, Vlatković S, Kramarić M, Bradaš Z et al. Antipsychotics: to combine or not to combine? *Psychiatr Danub* 2013; 25(3): 306–310.
60. Masand PS, Tharwani HM, Patkar AA. Polypharmacy in schizophrenia. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2006; 10(4): 258–263.
61. Katona L, Czobor P, Bitter I. Real-world effectiveness of antipsychotic monotherapy vs. polypharmacy in schizophrenia: To switch or to combine? A nationwide study in Hungary. *Schizophr Res* 2014; 152(1): 246–254.
62. Sun F, Stock EM, Copeland LA, Zeber JE, Ahmedani BK, Morissette SB. Polypharmacy with antipsychotic drugs in patients with schizophrenia: Trends in multiple health care systems. *Am J Health Syst Pharm* 2014; 71(9): 728–738.
63. Freudenreich O, Goff DC. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current combinations. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106(5): 323–330.
64. Stahl SM. Antipsychotic polypharmacy: never say never, but never say always. *Acta Psychiatr Scand* 2012; 125(5): 349–351.
65. Rummel C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants as add-on treatment to antipsychotics for people with schizophrenia and pronounced negative symptoms: A systematic review of randomized trials. *Schizophr Res* 2005; 80(1): 85–97.
66. Hinkelmann K, Yassouridis A, Kellner M, Jahn H, Wiedemann K, Raedler TJ. No effects of antidepressants on negative symptoms in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33(5): 686–690.
67. Chakos M, Patel JK, Rosenheck R, Glick ID, Hammer MB, Tapp A et al. Concomitant psychotropic medication use during treatment of schizophrenia patients: longitudinal results from the CATIE study. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2011; 5(3): 124–134.
68. Iancu I, Tschernihovsky E, Bodner E, Piconne AS, Lowengrub K. Escitalopram in the treatment of negative symptoms in patients with chronic schizophrenia: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Psychiatry Res* 2010; 179(1): 19–23.
69. Leucht S, Helfer B, Dold M, Kissling W, McGrath J. Carbamazepine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (5): CD001258.
70. Hosák L, Libiger J. Antiepileptic drugs in schizophrenia: a review. *Eur Psychiatry* 2002; 17(7): 371–380.
71. Wójcikowski J, Pichard-Garcia L, Maurel P, Daniel WA. Contribution of human cytochrome P-450 isoforms to the metabolism of the simplest phenothiazine neuroleptic promazine. *Br J Pharmacol* 2003; 138(8): 1465–1474.

8 PRILOGE

Priloga 1: Interakcije antipsihotikov z drugimi zdravili in njihov klinični pomen. (15) (24) (31) (33) (32)

SKUPINA ZDRAVIL	KLINIČNI POMEN INTERAKCIJ Z ANTIPSIHOTIKI
stabilizatorji razpoložnja	Karbamazepin je induktor CYP, zato ↑ metabolizem antipsihotikov in posledično ↓ njihovo c_p in učinkovitost.
antimuskariniki	Aditivno antimuskarinsko delovanje (motnje vida, suha usta, zaprtje, zastoj urina, kognitivne motnje), ↓ terapevtski učinek antipsihotikov (mehanizem interakcije ni znan, mesto interakcije je verjetno v črevesju, povezano z ↓ absorpcije).
antidepresivi	SSRI: fluoksetin, paroksetin in sertralin so inhibitorji CYP, zato ↓ metabolizem antipsihotikov in ↑ njihove c_p , s čimer ↑ tveganje za pojav EPS.
benzodiazepini	Sinergistično sedativno delovanje in ↑ antipsihotični učinek. Mehanizem interakcije ni znan.
antihipertenzivi	Sinergistično antagonistično delovanje na adrenergične receptorje α_1 in velik padec krvnega tlaka, ojačanje simptomov ortostatske hipotenzije. Klozapin v kombinaciji z antihipertenzivi povzroča nevarno velike padce krvnega tlaka.
antacidi	Adsorpcija fenotiazinov in sulpirida na površino antacidov ter posledično ↓ absorpcije, ↓ BU, ↓ c_p in ↓ terapevtske učinkovitosti.
protivirusna zdravila	Inhibitorji virusne proteaze so inhibitorji CYP, zato ↓ metabolizem antipsihotikov in ↑ c_p , kar lahko ↑ učinkovitost in povzroči pojav NU ali toksičnih učinkov. NNRTI inducirajo encimski sistem CYP in ↑ metabolizem aripiprazola, ↓ njegovo c_p in njegovo učinkovitost.
antimikotiki	Azoli so inhibitorji CYP, zato ↓ metabolizem antipsihotikov in ↑ njihove c_p , kar lahko ↑ učinkovitost in povzroči pojav NU ali toksičnih učinkov.
protibakterijska zdravila	Makrolidni antibiotiki so inhibitorji CYP, zato ↓ metabolizem antipsihotikov in ↑ njihovo c_p , kar lahko ↑ njihovo učinkovitost in povzroči pojav NU (tudi toksičnih) učinkov. Rifampicin ↑ metabolizem haloperidola in tako ↓ njegovo c_p in učinkovitost.
antiemetiki	Metoklopramid in antipsihotiki: aditivni antidopaminergični učinki (↑ EPS).
antiaritmiki	Amiodaron in antiaritmiki, ki podaljšujejo dobo QT: ↑ tveganje za pojav ventrikularnih aritmij (<i>torsade de pointes</i>).
zdravila, ki podaljšujejo dobo QT	Aditivni učinki podaljšanja dobe QT in ↑ tveganje za pojav ventrikularnih aritmij (<i>torsade de pointes</i>).

Legenda: CYP-encimski sistem encimov citokroma P450, ↑ -povečanje, ↓ -zmanjšanje, c_p - plazemska koncentracija, BU-biološka uporabnost, EPS-esktrapiramidni stranski učinki, NU-neželeni učinki, NNRTI-nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze

Priloga 2: Zdravila, ki vplivajo na podaljšanje dobe QT. (30) (32)

Zdravila z VELIKIM tveganjem za podaljšanje dobe QT	
<i>Antipsihotiki:</i>	droperidol, haloperidol*, amisulprid
<i>Zdravila za zdravljenje simptomov stabilne angine pectoris:</i>	ranolazin
<i>Antidepresivi – SSRI:</i>	citalopram, escitalopram
<i>Antiprogestageni:</i>	mifepriston
<i>Antiaritmiki:</i>	amiodaron, sotalol
<i>Zdravila za zdravljenje hiperkinetičnih motoričnih motenj:</i>	tetrabenazin
<i>Antiestrogeni:</i>	toremifen
Zdravila z ZMERNIM tveganjem za podaljšanje dobe QT	
<i>Makrolidni antibiotiki:</i>	klaritromicin
<i>Psiholeptiki:</i>	litij
<i>Opioidi:</i>	metadon
<i>Kinoloni:</i>	moksifloksacin, levofloksacin
<i>Zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije:</i>	vardenafil
Zdravila, ki lahko povzročajo hipokaliemijo	
<i>Kortikosteroidi</i>	
<i>Tiazidni diuretiki</i>	
<i>Bronhodilatatorji:</i>	salbutamol
<i>Antimikotiki:</i>	amfotericin b
<i>Diuretiki Henleyjeve zanke</i>	
<i>Stimulativna odvajala</i>	
<i>Zdravila za zdravljenje obstruktivne pljučne bolezni:</i>	teofilin

Legenda: *veliki odmerki in intravenska aplikacija, SSRI–selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina

Priloga 3: Seznam induktorjev in inhibitorjev posameznih izoencimov ter njihovih substratov med predstavniki antipsihotikov. (24) (30) (31) (32)

Izoencim CYP 2D6		<i>Substrati CYP 2D6 med antipsihotiki</i>
Induktorji	<i>Stabilizatorji razpoloženja:</i> karbamazepin	<i>atipičnimi</i>
Inhibitorji	<i>Antidepresivi:</i> bupropion, venlafaksin, duloksetin <i>SSRI:</i> fluoksetin, paroksetin, sertralin, citalopram, escitalopram <i>Protivirusna zdravila:</i> ritonavir <i>Antipsihotiki:</i> haloperidol <i>Antagonisti na adrenergičnih receptorjih β:</i> propranolol <i>Koksibi:</i> celekoksib <i>Antimikotiki:</i> terbinafin	risperidon aripiprazol klozapin olanzapin <i>klasičnimi</i> haloperidol levomepromazin promazin
Izoencim CYP 3A4		<i>Substrati CYP 3A4 med antipsihotiki</i>
Induktorji	<i>Stabilizatorji razpoloženja:</i> karbamazepin <i>Tuberkulostatiki:</i> rifampicin <i>Protivirusne učinkovine:</i> efavirenz <i>Šentjanževka</i>	<i>atipičnimi</i> kvetiapin risperidon aripiprazol klozapin
Inhibitorji	<i>Makrolidni antibiotiki:</i> klaritromicin <i>Antimikotiki:</i> ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, vorikonazol <i>Protivirusna zdravila:</i> indinavir, ritonavir <i>Zaviralci napetostno odvisnih Ca-kanalov:</i> verapamil, diltiazem, nifedipin <i>Antiemetiki:</i> aprepitant <i>Citostatiki:</i> imatinib <i>Imunosupresivi:</i> ciklosporin <i>Grenivkin sok</i>	<i>klasičnimi</i> haloperidol
Izoencim CYP 1A2		<i>Substrati CYP 1A2 med antipsihotiki</i>
Induktorji	<i>Stabilizatorji razpoloženja:</i> karbamazepin <i>Tuberkulostatiki:</i> rifampicin <i>Protivirusna zdravila:</i> ritonavir <i>Tobak</i>	<i>atipičnimi</i> klozapin olanzapin
Inhibitorji	<i>Antibiotiki:</i> ciprofloksacin <i>Antidepresivi:</i> SSRI: sertralin, paroksetin	<i>klasičnimi</i> haloperidol
Izoencim CYP 2C19		<i>Substrati CYP 2C19 med antipsihotiki</i>
Inhibitorji	<i>Antidepresivi:</i> SSRI: citalopram	<i>atipičnimi</i> klozapin
Nespecifični induktorji CYP	<i>Stabilizatorji razpoloženja:</i> karbamazepin, valproat <i>Tuberkulostatiki:</i> rifampicin	<i>atipičnimi</i> klozapin olanzapin
Nespecifični inhibitorji CYP	<i>Zaviralci napetostno odvisnih Ca-kanalov:</i> verapamil, diltiazem, nifedipin <i>Antimikotiki:</i> ketokonazol, itrakonazol	risperidon <i>klasičnimi</i> haloperidol

