

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

KATJA NAGODE

DIPLOMSKA NALOGA
UNIVERZITETNI TMTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2014

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

KATJA NAGODE

**VREDNOTENJE INTERAKCIJ MED ZDRAVILI PRI BOLNIKI S
SHIZOFRENIJO, SHIZOTIPSKO IN BLODNJAVO MOTNJO V
PSIHIATRI NI BOLNIŠNICI IDRIJA**

**EVALUATION OF DRUG INTERACTIONS AMONG PATIENTS
WITH SCHIZOPHRENIA, SCHIZOTYPAL AND DELUSIONAL
DISORDER IN PSYCHIATRIC HOSPITAL IDRIJA**

Ljubljana, 2014

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof. dr. Ale-a Mrharja, mag. farm. in somentorstvom Cvetke Ba ar Bole, mag. farm., spec. klin. farm.

Zahvala

Zahvaljujem se mentorju prof. dr. Ale-u Mrharju, mag. farm. in somentorici Cvetki Ba ar Bole, mag. farm., spec. klin. farm. za strokovno pomo , usmerjanje in spodbudne besede pri izdelavi diplomske naloge in Mitji Pi-larju, mag. farm. za neprecenljive nasvete, predloge in pomo pri obdelavi podatkov in izdelavi diplomske naloge.

Zahvaljujem se druflini, ki mi je med -tudijem stala ob strani, me podpirala in spodbujala. Iskrena hvala tudi prijateljem in so-olcem za pomo , podporo in spodbudne besede, predvsem pa »ta lu-tnim« za nepozabna -tudentska leta.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Ale-a Mrharja, mag. farm. in somentorstvom Cvetke Ba ar Bole, mag. farm., spec. klin. farm.

Ljubljana, julij 2014

Katja Nagode

Predsednik komisije: prof. dr. Danijel Kikelj, mag. farm.

lan komisije:izr. prof. dr. Mitja Kos, mag. farm.

VSEBINA

1. UVOD	1
1.1. PSIHOZE IN SHIZOFRENIJA.....	1
1.2. ANTIPSIHOTIKI	3
1.3. INTERAKCIJE MED ZDRAVILI	8
1.3.1. Fizikalne/kemi ne oziroma farmacevtske interakcije med zdravili	8
1.3.2. Farmakokineti ne interakcije med zdravili.....	8
1.3.3. Farmakodinami ne interakcije med zdravili	10
1.4. POTENCIALNE IN KLINI NO IZRAFIENE INTERAKCIJE MED ZDRAVILI	10
2. NAMEN DELA.....	16
3. MATERIALI IN METODE.....	17
3.1. ZBIRANJE PODATKOV	17
3.2. DOLO ANJE POTENCIALNIH INTERAKCIJ MED ZDRAVILI.....	17
3.3. DVE SKUPINI BOLNIKOV	18
3.4. ISKANJE ZNAKOV IN SIMPTOMOV	18
3.5. POVEZAVA MED ZNAKI IN SIMPTOMI TER KLINI NO IZRAFIENIMI INTERAKCIJAMI.....	19
3.6. ANALIZA PODATKOV	20
4. REZULTATI IN RAZPRAVA	21
4.1. POTENCIALNE INTERAKCIJE TIPA X IN D	21
4.1.1. Celotna skupina bolnikov, vklju enih v raziskavo	21
4.1.2. Dve podskupini bolnikov	24
4.2. SPLO TNE LASTNOSTI PRVE IN DRUGE SKUPINE BOLNIKOV	25
4.3. PRVA SKUPINA BOLNIKOV	28
4.3.1. Tvevilo potencialnih interakcij tipa X in D glede na posamezno hospitalizacijo	28

4.3.2. Število potencialnih interakcij tipa X in D glede na bolnika	30
4.4. PRISOTNOST ZNAKOV IN SIMPTOMOV V PRVI IN DRUGI SKUPINI BOLNIKOV	32
4.5. IZRAŽENI ZNAKI IN SIMPTOMI IN NJIHOVA POVEZANOST S POTENCIALNIMI INTERAKCIJAMI TIPA X IN D.....	44
4.6. OMEJITVE LEXICOMPA.....	59
4.7. OMEJITVE RAZISKAVE.....	60
5. SKLEP	61
6. LITERATURA.....	63
7. PRILOGE.....	66