Legenda: SSRI–selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina

Priloga 4: Potencialno klinično pomembne interakcije kvetiapina z drugimi zdravili. (24) (30) (31) (32)

<i>Zdravila, ki vstopajo v interakcije s kvetiapinom</i>	<i>Mehanizem interakcije</i>	<i>Posledice interakcije</i>
FARMAKOKINETIČNE INTERAKCIJE		
INDUKTORJI CYP 3A4		
karbamazepin, rifampicin	indukcija CYP 3A4, ↑ metabolizem kvetiapina	↓ c _p kvetiapina, ↓ terapevtska učinkovitost
Ukrepanje	<ul style="list-style-type: none"> - prilagodimo (povečamo) odmerek kvetiapina - spremenimo farmakoterapijo 	
INHIBITORJI CYP 3A4		
ketokonazol, itraconazol, flukonazol	inhibicija CYP 3A4, ↓ metabolizem kvetiapina	↑ c _p kvetiapina, ↑ tveganje za pojav NU
Ukrepanje	<ul style="list-style-type: none"> - prilagodimo (zmanjšamo) odmerek kvetiapina - spremenimo farmakoterapijo 	
FARMAKODINAMIČNE INTERAKCIJE		
UČINKOVINE, KI PODALJŠUJEJO DOBO QT		
antipsihotiki, antiaritmiki, antidepresivi (escitalopram, citalopram) in ostali (glej Prilogo 2)	aditivni učinek na podaljšanje dobe QT	podaljšanje dobe QT, ↑ tveganje za ventrikularne tahikardije, TdP
Ukrepanje	<ul style="list-style-type: none"> - če je le možno, se kombinaciji izognemo - redno spremljamo dolžino dobe QT v EKG-ju - bolniku svetujemo, naj poišče zdravniško pomoč, če opazi simptome, značilne za TdP (vrtočlavica, omedlevica, motnje srčnega ritma, sinkopa) 	
UČINKOVINE Z DELOVANJEM NA OSREDNJI ŽIVČNI SISTEM		
metoklopramid	aditivni antidopaminergični učinek	↑ pogostost in resnost EPS
Ukrepanje	<ul style="list-style-type: none"> - namesto metoklopramida uporabimo drugi prokinetik in antiemetik, npr. antagonist serotoninskih receptorjev 5-HT₃ (ondansetron, granisetron, dolasetron) 	
natrijev oksibat	aditivni zaviralni učinki na OŽS	↑ tveganje za resne NU (depresija dihanja, hipotenzija, sedacija, sinkopa)
Ukrepanje	<ul style="list-style-type: none"> - natrijev oksibat zamenjamo z drugim zdravilom za zdravljenje narkolepsije, npr. metilfenidat, modafinil - če se sočasni uporabi ne moremo izogniti, redno spremljamo bolnika in po potrebi zmanjšamo odmerek 	

Legenda: ↑-povečanje, ↓-zmanjšanje, c_p-plazemska koncentracija, NU-neželeni učinki, EKG-elektrokardiogram, TdP–Torsade de pointes, EPS-ekstrapiramidni stranski učinki, OŽS-osrednji živčni sistem

Priloga 5: Potencialno klinično pomembne interakcije risperidona z drugimi zdravili. (24) (30) (31) (32)

Zdravila, ki vstopajo v interakcije z risperidonom	Mehanizem interakcije	Posledice interakcije
FARMAKOKINETIČNE INTERAKCIJE		
INHIBITORJI CYP 2D6		
<i>MOČNI</i> : bupropion, ritonavir, fluoksetin, paroksetin, <i>ZMERNI</i> : klozapin, haloperidol, metadon	inhibicija CYP 2D6, ↓ metabolizem risperidona	↑ c _p risperidona, ↑ tveganje za pojav NU
Ukrepanje	<ul style="list-style-type: none"> - prilagodimo (zmanjšamo) odmerek risperidona - spremenimo farmakoterapijo 	
KARBAMAZEPIN		
	<i>Lexicomp</i> : mehanizem reakcije ni znan <i>Stockley</i> : indukcija CYP 2D6, ↑ metabolizem risperidona DIC: indukcija CYP 3A4, ↑ metabolizem risperidona	↓ c _p risperidona in aktivnega metabolita 9-hidroksirisperidona, ↓ terapevtska učinkovitost
Ukrepanje	<ul style="list-style-type: none"> - prilagodimo (povečamo) odmerek risperidona - spremenimo farmakoterapijo (npr. karbamazepin zamenjamo z lamotriginom ali okskarbamazepinom) 	
INHIBITORJI CYP 3A4		
itakonazol, indinavir, ritonavir	inhibicija CYP 3A4, ↓ metabolizem risperidona	↑ c _p risperidona, ↑ tveganje za pojav NU
Ukrepanje	<ul style="list-style-type: none"> - prilagodimo (zmanjšamo) odmerek risperidona - spremenimo farmakoterapijo 	
INHIBITORJI glikoproteina P ABCB1		
itakonazol, krizotinib	inhibicija glikoproteina P ABCB1 (↓ aktivnost)	↑ absorpcija in distribucija, ↓ izločanje → ↑ c _p risperidona, ↑ tveganje za pojav NU
Ukrepanje	<ul style="list-style-type: none"> - prilagodimo (zmanjšamo) odmerek risperidona - spremenimo farmakoterapijo 	
FARMAKODINAMIČNE INTERAKCIJE		
UČINKOVINE, KI PODALJŠUJEJO DOBO QT		
antipsihotiki, antiaritmiki, antidepresivi (escitalopram, citalopram in drugi (glej Prilogo 2))	aditiven učinek na podaljšanje dobe QT	podaljšanje dobe QT, ↑ tveganje za ventrikularne tahikardije, TdP
Ukrepanje	<ul style="list-style-type: none"> - če je le možno, se kombinaciji izognemo - redno spremljamo dolžino dobe QT v EKG-ju - bolniku svetujemo, naj obiše zdravniško pomoč, če opazi simptome, značilne za TdP (vrtočlavica, omedlevica, motnje srčnega ritma, sinkopa) 	

UČINKOVINE Z DELOVANJEM NA OSREDNJI ŽIVČNI SISTEM		
<i>Drugi zaviralci OŽS:</i> klozapin, haloperidol, metadon, droperidol	aditivni zaviralni učinki na OŽS	↑ tveganje za NU
Ukrepanje	<ul style="list-style-type: none"> - redno spremljamo vitalne znake in pojav/povečanje NU, kot so ataksija, zmedenost, zaspanost, šibkost, depresija dihanja - bolnikom svetujemo, naj se izogibajo aktivnostim, ki zahtevajo mentalno budnost (npr. vožnja avtomobila, upravljanje delovnih strojev itd.), dokler ne vedo, kako zdravila oz. njihove kombinacije vplivajo nanje - po potrebi zmanjšamo odmerek enega ali obeh zdravil 	
metoklopramid	aditivni antidopaminergični učinek	↑ pogostost in resnost EPS
Ukrepanje	<ul style="list-style-type: none"> - namesto metoklopramida uporabimo drugi prokinetik in antiemetik, npr. antagonist serotoninskih receptorjev 5-HT₃ (ondansetron, granisetron, dolasetron) 	
natrijev oksibat	aditivni zaviralni učinki na OŽS	↑ tveganje za resne NU (depresija dihanja, hipotenzija, sedacija, sinkopa)
Ukrepanje	<ul style="list-style-type: none"> - natrijev oksibat zamenjamo z drugim zdravilom za zdravljenje narkolepsije, npr. metilfenidat, modafinil - če se sočasni uporabi ne moremo izogniti, redno spremljamo bolnika in po potrebi zmanjšamo odmerek 	

Legenda: Lexi-podatkovna zbirka *Lexicomp*, *Stockley-Stockley's Drug Interactions*, DIC-podatkovna zbirka *Drug Interaction Checker*, ↑-povečanje, ↓-zmanjšanje, c_p-plazemska koncentracija, NU-neželeni učinki, EKG-elektrokardiogram, TdP–*Torsade de pointes*, EPS-ekstrapiramidni stranski učinki, NMS-nevroleptični maligni sindrom, OŽS-osrednji živčni sistem

Priloga 6: Potencialno klinično pomembne interakcije haloperidola z drugimi zdravili. (24) (30) (31) (32)

<i>Zdravila, ki vstopajo v interakcije s haloperidolom</i>	<i>Mehanizem interakcije</i>	<i>Posledice interakcije</i>
FARMAKOKINETIČNE INTERAKCIJE		
INDUKTORJI CYP 3A4		
<i>MOČNI:</i> rifampicin, karbamazepin <i>ZMERNI:</i> klozapin, haloperidol, metadon	indukcija CYP 3A4, ↑ metabolizem haloperidola	↓ c _p haloperidola, ↓ terapevtska učinkovitost
Ukrepanje	<ul style="list-style-type: none"> - prilagodimo (povečamo) odmerek haloperidola - spremenimo farmakoterapijo 	
INHIBITORJI CYP 3A4		
<i>MOČNI:</i> ritonavir, itrakonazol, telitromicin, klaritromicin, posakonazol, vorikonazol <i>ZMERNI:</i> venlafaksin,	inhibicija CYP 3A4, ↓ metabolizem haloperidola	↑ c _p haloperidola, ↑ tveganje za pojav NU

ranolazin		
Ukrepanje	- prilagodimo (zmanjšamo) odmerek haloperidola - spremenimo farmakoterapijo	
INHIBITORJI CYP 2D6		
<i>MOČNI</i> : bupropion, ritonavir, fluoksetin <i>ZMERNI</i> : venlafaksin, ertralin	inhibicija CYP 2D6, ↓ metabolizem haloperidola	↑ c _p haloperidola, ↑ tveganje za pojav NU
Ukrepanje	- prilagodimo (zmanjšamo) odmerek haloperidola - spremenimo farmakoterapijo	
TAMOKSIFEN		
	haloperidol inhibira CYP 2D6, ↓ je metabolizem tamoksifena	↓ c _p aktivnih metabolitov (4- hidroksitamoksifena in endoksifena), ↓ klinična učinkovitost
Ukrepanje	- če je možno, se kombinaciji izognemo - haloperidol zamenjamo z drugim antipsihotikom, ki ni zaviralec CYP 2D6, npr. risperidonom	
FARMAKODINAMIČNE INTERAKCIJE		
UČINKOVINE, KI PODALJŠUJEJO DOBO QT		
antipsihotiki, antiaritmiki, antidepresivi (escitalopram, citalopram) in drugi (glej Prilogo 2)	aditivni učinek na podaljšanje dobe QT	podaljšanje dobe QT, ↑ tveganje za ventrikularne tahikardije, TdP
Ukrepanje	- če je le možno, se kombinaciji izognemo - redno spremljamo dolžino dobe QT v EKG-ju - bolniku svetujemo, naj obišče zdravniško pomoč, če opazi simptome, značilne za TdP (vrtočlavica, omedlevica, motnje srčnega ritma, sinkopa)	
ANTIPARKINSONIKI		
levodopa, apomorfin, bromokriptin	nasprotni mehanizem delovanja: dopaminski agonisti (antiparkinsoniki) – dopaminski antagonisti (klasični antipsihotiki)	↓ terapevtski učinek obeh zdravil
Ukrepanje	- haloperidol zamenjamo z atipičnim antipsihotikom, ki manj verjetno inhibira delovanje antiparkinsonika, npr. kvetiapin - v primeru sočasne uporabe pozorno spremljamo morebitno zmanjšanje učinkov obeh terapij	
SSRI IN DRUGI SEROTONINSKI MODULATORJI		
venlafaksin, sertralin	aditivni antidopaminergični učinki (serotonin zavira sproščanje dopamina v striatumu)	povečano tveganje za NMS
	mehanizem nejasen	povečano tveganje za serotoninški sindrom
	aditivni ali sinergistični	↑ tveganje za zmanjšanje

	zaviralni učinki na OŽS	psihomotoričnih sposobnosti bolnika
Ukrepanje	<ul style="list-style-type: none"> - skrbno spremljamo bolnika in smo pozorni na morebiten pojav simptomov, značilnih za NMS in serotoninški sindrom - po potrebi zmanjšamo odmerek enega ali obeh zdravil - po potrebi spremenimo farmakoterapijo 	
UČINKOVINE Z DELOVANJEM NA OSREDNJI ŽIVČNI SISTEM		
levomepromazin	aditivni zaviralni učinki na OŽS	↑ tveganje NU
Ukrepanje	<ul style="list-style-type: none"> - zmanjšamo odmerek haloperidola za polovico na začetku sočasne terapije z metotrimепrazinom - redno spremljamo vitalne znake in pojav/povečanje NU, kot so ataksija, zmedenost, zaspanost, šibkost, depresija dihanja 	
metoklopramid	aditivni antidopaminergični učinek	↑ pogostost in resnost EPS
Ukrepanje	<ul style="list-style-type: none"> - namesto metoklopramida uporabimo drugi prokinetik in antiemetik, npr. antagonist serotoninških receptorjev 5-HT₃ (ondansetron, granisetron, dolasetron) 	
natrijev oksibat	aditivni zaviralni učinki na OŽS	↑ tveganje za resne NU (depresija dihanja, hipotenzija, sedacija, sinkopa)
Ukrepanje	<ul style="list-style-type: none"> - natrijev oksibat zamenjamo z drugim zdravilom za zdravljenje narkolepsije, npr. metilfenidat, modafinil - če se sočasni uporabi ne moremo izogniti, redno spremljamo bolnika in po potrebi zmanjšamo odmerek 	
<i>Drugi zaviralci OŽS:</i> risperidon, droperidol	aditivni zaviralni učinki na OŽS	↑ tveganje za NU
Ukrepanje	<ul style="list-style-type: none"> - redno spremljamo vitalne znake in pojav/povečanje NU, kot so ataksija, zmedenost, zaspanost, šibkost, depresija dihanja - bolnikom svetujemo, naj se izogibajo aktivnostim, ki zahtevajo mentalno budnost (npr. vožnja avtomobila, upravljanje delovnih strojev itd.), dokler ne vedo, kako zdravila oz. njihove kombinacije vplivajo nanje - po potrebi zmanjšamo odmerek enega ali obeh zdravil 	
INDOMETACIN		
	mehanizem neznan	↑ zaspanost in zmedenost
Ukrepanje	<ul style="list-style-type: none"> - redno spremljamo bolnika in smo pozorni na morebiten pojav prekomerne zaspanosti in zmedenosti - po potrebi zamenjamo indometacin z drugim NSAR, npr. z ibuprofenom ali naproksenom 	

Legenda: ↑ -povečanje, ↓ -zmanjšanje, c_p-plazemska koncentracija, NU-neželeni učinki, EKG-elektrokardiogram, TdP–*Torsade de pointes*, EPS-ekstrapiramidni stranski učinki, NMS-nevroleptični maligni sindrom, OŽS-osrednji živčni sistem, NSAR-nesteroidni antirevmatiki

Priloga 7: Potencialno klinično pomembne interakcije promazina z drugimi zdravili. (31) (14) (71)

<i>Zdravila, ki vstopajo v interakcije s promazinom</i>	<i>Mehanizem interakcije</i>	<i>Posledice interakcije</i>
FARMAKOKINETIČNE INTERAKCIJE		
INDUKTORJI CYP 3A4		
karbamazepin	indukcija CYP 3A4, ↑ metabolizem promazina	↓ c _p promazina, ↓ terapevtska učinkovitost
<i>Ukrepanje</i>	<ul style="list-style-type: none"> - prilagodimo (povečamo) odmerek promazina - spremenimo farmakoterapijo 	
INHIBITORJI CYP 2C19		
fluoksetin	inhibicija CYP 2C19, ↓ metabolizem promazina	↑ c _p promazina, ↑ tveganje za pojav NU
<i>Ukrepanje</i>	<ul style="list-style-type: none"> - prilagodimo (zmanjšamo) odmerek promazina - spremenimo farmakoterapijo 	
FARMAKODINAMIČNE INTERAKCIJE		
UČINKOVINE, KI PODALJŠUJEJO DOBO QT		
antipsihotiki, antiaritmiki, antidepresivi (escitalopram, citalopram) in drugi (glej Prilogo 2)	aditivni učinek na podaljšanje dobe QT	podaljšanje dobe QT, ↑ tveganje za ventrikularne tahikardije, TdP
<i>Ukrepanje</i>	<ul style="list-style-type: none"> - če je le možno, se kombinaciji izognemo - redno spremljamo dolžino dobe QT v EKG-ju - bolniku svetujemo, naj obišče zdravniško pomoč, če opazi simptome, značilne za TdP (vrtočlavica, omedlevica, motnje srčnega ritma, sinkopa) 	
UČINKOVINE Z ANTIMUSKARINSKIMI UČINKI		
triciklični antidepresivi, klozapin, topiramát	aditivni antimuskarinski učinki	↑ tveganje za pojav NU
<i>Ukrepanje</i>	<ul style="list-style-type: none"> - spremljamo bolnika in smo pozorni na morebiten pojav/poslabšanje NU, kot so suha usta, zaprtje, zamegljen vid - prilagodimo odmerek enega ali obeh zdravil - spremenimo farmakoterapijo 	
UČINKOVINE Z DELOVANJEM NA OSREDNJI ŽIVČNI SISTEM		
tetrabenazin	tetrabenazin povzroči ↓ c _p dopamina z reverzibilno vezavo na VMAT2; promazin deluje antidopaminergično	pomanjkanje dopamina → ↑ tveganje za EPS in NMS
<i>Ukrepanje</i>	<ul style="list-style-type: none"> - skrbno spremljamo bolnika in smo pozorni na morebiten pojav/poslabšanje EPS in simptomov, značilnih za NMS - po potrebi zmanjšamo odmerek enega ali obeh zdravil - po potrebi spremenimo farmakoterapijo 	

metoklopramid	aditivni antidopaminergični učinek	↑ pogostost in resnost EPS
<i>Ukrepanje</i>	- namesto metoklopramida uporabimo drugi prokinetik in antiemetik, npr. antagonist serotoninskih receptorjev 5-HT ₃ (ondansetron, granisetron, dolasetron)	
natrijev oksibat	aditivni zaviralni učinki na OŽS	↑ tveganje za resne NU (depresija dihanja, hipotenzija, sedacija, sinkopa)
<i>Ukrepanje</i>	- natrijev oksibat zamenjamo z drugim zdravilom za zdravljenje narkolepsije, npr. metilfenidat, modafinil - če se sočasni uporabi ne moremo izogniti, redno spremljamo bolnika in po potrebi zmanjšamo odmere	
<i>Drugi zaviralci OŽS:</i> klozapin, tramadol, topiramid, zonisamid	aditivni zaviralni učinki na OŽS	↑ tveganje za NU
<i>Ukrepanje</i>	- redno spremljamo vitalne znake in pojav/povečanje NU, kot so ataksija, zmedenost, zaspanost, šibkost, depresija dihanja - bolnikom svetujemo, naj se izogibajo aktivnostim, ki zahtevajo mentalno budnost (npr. vožnja avtomobila, upravljanje delovnih strojev itd.), dokler ne vedo, kako zdravila oz. njihove kombinacije vplivajo nanje - po potrebi zmanjšamo odmerek promazina za četrtno ali polovico	