SEZNAM PREGLEDNIC

Preglednica I: Razdelitev antipsihotikov na klasi ne, atipi ne in anorganske spojine, glede na farmakolo-ke skupine	4
Preglednica II: Nefeleni u inki antipsihotikov, primerjava	7
Preglednica III: Nefeleni dogodki, povezani z zdravili	13
Preglednica IV: Najpogosteje predpisane zdravilne u inkovine	22
Preglednica V: Najpogostej-e potencialne interakcije tipa X, ki so bile dolo ene pri bolnikih	23
Preglednica VI: Najpogostej-e potencialne interakcije tipa D, ki so bile dolo ene pri bolnikih	24
Preglednica VII: ^T evilo bolnikov in hospitalizacij v posamezni skupini	25
Preglednica VIII: Demografski podatki bolnikov	26
Preglednica IX: Hospitalizacije in ^T evilo bolni-ni nih dni, glede na bolnika	26
Preglednica X: Povpre no skupno ^T evilo zdravil in povpre no ^T evilo antipsihotikov, glede na posamezno hospitalizacijo bolnika	27
Preglednica XI: Povpre no skupno ^T evilo zdravil in povpre no ^T evilo antipsihotikov, glede na bolnika	28
Preglednica XII: Povpre no ^T evilo potencialnih interakcij, glede na posamezno hospitalizacijo bolnika	28
Preglednica XIII: Povpre no ^T evilo potencialnih interakcij, glede na bolnika	30
Preglednica XIV: ^T evilo hospitalizacij, pri katerih so se pojavili/se niso pojavili znaki ali simptomi ob hkratni odsotnosti potencialne interakcije	48
Preglednica XV: Odstotek hospitalizacij, pri katerih so se pojavili znaki ali simptomi ob so asni prisotnosti potencialne interakcije; ni hospitalizacij, s prisotno potencialno interakcijo in odsotnostjo znaka ali simptoma	49
Preglednica XVI: Odstotek hospitalizacij, pri katerih se znaki ali simptomi ob so asni prisotnosti potencialne interakcije niso pojavili; ni hospitalizacij, s prisotno potencialno interakcijo in so asno prisotnostjo znaka ali simptoma	50
Preglednica XVII: Znaki in simptomi, pri katerih so odstotki izraflenosti ob hkratni prisotnosti potencialne interakcije ve ji kot odstotki neizraflenosti znakov in simptomov ob hkratni prisotnosti potencialne interakcije	51

Preglednica XVIII: <i>Znaki in simptomi, pri katerih so odstotki izraženosti ob hkratni prisotnosti potencialne interakcije manj-i kot odstotki neizraženosti znakov in simptomov ob hkratni prisotnosti potencialne interakcije</i>	52
Preglednica XIX: <i>Znaki in simptomi, ki se ob prisotnosti in ob odsotnosti potencialne interakcije niso izrazili</i>	54
Preglednica XX: <i>Znaki in simptomi, ki so se izrazili ob odsotnosti potencialne interakcije</i>	55
Preglednica XXI: <i>Znaki in simptomi, pri katerih je odstotek odsotnosti znaka ali simptoma ob so asni prisotnosti potencialne interakcije ve ji od odstotka prisotnosti znaka ali simptoma in odsotnosti potencialne interakcije</i>	56
Preglednica XXII: <i>Znaki in simptomi, pri katerih je odstotek odsotnosti znaka ali simptoma ob so asni prisotnosti potencialne interakcije manj-i od odstotka prisotnosti znaka ali simptoma in odsotnosti potencialne interakcije</i>	57