Legenda: ↑ -povečanje, ↓ -zmanjšanje, c_p-plazemska koncentracija, NU-neželeni učinki, EKG-elektrokardiogram, TdP–*Torsade de pointes*, VMAT2-človeški vezikularni transporterji za monoamine tipa 2, EPS-ekstrapiramidni stranski učinki, NMS-nevroleptični maligni sindrom, OŽS-osrednji živčni sistem

Priloga 8: Preglednica vseh najdenih interakcij atipičnih in klasičnih antipsihotikov. (24) (30) (31) (32)

Mehanizem interakcije	Terapevtska skupina zdravila, ki součinkuje z antipsihotikom	Zdravilo, ki součinkuje z antipsihotikom	Pomembnost interakcije v virih		
			Stockley	DIC	LEXI
ATIPIČNI ANTIPSIHOTIKI					
KVETIAPIN					
induktorji CYP 3A4	antiepileptiki	karbamazepin	!	moderate	D
		fenitoin	!	moderate	C
	tuberkulostatiki	rifampicin	!	moderate	D
	sedativi	barbiturati	!		
inhibitorji CYP 3A4	makrolidni antibiotiki	eritromicin	!	moderate	X
	antimikotiki (azoli)	ketokonazol, itraconazol, flukonazol	!	moderate	D
	protivirusne učinkovine (inhibitorji proteaz)	sakvinavir	!	M	X
podaljšanje dobe QT	antipsihotiki	droperidol, haloperidol, iloperidon, mezoridazin, pimozyd, tioridazin, ziprazidon		M	X
	antiaritmiki	amiodaron, ibutilid, kinidin, dizopiramid, dofetilid, dronedaron, sotalol, prokainamid		M	X
	antidepresivi (SSRI)	citalopram, escitalopram		M	X
	kinoloni	sparfloksacin, moksifloksacin		M	X
	antiemetiki	dolasetron		M	X
	prokinetiki	cisaprid		M	X
	antiprogestageni	mifepriston		M	X
	antiestrogeni	toemifen		M	X
	zdravila za zdravljenje Cushingove bolezni	pasireotid		M	X

	opioidi	metadon		M	X
	tuberkulostatiki	bedakilin		M	X
	antimalariki	lumefantrin, halofantrin		M	X
	citostatiki	krizotinib, arzenov trioksid, nilotinib, andetanib, vemurafenib		M	X
	imunomodulatorji	fingolimod		M	D
podaljšanje dobe QT aditivni antidopaminergični učinki (↑ EPS)	antipsihotiki	klozapin		M	X
	zdravila za zdravljenje bolezni živčnega sistema (hiperkinetične motorične motnje s Huntingtonovo horeo)	tetrabenazin		M	X
aditivni antidopaminergični učinki (↑ EPS)	antiemetiki	metoklopramid		M	X
aditivni zaviralni učinki na OŽS	zdravila za zdravljenje narkolepsije	natrijev oksibat		M	D
RISPERIDON					
induktorji CYP 2D6 in 3A4	antiepileptiki	karbamazepin	!	moderate	C
inhibitorji CYP 2D6	antidepresivi	bupropion	!	M	D
inhibitorji CYP 3A	antimikotiki	itrakonazol	!		B
inhibitorji CYP 3A4	protivirusne učinkovine	indinavir	!		
inhibitorji CYP 3A4 inhibitorji CYP 2D6		ritonavir	!	moderate	C
inhibitorji CYP 2D6 aditivni učinki (serotoninski sindrom)	antidepresivi (SSRI)	fluoksetin, paroksetin	!	moderate	C
kompetitivni inhibitorji CYP 2D6 aditivni zaviralni učinki na OŽS	antipsihotiki	klozapin		M	D

aditivni zaviralni učinki na OŽS	antidepresivi (SSRI)	fluvoksamin	!	moderate	C
	zdravila za zdravljenje narkolepsije	natrijev oksibat		M	D
podaljšanje dobe QT	antipsihotiki	iloperidon, mezoridazin, pimoqid, tioridazin, ziprazidon		M	X
		droperidol, haloperidol		M	D
	antidepresivi (SSRI)	escitalopram, citalopram		M	X
	protivirusne učinkovine	sakvinavir		M	X
	kinoloni	sparfloksacin		M	X
		moksifloksacin		M	D
	antiaritmiki	sotalol, prokainamid, amiodaron, kinidin, dizopiramid, dofetilid, dronedaron, ibutilid		M	X
	antiprogestageni	mifepriston		M	X
	antiestrogeni	toremifen		M	X
	prokinetiki	cisaprid		M	X
	antimalariki	lumefantrin, halofantrin		M	X
	citostatiki	arzenov trioksid, nilotinib, vandetanib, vemurafenib		M	X
		krizotinib		M	D
	antiemetiki	dolasetron		M	D
	zdravila za zdravljenje Cushingove bolezni	pasireotid		M	D
tuberkulostatiki	bedakilin		M	D	
aditivni antidopaminergični učinki (↑ EPS)	antiemetiki	metoklopramid		M	X

podaljšanje dobe QT aditivni antidopaminergični učinki (↑ EPS)	zdravila za zdravljenje bolezni živčnega sistema (hiperkinetične motorične motnje s Huntingtonovo horeo)	tetrabenazin		M	X
podaljšanje dobe QT aditivni zaviralni učinki na OŽS	opioidi	metadon		M	D
AMISULPRID					
neznan mehanizem	antipsihotiki	litij	!		C
ARIPIRAZOL					
induktorji CYP 3A4	antiepileptiki	karbamazepin, fenitoin, fenobarbital	!	moderate	D
	protivirusne učinkovine (zaviralci nenukleozidne reverzne transkriptaze)	efavirenz, nevirapin	!	moderate	D
	tuberkulostatiki	rifabutin, rifampicin	!	moderate	D
	antidepresivi	šentjanževka	!	moderate	C
inhibitorji CYP 3A4	antimikotiki (azoli)	itrakonazol, ketokonazol	!	moderate	D
	protivirusne učinkovine	inhibitorji proteaz	!		
inhibitorji CYP 2D6	antiaritmiki	kinidin	!	moderate	D
	antidepresivi (SSRI)	fluoksetin, paroksetin	!	moderate	D
inhibitorji CYP 2D6 aditivno epileptogeno delovanje	antidepresivi	bupropion		M	D
aditivno antidopaminergično delovanje	antiemetiki	metoklopramid		M	X
aditivni zaviralni učinki na OŽS	antiepileptiki	topiramid		M	D
KLOZAPIN					
induktorji CYP 1A2	antiepileptiki	fenitoin	!	moderate	C

inhibitorji CYP 1A2	kinoloni	ciprofloksacin	!	moderate	C
inhibitorji CYP 2D6	antidepresivi (SSRI)	fluoksetin	!	moderate	D
inhibitorji CYP 3A4	makrolidni antibiotiki	eritromicin	!	moderate	D
inhibitorji CYP 3A4 inhibitorji CYP 2D6	protivirusne učinkovine	ritonavir	X	moderate	C
induktorji CYP 1A2 induktorji CYP 3A	tuberkulostatiki	rifampicin	!	moderate	D
inhibitorji CYP 2D6 inhibitorji CYP 1A2	antidepresivi (SSRI)	fluvoksamin, sertralin, paroksetin	!	moderate	D
nespecifični inhibitorji CYP	zdravila za zdravljenje ulkusa in gastroezofagealnega refluksa	cimetidin	!	moderate	D
induktorji CYP 1A2 induktorji CYP 3A4 aditivni zaviralni učinki na OŽS	antiepileptiki	fenobarbital	!	moderate	D
induktorji CYP 1A2 induktorji CYP 3A4 sinergistično ↑ tveganje za supresijo kostnega mozga	antiepileptiki	karbamazepin	!	M	X
inhibitorji CYP 2D6 inhibitorji CYP 2C19 podaljšanje dobe QT	antidepresivi (SSRI)	citalopram	!	M	X
aditivni hipotenzivni učinki	antihipertenzivi	propranolol	!	moderate	C
		lizinopril, enalapril	!	moderate	
podaljšanje dobe QT	antipsihotiki	mezoridazin, pimozid, tioridazin, ziprazidon		M	X
		droperidol		M	D
	protivirusne učinkovine (inhibitorji proteaz)	sakvinavir		M	X

	protivirusne učinkovine (zaviralci nenukleozidne reverzne transkriptaze)	rilpivirin		M	D
	kinoloni	sparfloksacin		M	X
		gemifloksacin, levofloksacin, moksifloksacin, ofloksacin		M	D
	antidepresivi (SSRI)	escitalopram		M	X
	antiaritmiki	ibutilid, dofetilid, kinidin, dizopiramid, amiodaron, dronedaron, sotalol		M	X
		flekainid, propafenon		M	D
	prokinetiki	cisaprid		M	X
	antihistaminiki	astemizol, terfenadin		M	X
	antiprogestageni	mifepriston		M	X
	antiestrogeni	toremifen		M	X
		tamoksifen		M	D
	ketolidni antibiotiki	telitromicin		M	X
	antimalariki	lumefantrin, halofantrin		M	X
	imunomodulatorji	takrolimus		M	X
	citostatiki	arzenov trioksid, sorafenib, vemurafenib, vandetanib		M	X
		krizotinib, lapatinib, pazopanib, sunitinib		M	D
	makrolidi antibiotiki	azitromicin		M	D
	antiemetiki	dolasetron, granisetron, ondansetron		M	D
antimikotiki	vorikonazol		M	D	

	zdravila za zdravljenje BHP (antagonisti na adrenergičnih receptorjih α)	alfuzosin		M	D
	zdravila za zdravljenje Cushingove bolezni	pasireotid		M	D
	opioidi	metadon		M	D
	tuberkulostatiki	bedakilin		M	D
	zdravila za zdravljenje raka prostate (antagonisti GnRH)	degareliks		M	D
	rentgensko kontrastno sredstvo	perflutren		M	D
sinergistično ↑ tveganja za supresijo kostnega mozga	protivirusne učinkovine	zidovudin		M	X
	antiaritmiki	prokainamid		M	X
	antimikotiki	flucitozin		M	X
	antibiotiki	kloramfenikol, linezolid		M	X
	zdravila za zdravljenje mielofibroze	ruksolitinib		M	X
	imunomodulatorji	aldeslevkin, interferoni α -2a, 2b, lenalidomid, pomalidomid, talidomid, tofacitinib		M	X
	citostatiki, imunomodulatorji	metotreksat, ciklofosfamid		M	X
	citotoksični antibiotiki (aktinomicini)	daktinomycin		M	X