SEZNAM SLIK

Slika 1: Delež posameznih hospitalizacij z dolo enim številom potencialnih interakcij tipa X.....	29
Slika 2: Delež posameznih hospitalizacij z dolo enim številom potencialnih interakcij tipa D.....	29
Slika 3: Delež bolnikov z dolo enim številom potencialnih interakcij tipa X.....	30
Slika 4: Delež bolnikov z dolo enim številom potencialnih interakcij tipa D.....	31
Slika 5: Primerjava izraženih znakov in simptomov v prvi skupini z drugo skupino bolnikov, glede na posamezno hospitalizacijo; izraženo v odstotkih	35
Slika 6: Primerjava izraženih znakov in simptomov v prvi skupini z drugo skupino bolnikov, glede na bolnika; izraženo v odstotkih.....	36
Slika 7: Primerjava izraženosti znakov in simptomov: najpogostejši iz prve skupine bolnikov v primerjavi z odstotki izraženosti v drugi skupini bolnikov, glede na bolnika; ...	42
Slika 8: Primerjava izraženosti znakov in simptomov: najpogostejši iz druge skupine bolnikov v primerjavi z odstotki izraženosti v prvi skupini bolnikov, glede na bolnika;	44
Slika 9: Prisotnost znaka ali simptoma z ali brez prisotnosti potencialne interakcije, glede na posamezno hospitalizacijo; znaki ali simptomi in ostali podatki se nanašajo samo na prvo skupino bolnikov; v odstotkih	47
Slika 10: Prisotnost/odsotnost znaka ali simptoma ob hkratni prisotnosti potencialne interakcije za znak ali simptom, glede na hospitalizacijo; znaki ali simptomi in ostali podatki se nanašajo samo na prvo skupino bolnikov; v odstotkih.....	53
Slika 11: Odsotnost znaka ali simptoma ob hkratni prisotnosti potencialne interakcije v primerjavi s prisotnostjo znaka ali simptoma in hkratni odsotnosti potencialne interakcije, glede na hospitalizacijo; znaki ali simptomi in ostali podatki se nanašajo samo na prvo skupino bolnikov; v odstotkih	58

SEZNAM ENA B

Ena ba 1: <i>Odstotek prisotnosti znaka ali simptoma in prisotnosti potencialne interakcije</i>	20
Ena ba 2: <i>Odstotek odsotnosti znaka ali simptoma in prisotnosti potencialne interakcije</i>	20
Ena ba 3: <i>Odstotek prisotnosti znaka ali simptoma in odsotnosti potencialne interakcije</i>	20

SEZNAM PRILOG

Priloga 1: <i>Strukturne formule klasi nih in atipi nih antipsihotikov</i>	66
Priloga 2: <i>Kratki opisi mehanizmov in klini na manifestacija najbolj pogostih interakcij tipa X</i>	67
Priloga 3: <i>Kratki opisi mehanizmov in klini na manifestacija najbolj pogostih interakcij tipa D</i>	69
Priloga 4: <i>Prisotnost znakov ali simptomov glede na posamezno hospitalizacijo in glede na bolnika, za obe skupini bolnikov</i>	71
Priloga 5: <i>Prisotnost/odsotnost znakov ali simptomov v povezavi s prisotnostjo/odsotnostjo potencialnih interakcij; znaki in simptomi se nana-ajo na 1. skupino bolnikov, glede na posamezno hospitalizacijo</i>	74

POVZETEK

Shizofrenija, shizotipska in blodnjava motnja so duševne bolezni, ki se v prvi vrsti zdravijo z antipsihotiki. Poleg antipsihotikov bolniki za zdravljenje teh bolezni pogosto prejemajo še vrsto drugih zdravil. Polifarmakoterapija je eden glavnih vzrokov za nastanek potencialnih interakcij med zdravili. Incidenca potencialnih interakcij je običajno nekajkrat večja od incidence klinično izraženih interakcij med zdravili.

V diplomski nalogi smo želeli pridobiti splošno sliko o potencialnih in klinično izraženih interakcijah med zdravili, ki so bile prisotne pri bolnikih in njihovo vzročno-posledično povezavo. Spremljali smo bolnike s shizofrenijo, shizotipsko in blodnjavo motnjo, ki so bili sprejeti na zdravljenje v Psihiatrično bolnišnico Idrija med decembrom 2009 in novembrom 2010.