	citostatiki	fludarabin, azacitidin, rituksimab, alemtuzumab, altretamin, bendamustin, beksaroten, bosutinib, bortezomib, busulfan, kabazitaksel, kapecitabin, karboplatin, karfilzomib, karmustin, klorambucil, cisplatin, kladribin, klofarabin, citarabin, doksorubicin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin, dakarbazin, dasatinib, decitabin, doketaksel, irinotekan, iksabepilon, etopozid, eribulin, floksuridin, fluorouracil, gemcitabin, hidroksiurea, ifosfamid, imatinib, lomustin, mekloretamin, melfalan, merkaptopurin, oksaliplatin, nelarabin, mitomicin, mitoksantron, paklitaksel, pemetreksed, pentostatin, prokarbazin, ponatinib, streptozocin, topotekan, temozolomid, tenipozid, tiogvanin, tiotepa, iodin tositumumab, vinorelbin, vinblastin		M	X
		romidepsin		M	D
	radioterapevtiki	iritumomab		M	X
	zdravila za zdravljenje pljučnice	pentamidin		M	D
	antimalariki	primakin		M	D
aditivni antimuskarinski učinki aditivni zaviralni učinki na OŽS podaljšanje dobe QT	antipsihotiki	asenapin, paliperidon, iloperidon, kvetiapin		M	X
podaljšanje dobe QT aditivni antidopaminergični učinki (↑ EPS)	zdravila za zdravljenje bolezni živčnega sistema (hiperkinetične motorične motnje s Huntingtonovo horeo)	tetrabenazin		M	X
podaljšanje dobe QT sinergistično ↑ tveganja za supresijo kostnega mozga	citostatiki	nilotinib		M	X
aditivni antidopaminergični učinki	antiemetiki	metoklopramid		M	X
aditivni zaviralni učinki na	antipsihotiki	klorpromazin, haloperidol, risperidon		M	D

OŽS podaljšanje dobe QT	antidepresiv	trazodon		M	D
aditivni zaviralni učinki na OŽS	zdravila za zdravljenje narkolepsije	natrijev oksibat		M	D
neznan mehanizem	antiepileptiki	valproat	!	minor	
	benzodiazepini	diazepam, lorazepam,	!	M	D
		flurazepam, alprazolam, klobazam, klorazepat, estazolam, midazolam, oksazepam, kvazepam, triazolam, temazepam, klordiazepoksid		M	D
	stabilizatorji razpoloženja	litij	!	moderate	C
	tirostatiki	metimazol		M	X
OLANZAPIN					
inhibitorji CYP 1A2	kinoloni	ciprofloksacin	!	minor	D
induktorji CYP 1A2		tobak	!		
inhibitorji CYP 1A2 inhibitorji CYP 2D6	antidepresivi (SSRI)	fluvoksamin	!	moderate	D
induktorji CYP 1A2 induktorji glukuroniltransferaze	antiepileptiki	karbamazepin	!	moderate	D
	protivirusne učinkovine	ritonavir	!	moderate	
induktorji presnovnih encimov	antiepileptiki	valproat	!	moderate	C
aditivni antidopaminergični učinki	antiemetiki	metoklopramid		M	X
aditivni zaviralni učinki na OŽS	zdravila za zdravljenje narkolepsije	natrijev oksibat		M	D
neznan mehanizem (↑ zaviralni učinki na OŽS in kardiorespiratorni sistem)	benzodiazepini (intravensko)	diazepam, lorazepam, klordiazepoksid, klonazepam, midazolam, klorazepat	!	M	X
SERTINDOL					

inhibitorji CYP 3A	zdravila za zdravljenje ulkusa in gastroezofagealnega refluksa	cimetidin	X		
	zaviralci napetostno odvisnih Ca-kanalov tipa L	diltiazem, nifedipin, verapamil	X		
	antimikotiki (azoli)	ketokonazol, itrakonazol	X		
inhibitorji CYP 3A4	protivirusne učinkovine	inhibitorji proteaz	X		
inhibitorji CYP 2D6	antidepresivi (SSRI)	fluoksetin, paroksetin	!		
encimski induktorji	antiepileptiki	karbamazepin, fenitoin	!		
inhibitorji CYP 3A4 podaljšanje dobe QT	makrolidni antibiotiki	klaritromicin, eritromicin	X		
podaljšanje dobe QT	antihistaminiki	terfenadin	!		
SULPIRID					
adsorpcija (↓ c _p , posledično ↓ učinkovitost)	zdravljenje ulkusa	antacidi (Al/Mg-hidroksid)	!		D
		sukralfat	!		D
ZIPRAZIDON					
podaljšanje dobe QT	antipsihotiki	asenapin, klorpromazin, klozapin, droperidol, haloperidol, iloperidon, mezoridazin, paliperidon, pimoqid, kvetiapin, tioridazin		M	X
		levomepromazin (metotrimeprazin)		M	D
	antidepresivi (SSRI)	escitalopram, citalopram		M	X
	makrolidni antibiotiki	eritromicin, azitromicin, klaritromicin		M	X
	ketolidni antibiotik	telitromicin		M	X
	antiaritmiki	amiodaron, kinidin, dizopiramid, dofetilid, dronedaron, flekainid, ibutilid, prokainamid, propafenon, sotalol		M	X

	protivirusne učinkovine(zaviralci nenukleozidne reverzne transkriptaze)	rilpivirin		M	X
	protivirusne učinkovine (inh.proteaz)	sakvinavir		M	X
	kinoloni	gemifloksacin, levofloksacin, moksifloksacin, ofloksacin, sparfloksacin		M	X
		norfloksacin, ciprofloksacin		M	D
	antiestrogeni	toremifen		M	X
		tamoksifen		M	D
	antidepresivi	trazodon		M	X
	antiemetiki	ondansetron, granisetron, dolasetron		M	X
	prokinetiki	cisaprid		M	X
	antimikotiki	vorikonazol		M	X
	antiprogestageni	mifepriston		M	X
	zdravila za zdravljenje stabilne angine pektoris	ranolazin		M	X
	zdravila za zdravljenje pljučnice	pentamidin		M	X
	zdravila za zdravljenje Cushingove bolezni	pasireotid		M	X
	zdravila za zdravljenje BHP (antagonisti na adrenergičnih receptorjih α)	alfuzosin		M	X
zdravila za zdravljenje bolezni živčnega sistema (hiperkinetične motorične motnje s Huntingtonovo horeo)	tetrabenazin		M	X	
antihistaminiki	astemizol, terfenadin		M	X	

	opiodi	metadon		M	X
	tuberkulostatik	bedakilin		M	X
	antimalariki	klorokin, kinin, halofantrin, lumefantrin		M	X
		meflokin		M	D
	zdravila za zdravljenje raka prostate (antagonist G _n RH)	degareliks		M	X
	citostatiki	arzenov trioksid, krizotinib, eribulin, lapatinib, nilotinib, pazopanib, romidepsin, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib		M	X
		dasatinib		M	D
	rentgenska kontrastna sredstva	perflutren		M	X
	protivirusne učinkovine	foskarnet		M	D
	antimuskariniki	solifenacin		M	D
	mišični relaksanti	tizanidin		M	D
	antiparkinsoniki	apomorfin		M	D
	anestetiki	halotan		M	D
	diuretiki	indapamid		M	D
	glikopeptidni antibiotiki	telavancin		M	D
	zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije	vardeafil		M	D
	imunomodulatorji	fingolimod, takrolimus		M	D
aditivni antidopaminergični učinki	antiemetiki	metoklopramid		M	X
aditivni zaviralni učinki na OŽS	zdravila za zdravljenje narkolepsije	natrijev oksibat		M	D
ZOTEPIN					

podaljšanje dobe QT	učinkovine , ki podaljšajo dobo QT		!		
neznan mehanizem (aditivni sedativni učinki) (↑ c _p zotepina, posledično podaljšanje dobe QT)	benzodiazepini	diazepam	!		
neznan mehanizem (↑ c _p zotepina, posledično podaljšanje dobe QT)	antidepresivi (SSRI)	fluoksetin	!		
ASENAPIN					
aditivni antimuskarinski učinki in zaviralni učinki na OŽS podaljšanje dobe QT	antipsihotiki	klozapin		M	X
podaljšanje dobe QT	antipsihotiki	droperidol, haloperidol (intravensko in ↑ odmerek od priporočenega), iloperidon (okrepljen s prisotnostjo inhibitorjev CYP 2D6 in/ali 3A4), mezoridazin, pimoziid, tioridazin, ziprazidon		M	X
	antidepresivi (SSRI)	citalopram, escitalopram		M	X
	kinoloni	moksifloksacin, sparfloksacin		M	X
	protivirusne učinkovine (inhibitorji proteaz)	sakvinavir		M	X
	antiaritmiki	amiodaron, kinidin, dizopiramid, dofetilid, dronedaron, ibutilid, prokainamid, sotalol		M	X
	antiemetiki	dolasetron		M	X
	prokinetiki	cisaprid		M	X
	antiprogestageni	mifepriston		M	X
	antiestrogeni	toremifen		M	X
	opioidi	metadon		M	X