V raziskavo je bilo vključenih 311 bolnikov. Pri pregledu potencialnih interakcij med zdravili, ki so jih bolniki prejemali, smo našli 76 različnih interakcij tipa X in 174 različnih interakcij tipa D. Pri 35 (11,3 %) bolnikih ni bilo prisotnih potencialnih interakcij tipa X in D. Vsi ostali bolniki (88,7 %) so imeli prisotno vsaj eno potencialno interakcijo tipa X ali D. Več kot polovica bolnikov je imela vsaj eno, kar 41 (13,2 %) bolnikov pa je imelo najmanj 3 potencialne interakcije tipa X. Spremljali smo znake in simptome, ki so se pojavljali pri dveh skupinah bolnikov: 1. skupina ó tisti, ki so imeli najmanj 3 potencialne interakcije tipa X in 2. skupina ó tisti, ki potencialnih interakcij tipa X in D niso imeli. Pri večini znakov in simptomov je bil odstotek izraženosti precej večji v 1. skupini bolnikov, kar bi lahko pripisali klinično izraženim interakcijam med zdravili tipa X in D. Znake in simptome, ki so bili prisotni v 1. skupini bolnikov, smo povezali s potencialnimi interakcijami tipa X in D, ki so bile pri hospitalizacijah bolnikov prisotne, in ugotovili, da je bila pri malo manj kot polovici (47,2 %) izraženih znakov in simptomov pri hospitalizacijah bolnikov v ozadju potencialna interakcija tipa X in/ali D, torej je bil znak ali simptom lahko posledica klinično izražene interakcije tipa X in/ali D. Če se je znak ali simptom izrazil ob sočasno odsotni potencialni interakciji tipa X ali D za znak ali simptom, le ta ni bil posledica klinično izražene interakcije tipa X ali D, ampak je bil verjetno posledica bolezni ali nefarmakoloških učinkov zdravil. Če je bil znak ali simptom ob sočasni prisotnosti potencialne interakcije tipa X in/ali D odsoten, je bilo verjetno za klinično neizražene interakcije med zdravili.

ABSTRACT

Schizophrenia, schizotypal and delusional disorder are mental illnesses that are primarily treated with antipsychotics. In addition to antipsychotics, patients often receive numerous other drugs. Polypharmacy is one of the main causes for potential drug interactions. Incidence of potential drug interactions is usually much greater than the incidence of clinically expressed drug interactions. Our aim was to obtain a general overview regarding the potential and clinically expressed drug interactions that have been observed among patients and their cause-and-effect relationship. For this reason, patients with schizophrenia, schizotypal and delusional disorder that were admitted to the Psychiatric hospital Idrija between December 2009 and November 2010 had been followed.

The study included 311 patients. Among them, we have identified 76 different potential drug interactions of type X and 174 different potential drug interactions of type D. For 35 (11,3 %) patients no potential drug interactions of type X or D had been observed. All other patients (88,7 %) had at least one potential drug interaction of type X or D. More than half of the patients had at least one, and 41 (13,2 %) patients had at least 3 potential drug interactions of type X. We have also monitored the signs and symptoms that occurred in two groups of patients: 1st group ó patients with at least 3 potential drug interactions of type X and 2nd group ó patients with no potential drug interactions of type X or D. Percentages of expression for the majority of the signs and symptoms were much greater in the 1st group of patients, which may be due to clinically expressed drug interactions of type X and D. We have linked the signs and symptoms that occurred only in the 1st group of patients to the potential drug interactions of type X and D that were present during hospitalizations of patients and discovered that less than less than half (47,2 %) of the expressed signs and symptoms can be linked to the potential drug interaction of type X and/or D. Therefore, a sign or a symptom may be a result of clinically expressed interactions of type X and/or D. If a sign or a symptom occurred and any potential drug interaction of type X or D was absent, that sign or symptom could not have been a result of clinically expressed drug interaction of type X or D. The cause of its occurrence was probably a consequence of illness or adverse effects of the drugs. If a sign or a symptom did not occur despite the simultaneous presence of potential drug interaction of type X or D, it is probably a result of clinically unexpressed drug interactions.

SEZNAM OKRAJMAV

ADR	Nefelen dogodek, povezan z zdravili
ATC	Anatomsko-terapevtsko-kemi na klasifikacija zdravil
AUC	Povr-ina pod krivuljo, plazemske koncentracije u inkovine v odvisnosti od asa
c_{max}	Maksimalna serumska koncentracija zdravila
CfiS	Centralni fliv ni sistem
DSM-IV	Diagnosti ni in statisti ni priro nik du-evnih bolezni
EEG	Elektroencefalogram
EPS	Ekstrapiramidni sindrom
HIV	Virus humane imunske pomanjkljivosti
IVZ	In-titut za varovanje zdravja Republike Slovenije
KOPB	Kroni na obstruktivna plju na bolezen
MKB-10	Mednarodna klasifikacija bolezni
nADR	Nefelen dogodek, povezan z zdravili, ki ga ni mo prepre iti
OCD	Obsesivna kompulzivna motnja
pADR	Nefelen dogodek, povezan z zdravili, ki ga je mo prepre iti
PBI	Psihiatri na bolni-nica Idrija
pH	$-\log[H^+]$
QTcI	QTc interval
SmPC	Povzetek glavnih zna ilnosti zdravila
SSRI	Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina
$t_{1/2}$	Razpolovni as
TD	Tardivna diskinezija

1. UVOD

1.1. PSIHOZE IN SHIZOFRENIJA

V slovenskem medicinskem slovarju je termin psihoza opisan z naslednjimi besedami: širok pojem za duševne bolezni, pri katerih so porušene osnovne psihične funkcije, zlasti ustvarjanje, mišljenje in odnos do realnega sveta (1). Psihoza je sindrom oziroma mešanica simptomov, ki jih lahko povežemo z veliko različnimi duševnimi motnjami. Ne spada med specifične motnje in ni uvrščena v diagnostične sheme v Mednarodni klasifikaciji bolezni (MKB-10) in je niti v Diagnostičnem in statističnem priročniku duševnih bolezni (DSM-IV). Pri psihozah so običajno prisotne blodnje, halucinacije, neorganiziran govor in obnašanje ter hudo pomanjkanje realnosti. Gre za skupek simptomov, ki pri bolniku vodijo do oslabljenih mentalnih zmoglosti, odzivnosti, sposobnosti prepoznavanja realnosti in komuniciranja (2). Izraza psihoze in psihotične motnje opisujeta veliko hudih duševnih bolezni, pri katerih so prisotne motnje mišljenja in izgubljen stik z realnostjo zaradi blodnj in halucinacij bolnika. Tem se lahko pridruživajo tudi motnje razpoloženja in vedenja (3). Pri psihotičnih motnjah so psihotični simptomi ena njihovih glavnih značilnosti. Motnje, pri katerih je psihoza ena od temeljnih značilnosti in pomemben simptom ob postavitvi diagnoze: shizofrenija, psihotične motnje, ki jih povzročijo alkohol in druge psihoaktivne snovi, shizofreniformna motnja, shizoafektivna motnja, blodnjava motnja, kratka psihotična motnja, deljena psihotična motnja, psihotične motnje zaradi splošnega zdravstvenega stanja. Obstajajo tudi motnje, kjer so psihotični simptomi prisotni, ampak niso nujno potrebni za postavitev diagnoze (manija, depresija, kognitivne motnje, Alzheimerjeva demenca) (2). Psihoze so lahko paranoidne, neorganizirane, vznemirjene, depresivne, sočasno se lahko pojavijo motnje motorike in zaznavanja. Med psihotične motnje spadajo tudi shizofrenija, shizotipska in blodnjava motnja. V Mednarodni klasifikaciji bolezni so razvrščene pod kodo F20-F29, kjer je shizofrenija najpomembnejša in skupina (4).

Shizofrenija (F20-MKB-10) je najpogostejša in najbolj znana psihotična motnja. Shizofrenija ni sinonim za psihozo, temveč je le eden od mnogih vzrokov za pojav psihoze (2). Prizadene približno 1 % populacije (2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10). Po definiciji je shizofrenija motnja, ki mora trajati 6 mesecev ali dlje in zajema vsaj en mesec blodnj, halucinacij, neorganiziranega govora, katatonije in negativnih simptomov (2). Simptomi shizofrenije so pogosto razdeljeni v pozitivne in negativne, po nekaterih virih pa tudi v kognitivne (2, 5). Je