	zdravila za zdravljenje Cushingove bolezni	pasireotid		M	X
	tuberkulostatiki	bedakilin		M	X
	antimalariki	lumefantrin, halofantrin		M	X
	citostatiki	krizotinib, arzenov trioksid, nilotinib, vandetanib, vemurafenib		M	X
aditivni antidopaminergični učinki	antiemetiki	metoklopramid		M	X
pomanjkanje dopamina podaljšanje dobe QT	zdravila za bolezni živčnega sistema (hiperkinetične motorične motnje s Huntingtonovo horeo)	tetrabenazin		M	X
aditivni zaviralni učinki na OŽS	zdravila za zdravljenje narkolepsije	natrijev oksibat		M	D
PALIPERIDON					
indukcija ledvičnega glikoproteina P (↓ konc. paliperidona)	tuberkulostatiki	rifampicin	!	moderate	C
	antidepresivi	šentjanževka	!	moderate	C
podaljšanje dobe QT	antipsihotiki	ziprazidon, droperidol, haloperidol, iloperidon, mezoridazin, tioridazin, pimozid		M	X
	kinoloni	moksifloksacin, sparfloksacin		M	X
	protivirusne učinkovine	sakvinavir		M	X
	antiaritmiki	amiodaron, kinidin, dizopiramid, dofetilid, ibutilid, dronedaron, sotalol, prokainamid		M	X
	antidepresivi (SSRI)	citalopram, escitalopram		M	X
	antiemetiki	dolasetron		M	X
	prokinetiki	cisaprid		M	X
	antiestrogeni	toremifen		M	X
	antiprogestageni	mifepriston		M	X

	zdravila za zdravljenje Cushingove bolezni	pasireotid		M	X
	opioidi	metadon		M	X
	tuberkulostatiki	bedakilin		M	X
	antimalariki	lumefantrin, halofantrin		M	X
	imunomodulatorji	fingolimod		M	D
aditivni antiuskarinski učinki in zaviralni učinki na OŽS podaljšanje dobe QT	antipsihotiki	klozapin		M	X
aditivni antidopaminergični učinki	antiemetiki	metoklopramid		M	X
pomanjkanje dopamina podaljšanje dobe QT	zdravila za zdravljenje bolezni živčnega sistema (hiperkinetične motorične motnje s Huntingtonovo horeo)	tetrabenazin		M	X
aditivni zaviralni učinki na OŽS	zdravila za zdravljenje narkolepsije	natrijev oksibat		M	D
KLASIČNI ANTIPSIHOTKI					
HALOPERIDOL					
induktorji CYP	antiepileptiki	karbamazepin, fenobarbital, fenitoin	!	moderate	D
	tuberkulostatiki	rifampicin	!	minor	D
inhibitorji CYP 2D6	antidepresivi	bupropion	!	M	D
		venlafaksin	!	minor	C
	protivirusne učinkovine	ritonavir	!	moderate	D
inhibitorji CYP 3A4	antimikotiki	itakonazol	!	moderate	D
inhibitorji CYP 2D6 aditivni antidopaminergični učinek (↑ EPS)	antidepresivi (SSRI)	fluoksetin	!	moderate	D

inhibitorji CYP 2D6, 3A4 in/ali 1A2 aditivni antidopaminergični učinek (↑ EPS)	antidepresivi (SSRI)	fluvoksamin	!	moderate	C
inhibitorji CYP 2D6 podaljšanje dobe QT	antipsihotiki	klorpromazin	!	M	D
inhibitorji CYP 2D6 aditivno epileptogeno delovanje	antidepresivi	bupropion		M	D
aditivni antidopaminergični učinki podaljšanje dobe QT	(A+A)	risperidon	!	M	D
aditivni zaviralni učinki na OŽS	antidepresivi (SSRI)	sertralin	!	moderate	C
podaljšanje dobe QT	antidepresivi (SSRI)	escitalopram	!	M	X
		citalopram		M	X
	antiaritmiki	kinidin	!	M	D
		amiodaron, dizopiramid, dofetilid, dronedaron, ibutilid, prokainamid, sotalol		M	X
		flekainid, propafenon		M	D
	virostatiki	sakvinavir		M	X
	antipsihotiki	asenapin, iloperidon, mezoridazin, paliperidon, kvetiapin, pimozid, tioridazin, ziprazidon		M	X
		klorpromazin, droperidol, levomepromazin (metotrimeprazin), risperidon		M	D
	kinoloni	sparfloksacin		M	X
		levofloksacin, gemifloksacin, ofloksacin, moksifloksacin		M	D
ketolidni antibiotiki	telitromicin		M	X	

	antiprogestageni	mifepriston		M	X
	antiestrogeni	toremifen		M	X
	prokinetiki	cisaprid		M	X
	antihistaminiki	astemizol, terfenadin		M	X
	antimalariki	halofantrin, lumefantrin, kinin klorokin		M	X
	citostatiki	arzenov trioksid, nilotinib, vandetanib, vemurafenib		M	X
		krizotinib, eribulin, lapatinib, pazopanib, romidepsin, sorafenib, sunitinib		M	D
	protivirusne učinkovine (inhibitorji proteaz)	lopinavir		M	D
	protivirusne učinkovine (zaviralci nenukleozidne reverzne transkriptaze)	rilpivirin		M	D
	makrolidni antibiotiki	eritromicin, klaritromicin, azitromicin		M	D
	antidepresivi	trazodon		M	D
	antiestrogeni	tamoksifen		M	D
	zdravila za zdravljenje BHP (antagonisti na adrenergičnih receptorjih α)	alfuzosin		M	D
	antiparkinsoniki	apomorfin		M	D
	antiemetiki	granisetron, ondansetron, dolasetron		M	D
	antimikotiki	posakonazol, vorikonazol		M	D
	zdravila za zdravljenje Cushingove bolezni	pasiretoid		M	D
	zdravila za zdravljenje pljučnice	pentamidin		M	D

	zdravila za zdravljenje stabilne angine pektoris	ranolazin		M	D
	opioidi	metadon		M	D
	tuberkulostatiki	bedakilin		M	D
	zdravila za zdravljenje raka prostate (antagonisti GnRH)	degareliks		M	D
	rentgenska kontrastna sredstva	perflutren		M	D
aditivni antidopaminergični učinki (↑EPS)	antiemetiki	metoklopramid		M	X
podaljšanje dobe QT aditivni antidopaminergični učinki (↑EPS)	zdravila za zdravljenje bolezni živčnega sistema (hiperkinetične motorične motnje s Huntingtonovo horeo)	tetrabenazin		M	X
inhibicija privzema gvanetidina v adrenergični nevron (↓ antihipertenzivnega učinka)	antihipertenzivi	gvanetidin	!	moderate	
aditivni zaviralni učinki na OŽS podaljšanje dobe QT	antipsihotiki	klozapin		M	D
aditivni zaviralni učinki na OŽS	zdravila za zdravljenje narkolepsije	natrijev oksibat		M	D
neznan mehanizem (↑ zmedenost in zaspanost)	NSAID	indometacin	!	minor	C
KLORPROMAZIN					
kompetitivna inhibicija CYP 2D6 aditivni hipotenzivni učinki	antagonisti na adrenergičnih receptorjih β	propranolol	!	moderate	C
kompetitivna inhibicija CYP2D6 podaljšanje dobe QT	antipsihotiki	tioridazin		M	X

inhibitorji CYP 2D6 aditivno epileptogeno delovanje	antidepresivi	bupropion		M	D
inhibicija privzema gvanetidina v adrenergični nevron (↓ antihipertenzivnega učinka)	antihipertenzivi	gvanetidin	!	moderate	
aditivni ali sinergistični zaviralni učinki na OŽS in dihalni center	opioidi	petidin	!	moderate	C
adsorpcija (↓ c _p , posledično ↓ učinkovitosti)	zdravila za zdravljenje ulkusa	antacidi	!	minor	C
podaljšanje dobe QT	antipsihotiki	iloperidon, mezoridazin, pimoqid, ziprazidon		M	X
		haloperidol, droperidol		M	D
	antidepresivi (SSRI)	escitalopram, citalopram		M	X
	antiaritmiki	amiodaron, kinidin, dizopiramid, dofetilid, dronedaron, ibutilid, prokainamid, sotalol		M	X
	kinoloni	sparfloksacin		M	X
		moksifloksacin		M	D
	protivirusne učinkovine (inhibitorji proteaz)	sakvinavir		M	X
	prokinetiki	cisaprid		M	X
	antiprogestageni	mifepriston		M	X
	antiestrogeni	toremifen		M	X
	antimalariki	halofantrin, lumefantrin		M	X
	citostatiki	arzenov trioksid, vandetanib, vemurafenib		M	X
		krizotinib		M	D
antiemetiki	dolasetron		M	D	

	opioidi	metadon		M	D
	zdravila za zdravljenje Cushingove bolezni	pasireotid		M	D
	tuberkulostatiki	bedakilin		M	D
aditivni hipotenzivni učinki podaljšanje dobe QT	antidepresivi	trazodon	!	moderate	D
pomanjkanje dopamina podaljšanje dobe QT	zdravila za bolezni živčnega sistema (hiperkinetične motorične motnje s Huntingtonovo horeo)	tetrabenazin		M	X
aditivni antidopaminergični učinki	antiemetiki	metoklopramid		M	X
aditivni zaviralni učinki na OŽS	zdravila za zdravljenje narkolepsije	natrijev oksibat		M	D
aditivni zaviralni učinki na OŽS podaljšanje dobe QT	antipsihotiki	klozapin		M	D
neznan mehanizem (predlagana ↑ absorpcija ali ↓ jetrna presnova klorpromazina)	hormonska kontracepcija	etinilestradiol/norgestrel	!	moderate	
neznan mehanizem (↑ c _p klorpromazina, posledično podaljšanje dobe QT)	antimalariki	klorokin	!	moderate	D
		amodiakvin	!		
		Fansidar (sulfadoksin/pirimetamin)	!		C
neznan mehanizem (možno podaljšanje dobe QT)	stabilizatorji razpoloženja	litij	!	moderate	C
neznan mehanizem	zdravila za zdravljenje ulkusa in gastroezofagealnega refluksa	cimetidin	!	minor	C
	barbiturati	fenobarbital	!	minor	B
TIORIDAZIN					
inhibitorji CYP 2D6	antidepresivi	duloksetin	X	M	X

	antidepresivi (SSRI)	fluvoksamin, fluoksetin, paroksetin	X	M	X
		citalopram, escitalopram, sertralin		M	X
	urospazmolitiki	darifenacin	!	M	X
	antidepresivi	bupropion	!	M	X
	protivirusne učinkovine	ritonavir	!	M	X
	protivirusne učinkovine (zaviralci nenukleozidne reverzne transkriptaze)	delavirdin		M	X
	antipsihotiki	haloperidol		M	X
	benzodiazepini	klobazam		M	X
	zaviralci apetita (agonist serotoninskih receptorjev 5HT)	lorkaserin		M	X
	zdravila za zdravljenje ulkusa in gastroezofagealnega refluksa	cimetidin		M	X
	zdravila za zdravljenje prekomerno aktivnega sečnega mehurja	mirabegron		M	X
	antitrombotiki	tiklopidin		M	X
	antimikotiki	terbinafin		M	X
	NSAID	celekoksib		M	X
	antihistaminiki	difenhidramin		M	X
	paratiroideo zavirajoča zdravila	cinakalcet		M	X
	antimalariki	kinin, klorokin, lumefantrin		M	X
	zdravila za zdravljenje raka prostate (inhibitorji CYP 17)	abirateron		M	X
	citostatiki	imatinib		M	X
		gefitinib		M	D

inhibitorji CYP 2D6 aditivni hipotenzivni učinki	antagonisti na adrenergičnih receptorjih β	propranolol	!	M	C
kompetitivni inhibitorji CYP 2D6 in/ali podaljšanje dobe QT	antipsihotiki	klorpromazin		M	X
		flufenazin, perfenazin		M	D
	TCA	klomipramin, desipramin, imipramin		M	X
podaljšanje dobe QT	antipsihotiki	asenapin, klozapin, droperidol, iloperidon, mezoridazin, paliperidon, risperidon, pimozid, ziprazidon		M	X
	makrolidni antibiotiki	azitromicin, klaritromicin, eritromicin		M	X
	protivirusne učinkovine (zaviralci nenukleozidne reverzne transkriptaze)	rilpivirin		M	X
	protivirusne učinkovine (inhibitorji proteaz)	lopinavir, sakvinavir		M	X
	kinoloni	gemfloksacin, levofloksacin, moksifloksacin, ofloksacin, sparfloksacin		M	X
		ciprofloksacin, norfloksacin		M	D
	antiaritmiki	amiodaron, kinidin, dizopiramid, dofetilid, dronedaron, flekainid, ibutilid, prokainamid, propafenon, sotalol		M	X
	antiemetiki	ondansetron, granisetron, dolasetron		M	X
	ketolidni antibiotik	telitromicin		M	X
	prokinetiki	cisaprid		M	X
	zdravila za zdravljenje stabilne angine pektoris	ranolazin		M	X
antimikotiki	vorikonazol		M	X	
	flukonazol		M	D	

	opioidi	metadon		M	X
	antihistaminiki	terfenadin, astemizol		M	X
	antiestrogeni	toremifen, tamoksifen		M	X
	antiprogestageni	mifepriston		M	X
	zdravila za zdravljenje BHP (antagonisti na adrenergičnih receptorjih α)	alfuzosin		M	X
	zdravila za zdravljenje bolezni živčnega sistema (hiperkinetične motorične motnje s Huntingtonovo horeo)	tetrabenazin		M	X
	zdravila za zdravljenje Cushingove bolezni	pasireotid		M	X
	zdravila za zdravljenje pljučnice	pentamidin		M	X
	tuberkulostatiki	bedakilin		M	X
	antimalariki	halofantrin		M	X
	zdravila za zdravljenje raka prostate (antagonisti GnRH)	degareliks		M	X
	citostatiki	arzenov trioksid, krizotinib, eribulin, lapatinib, nilotinib, pazopanib, romidepsin, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib		M	X
		dasatinib, doksorubicin		M	D
	rentgenska kontrastna sredstva	perflutren		M	X
	glikopeptdni antibiotiki	telavancin		M	D
	antiparkinsoniki	apomorfin		M	D
	zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije	vardenafil		M	D

	antimuskariniki	solifenacin		M	D
	anestetiki	halotan		M	D
	mišični relaksanti	tizanidin		M	D
	imunomodulatorji	fingolimod, takrolimus		M	D
aditivna hepatotoksičnost podaljšanje dobe QT	antidepresivi	trazodon	!	M	X
aditivni antidopaminergični učinki	antiemetiki	metoklopramid		M	X
aditivni zaviralni učinki na OŽS	zdravila za zdravljenje narkolepsije	natrijev oksibat		M	D
neznani mehanizem (lahko nasprotni učinki na dopaminergično aktivnost in potenciranje kardiotoksičnosti)	simpatomimetiki	fenilpropanolamin	!	moderate	
neznani mehanizem (lahko aditivni antimuskarinski in zaviralni učinki na OŽS, podaljšanje dobe QT, ↑ metabolizem kvetiapina)	antipsihotiki	kvetiapin	!	M	X
neznani mehanizem	barbiturati	fenobarbital	!	minor	B
PERFENAZIN					
inhibitorji CYP 2D6	antidepresivi (SSRI)	fluoksetin, paroksetin	!	moderate	C
kompetitivni inhibitorji CYP 2D6 podaljšanje dobe QT	antipsihotiki	tioridazin		M	D
inhibitorji CYP 2D6 aditivno epileptogeno delovanje	antidepresivi	bupropion		M	D
aditivni antidopaminergični učinki	antiemetiki	metoklopramid		M	X

podaljšanje dobe QT	antipsihotiki	droperidol		M	D
	antiaritmiki	kinidin		M	D
aditivni zaviralni učinki na OŽS	zdr. narkolepsije	natrijev oksibat		M	D
TIOTIKSEN					
inhibicija privzema gvanetidina v adrenergični nevron (↓ antihipertenzivnega učinka)	antihipertenzivi	gvanetidin	!	moderate	
aditivni antidopaminergični učinki	antiemetiki	metoklopramid		M	X
aditivni zaviralni učinki na OŽS	zdravila za zdravljenje narkolepsije	natrijev oksibat		M	D
PIMOZID					
inhibitorji CYP 3A4	makrolidni antibiotiki	klaritromicin, eritromicin, azitromicin	X	M	X
	antimikotiki (azoli)	ketokonazol, itrakonazol	X	M	X
	antiemetiki	aprepitant	X	M	X
		grenivkin sok	X	M	X
	protivirusne učinkovine (inhibitorji proteaz)	atazanavir, darunavir, boceprevir, ritonavir, nelfinavir, fosamprenavir, sakvinavir, indinavir, telaprevir	X	M	X
	protivirusne učinkovine (zaviralci nenukleozidne reverzne transkriptaze)	efavirenz, delavirdin		M	X
	protivirusne učinkovine	kobicistat		M	X
	antidepresivi	nefazodon		M	X
	ketolidni antibiotiki	telitromicin		M	X
	antibiotiki (streptogramini)	dalfopristin		M	X
	zaviralci napetostno odvisnih Ca-kanalov tipa L	verapamil, diltiazem, nifedipin		M	X

	zdravila za zdravljenje astme (antagonisti na levkotrienskih receptorjih)	zafirlukast		M	X
	zdravila za zdravljenje astme (zaviralec biosinteze levkotrienov)	zileuton		M	X
	antiprogestagen	mifepriston		M	X
	antiemetiki	fosaprepitant		M	X
	antimikotiki	vorikonazol, posakonazol, itrakonazol, ketokonazol, flukonazol		M	X
	zdravila za zdravljenje hiponatriemije (antagonist vazopresina)	konivaptan		M	X
	spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil (antigonadotropini)	danazol		M	X
	tuberkulostatiki	izoniazid		M	X
	imunomodulatorji	ciklosporin		M	X
	citostatiki	imatinib		M	X
inhibitorji CYP 2D6	antidepresivi (SSRI)	fluoksetin, paroksetin, sertralin	X	M	X
	antidepresivi	bupropion		M	X
	zdravila za zdravljenje prekomerno aktivnega sečnega mehurja	mirabegron		M	X
	zdravila za zdravljenje ulkusa in gastroezofagealnega refluksa	cimetidin		M	X
	antimikotiki	terbinafin		M	X
	paratiroideo zavirajoča zdravila	cinakalcet		M	X
	urospazmolitiki	darifenacin		M	X

	zdravila za zdravljenje raka prostate (inhibitorji CYP 17)	abirateron		M	X
inhibitorji CYP 2D6 inhibitorji CYP 3A4	antidepresivi (SSRI)	fluvoksamin	X	M	X
inhibitorji CYP 2D6 podaljšanje dobe QT	antiaritmiki	kinidin		M	X
podaljšanje dobe QT	antipsihotiki	asenapin, klorpromazin, klozapin, droperidol, haloperidol, iloperidon, mezoridazin, levomepromazin (metotrimeprazin), paliperidon, kvetiapin, risperidon, tioridazin, ziprazidon		M	X
	protivirusne učinkovine (inhibitorji proteaz)	lopinavir		M	X
	protivirusne učinkovine (zaviralci nenukleozidne reverzne transkriptaze)	rilpivirin		M	X
	protivirusne učinkovine (zaviralci DNK-polimeraze)	foskarnet		M	D
	kinoloni	gemifloksacin, ciprofloksacin, levofloksacin, moksifloksacin, norfloksacin, ofloksacin, sparfloksacin		M	X
	antiaritmiki	amiodaron, dizopiramid, dofetilid, dronedaron, flekainid, ibutilid, prokainamid, propafenon, sotalol		M	X
	antidepresivi	trazodon		M	X
	prokinetiki	cisaprid		M	X
	antiemetiki	ondansetron, granisetron, dolasetron		M	X
	antihistaminiki	terfenadin, astemizol		M	X
	zdravila za zdravljenje BHP (antagonisti na adrenergičnih receptorjih α)	alfuzosin		M	X