progresivna kronična duševna bolezen, do katere pride zaradi motnje v delovanju možganov. Značilne so motnje zaznavanja, vedenja, ustvovanja in mišljenja, medtem ko intelektualne sposobnosti običajno niso prizadete. Sčasoma lahko pride do določenih kognitivnih pomanjkljivosti. Bolniki lahko simptome občutijo na različne načine, kot fenomen miselnega odmeva, vsiljevanja, vcepljanja misli, odtegotovanja misli, poiziljanja misli po radiu ali kot blodnjavo zaznavanje in nadzorovanje, vplivanje, oviranje ali kot prisluhe, ki v tretji osebi opravljajo bolnika, kot miselne motnje in negativne simptome (4, 6). Shizofrenija se pojavlja tako pri moških kot pri ženskah, pri vseh rasnih in etničnih skupinah, ne glede na socialni status, večinoma med 15. in 45. letom. Moški najpogosteje zbolijo med 15. in 25. letom, ženske pa med 25. in 35. letom. Po 40. letu je prvi pojav redek, vendar ni izključen (6, 7). Običajno se shizofrenija pojavi že v mladosti, v obdobju odraslosti, z neznačilnimi znaki, ki jih strokovnjaki sprva lahko zamenjajo z znaki, značilnimi za večino najstnikov: opuščanje pri obveznostih v šoli in doma, zmanjšanje aktivnosti, zaprtost vase. Prisotnost teh znakov ne pomeni prisotnosti duševne bolezni, vendar če trajajo več mesecev, je potrebno poiskati strokovno pomoč. Raziskave kažejo, da zgodnje zdravljenje simptomov zmanjšuje možnost kasnejšega razvoja shizofrenije, ustrezna zdravila lahko celo preprečijo njen razvoj. Pomembno je predvsem to, da se za bolezen zdravi, preden se popolnoma razvije (6). Za shizofrenijo so značilne epizode bolezni, ki so sestavljene iz akutnih faz. Takrat so simptomi najbolj izraziti, nato pa sledi faza stabilizacije. Bolezen lahko poteka tudi kontinuirano. Lahko pride tudi samo do ene epizode ali nekaj epizod, katerim nato sledi popolna ali delna remisija (4, 8). Kontinuirana bolezen je značilna predvsem za tiste bolnike, pri katerih se je bolezen pozno pojavila. Velik delež bolnikov, ki so dolgotrajno hospitalizirani, ima kontinuirano shizofrenijo (8, 9). Bolniki lahko razvijejo kritičnost do svoje bolezni in imajo vanjo vpogled s pomožjo vključevanja v psihoterapevtske in socioterapevtske postopke ter z jemanjem zdravil (3, 6). S tem lahko brez večjih težav funkcionirajo na vseh področjih življenja. Shizofrenija je za večino bolnikov dolgotrajna in kronična bolezen, zato morajo vse življenje jemati zdravila ali pa potrebujejo dodatno skrb. Mnogi bolniki ob rednem jemanju zdravil živijo polno in produktivno življenje (6).

Shizotipska motnja (F21-MKB-10) je motnja, pri kateri je prisotno neudobno vedenje, socialni umik, anomalije mišljenja in ustvovanja, ki so podobne tistim pri shizofreniji. V nobeni fazi ni opaziti določenih značilnih shizofrenih znakov (4, 7). Navadno se pojavi v

zgodnji odrasli dobi, lahko pa tudi že v otroštvu ali v adolescenci. Zboli 3 % populacije, pogostejša je pri moških. Potek motnje je kroničen, spreminja se le intenzivnost (7). Simptomi shizotipske motnje so: hladen, neustrezen ustveni ton, anhedonija, nenavadno, eskcentrično vedenje, tujnja po socialni izolaciji, bizarne in paranoidne ideje, ki ne dosegajo blodnjavih razsežnosti (magično mišljenje, telepatske sposobnosti, jasnovidnost, neobičajna verovanja) (4, 7), motnje mišljenja in percepcije, prehodne, navidezno psihotične epizode z živahnimi iluzijami, slušnimi in drugimi halucinacijami in blodnjaviimi razmišljanji, ki niso izzvani od zunaj. Vse to ne izpolnjuje kriterijev za shizofrenijo (4). Po intenzivnem stresu ali brez njega lahko pri bolniku s shizotipsko motnjo pride do prehodne psihotične epizode s halucinacijami, intenzivnimi iluzijami in blodnjami. Vse skupaj traja le nekaj minut ali ur in običajno ne doseže kriterijev za akutne in prehodne psihotične motnje (7).