	antiestrogeni	toremifen, tamoksifen		M	X
	zdravila za zdravljenje stabilne angine pektoris	ranolazin		M	X
	zdravila za zdravljenje pljučnice	pentamidin		M	X
	zdravila za zdravljenje Cushingove bolezni	pasireotid		M	X
	zdravila za zdravljenje bolezni živčnega sistema (hiperkinetične motorične motnje s Huntingtonovo horeo)	tetrabenazin		M	X
	opiodi	metadon, propoksifen		M	X
	antimalariki	meflokin, kinin, halofantrin, klorokin, lumefantrin,		M	X
	tuberkulostatiki	bedakilin		M	X
	imunomodulatorji	takrolimus		M	X
		fingolimod		M	D
	zdravila za zdravljenje raka prostate (antagonist GnRH)	degareliks		M	X
	citostatiki	arzenov trioksid, dasatinib, krizotinib, doksorubicin, eribulin, lapatinib, nilotinib, pazopanib, romidepsin, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib		M	X
	rentgenska kontrastna sredstva	perflutren		M	X
	diuretiki	indapamid		M	D
	glikopeptidni antibiotiki	telavancin		M	D
	mišični relaksanti	tizanidin		M	D
	zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije	vardeafil		M	D

	antimuskariniki (zmanjšanje aktivnosti sečnega mehurja)	solifenacin		M	D
	antiparkinsoniki	apomorfin		M	D
	anestetiki	halotan		M	D
↑ izločanje K (hipokaliemija), posledično ↑ tveganje za ventrikularne aritmije	zdravila za zdravljenje glavkoma (inhibitorji karboanhidraze)	acetazolamid		M	X
antipsihotiki ↓ prag za epileptične napade (↑ tveganje za pojav epileptičnih napadov)	psihostimulansi (simpatomimetiki z osrednjim delovanjem)	atomoksetin		M	X
aditivni antidopaminergični učinki	antiemetiki	metoklopramid		M	X
aditivni zaviralni učinki na OŽS	zdravila za zdravljenje narkolepsije	natrijev oksibat		M	D
neznan mehanizem (potenciran učinek pimozida na podaljšanje dobe QT)	antidepresivi (SSRI)	citalopram	X	M	X
		escitalopram		M	X
FLUFENAZIN					
inhibitorji CYP 2D6 aditivno epileptogeno delovanje	antidepresivi	bupropion		M	D
aditivni antidopaminergični učinki	antiemetiki	metoklopramid		M	X
podaljšanje dobe QT	antipsihotiki	droperidol, tioridazin		M	D
	antiaritmiki	kinidin		M	D
aditivni zaviralni učinki na OŽS	zdravila za zdravljenje narkolepsije	natrijev oksibat		M	D
LEVOMEPRMAZIN (METOTRIMEPRAZIN)					
kompetitivna inhibicija CYP 2D6 in/ali podaljšanje dobe QT	antipsihotiki	tioridazin		M	X

podaljšanje dobe QT	antipsihotiki	pimozid		M	X
		droperidol, haloperidol, iloperidon, mezoridazin, ziprazidon		M	D
	protivirusne učinkovine (inhibitorji proteaz)	sakvinavir		M	D
	kinoloni	sparfloksacin		M	D
	antiaritmiki	amiodaron, kinidin, dizopiramid, dofetilid, dronedaron, ibutilid, prokainamid, kinidin		M	D
	antiprogestagen	mifepriston		M	D
	antiestrogeni	toremifen		M	D
	prokinetiki	cisaprid		M	D
	citostatiki	arzenov trioksid, nilotinib, vandetanib, vemurafenib		M	D
aditivni antidopaminergični učinki	antiemetiki	metoklopramid		M	X
aditivni ali sinergistični zaviralni učinki na OŽS in antimuskarinsko delovanje	antiepileptiki	topiramid, zonisamid		M	D
DROPERIDOL					
podaljšanje dobe QT	antipsihotiki	asenapin, iloperidon, mezoridazin, paliperidon, pimozid, kvetiapin, tioridazin, ziprazidon		M	X
		perfenazin, klozapin, flufenazin, haloperidol, levomepromazin (metotrimeprazin), proklorperazin, risperidon, trifluoperazin		M	D
	protivirusne učinkovine (inhibitorji proteaz)	sakvinavir		M	X
	protivirusne učinkovine (zaviralci nenukleozidne reverzne transkriptaze)	rilpivirin		M	D

	kinoloni	sparfloksacin		M	X
		gemifloksacin, levofloksacin, moksifloksacin, ofloksacin		M	D
	antidepresivi (SSRI)	citalopram, escitalopram		M	X
	antiaritmiki	kinidin, dizopiramid, dofetilid, dronedaron, ibutilid, sotalol, prokainamid, amiodaron		M	X
		flekainid, propafenon		M	D
	antihistaminiki	astemizol, terfenadin		M	X
	prokinetiki	cisaprid		M	X
	antiestrogeni	toremifen		M	X
	ketolidni antibiotiki	telitromicin		M	X
	antimalariki	halofantrin, lumefantrin, kinin		M	X
		klorokin		M	D
	citostatiki	arzenov trioksid, nilotinib, vandetanib, vemurafenib		M	X
		krizotinib, lapatinib, eribulin, pazopanib, sorafenib, sunitinib, romidepsin		M	D
	makrolidni antibiotiki	klaritromicin, azitromicin, eritromicin		M	D
	benzodiazepini	alprazolam, klordiazepoksid, klobazam, klonazepam, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, lorazepam, midazolam, oksazepam, kvazepam, temazepam		M	D
	antidepresivi	trazodon		M	D
	antiemetiki	dolasetron, granisetron, ondansetron		M	D

	opioidi	kodein, fentanil, hidromorfon, buprenorfin, butorfanol, levorfanol, metadon, nalbufin, oksimorfon, morfin, sufentanil, remifentanil, alfentanil,		M	D
	antimikotiki	vorikonazol		M	D
	mišični relaksanti	tizanidin		M	D
	zdravila za zdravljenje pljučnice	pentamidin		M	D
	zdravila za zdravljenje stabilne angine pektoris	ranolazin		M	D
	zdravila za zdravljenje Cushingove bolezni	pasireotid		M	D
	antiparkinsoniki	apomorfin		M	D
	zdravila za zdravljenje BHP (antagonisti na adrenergičnih receptorjih α)	alfuzosin		M	D
	zdravila za zdravljenje raka prostate (antagonisti GnRH)	degareliks		M	D
	tuberkulostatiki	bedakilin		M	D
	rentgenska kontrastna sredstva	perflutren		M	D
aditivni antidopaminergični učinki	antiemetiki	metoklopramid		M	X
podaljšanje dobe QT hipokaliemija (pri dolgotrajni uporabi)	antiprogestageni	mifepriston		M	X
pomanjkanje dopamina podaljšanje dobe QT	zdravila za bolezn živčnega sistema (hiperkinetične motorične motnje s Huntingtonovo horeo)	tetrabenazin		M	X
aditivni zaviralni učinki na OŽS	zdravila za zdravljenje narkolepsije	natrijev oksibat		M	D
PROMAZIN					

inhibitorji CYP 2D6 aditivno epileptogeno delovanje	antidepresivi	buropion		M	
kompetitivna inhibicija CYP 2D6 in/ali podaljšanje dobe QT	antipsihotiki	tioridazin		M	
podaljšanje dobe QT	antipsihotiki	droperidol, haloperidol (intravensko in ↑ odmerek od priporočenega), iloperidon (okrepljen s prisotnostjo inhibitorjev CYP 2D6 in/ali 3A4), mezoridazin, pimoziid, ziprazidon		M	
	protivirusne učinkovine (inhibitorji proteaz)	sakvinavir		M	
	kinoloni	gatifloksacin, grepafloksacin, sparfloksacin, moksifloksacin		M	
	antidepresivi (SSRI)	citalopram, escitalopram		M	
	antiaritmiki	amiodaron, kinidin, dizopiramid, dofetilid, dronedaron, ibutilid, prokainamid, sotalol		M	
	prokinetiki	cisaprid		M	
	antiemetiki	dolasetron		M	
	antiestrogeni	toremifen		M	
	opioidi	metadon		M	
	zdravila za zdravljenje Cushingove bolezni	pasireotid		M	
	tuberkulostatiki	bedakilin		M	
	antimalariki	lumefantrin, halofantrin		M	
	imunomodulatorji	fingolimod		M	
citostatiki	arzenov trioksid, krizotinib, nilotinib, vandetanib, vemurafenib		M		

aditivni antimuskarinski učinki in zaviralni učinki na OŽS podaljšanje dobe QT	antipsihotiki	klozapin		M	
pomanjkanje dopamina podaljšanje dobe QT	zdravila za bolezni živčnega sistema (hiperkinetične motorične motnje s Huntingtonovo horeo)	tetrabenazin		M	
podaljšanje dobe QT hipokaliemija (pri dolgotrajni uporabi)	antiprogestageni	mifepriston		M	
aditivni ali sinergistični zaviralni učinki na OŽS in antimuskarinsko delovanje	antiepileptiki	topiramat		M	
		zonisamid		M	
aditivni antidomapinergični učinki	antiemetiki	metoklopramid		M	
aditivno epileptogeno delovanje aditivni zaviralni učinki na OŽS	opioidi	tramadol		M	
aditivni zaviralni učinki na OŽS	zdravila za zdravljenje narkolepsije	natrijev oksibat		M	

Legenda: Stockley-Stockley's *Drug Interactions Pocket Companion*, DIC-podatkovna zbirka *Drug Interaction Checker*, LEXI-podatkovna zbirka *Lexicomp*, Stockley !-interakcije, pri katerih je potrebno prilagoditi odmerk, Stockley X-interakcije, ki so lahko življenjsko ogrožajoče, DIC M-klinično zelo pomembne interakcije, kombinaciji se je potrebno izogibati, DIC moderate-klinično zmerno pomembne interakcije, kombinaciji se navadno izogibamo, DIC minor-klinično minimalno pomembne interakcije, Lexi B-klinično nepomembne interakcije, Lexi C-interakcije, pri katerih je potrebno redno spremljati terapijo, Lexi D-interakcije, pri katerih se priporoča spremenjen režim odmerjanja ali menjava terapije, Lexi X-sočasna uporaba kombinacije zdravil je kontraindicirana, SSRI-selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina, EPS-ekstrapiramidni neželeni učinki, OŽS-osrednji živčni sistem, BHP-benigno povečanje prostate, GnRH-gonadotropin sproščujoči hormon, NSAID-nesteroidni antirevmatiki, c_p-plazemska koncentracije, ↑-povečanje, ↓-zmanjšanje