Blodnjava motnja (F22-MKB-10) je motnja, pri kateri pride do razvoja ene same blodnje ali pa sistema soodnosnih blodenj. Običajno so motnje trajne, lahko tudi doživljenjske (4). Blodnjavosti ni mogoče uvrstiti med shizofrenijo, afektivne motnje ali med organsko povzročeno duševno motnjo (4, 7). Vsebina blodenj je lahko zelo raznolika. Sem ne spadajo jasne in trajne slušne halucinacije, shizofreni simptomi (blodnje nadzorovanja, izrazita ustvena otopelost) ter ostala motilna bolezen. Občasne slušne halucinacije, še posebej pri starostnikih, te diagnoze ne izključujejo, sploh če niso tipične shizofrene in so le manjši del celotne klinične slike (4).

1.2. ANTIPSIHOTIKI

Antipsihotiki so zdravila za zdravljenje shizofrenije in ostalih psihotičnih motenj (10). Bolezni ne ozdravijo, temveč le blažijo njene simptome, saj zmanjšujejo ali celo odpravljajo blodnje, psihotični nemir in halucinacije. Če s terapijo nadaljujemo tudi po umiritvi akutne epizode, delujejo zaščitno in tako preprečujejo ponovitev akutne psihotične epizode (7). Ker vzroki za nastanek shizofrenije še vedno niso poznani, je zdravljenje osredotočeno na odpravljanje simptomov bolezni. Zdravljenje zajema terapijo z antipsihotiki v smiselni kombinaciji z različnimi psihosocialnimi pristopi v akutni in kronični fazi bolezni (5, 7). Takšen pristop se danes uporablja pri večini bolnikov, gre za celostno obravnavo shizofrenije (7). Na voljo je več različnih antipsihotikov, ki jih delimo v tri skupine: prva generacija-klasični (tipični) antipsihotiki in druga generacija-novejši (atipični) antipsihotiki (5, 7, 9, 10, 11, 12) ter anorganske spojine (6 Preglednica I (13)). Če

primerjamo strukturne formule klasi nih in atipi nih antipsihotikov ó Priloga 1, vidimo, da se skupini fle na prvi pogled mo no razlikujeta.

Preglednica I: Razdelitev antipsihotikov na klasi ne, atipi ne in anorganske spojine, glede na farmakolo-ke skupine (11, 13)

	ATC klasifikacija	farmakolo-ka skupina	antipsihotiki
klasi ni antipsihotiki N05A	N05AA	fenotiazini z alifatsko stransko verigo	levomepromazin, promazin
	N05AB	fenotiazini s piperazinovo strukturo	flufenazin
	N05AD	derivati butirofenona	haloperidol
	N05AF	derivati tioksantena	flupentiksol, zuklopentiksol
	N05AL	benzamidi	sulpirid
atipi ni antipsihotiki N05A	N05AE	derivati indola	ziprazidon
	N05AH	diazepini, oksazepini in tiazepini	klozapin, kvetiapin, olanzapin
	N05AL	benzamidi	amisulprid
	N05AX	drugi antipsihotiki	aripiprazol, paliperidon, risperidon
anorganske spojine N05A	N05AN	litij	litij

Legenda: **ATC ó** anatomsko-terapevtsko-kemi na klasifikacija zdravil.

Antipsihotiki so antagonisti ali delni agonisti dopaminskih receptorjev (9, 10). Klasi ni antipsihotiki blokirajo dopaminske receptorje in s tem vplivajo na dopaminsko nevrottransmisijo. Obstaja najmanj pet razli nih farmakolo-kih podtipov dopaminskih receptorjev in ve razli nih molekularnih izooblik. Pri zdravljenju psihoti nih motenj ima veliko vlogo blokada dopaminskega receptorja D₂ (7, 10, 12). Antipsihotiki imajo razli no afiniteto za vezavo na dopaminske receptorje (7). Poleg dopaminskih receptorjev, antipsihotiki v razli nem razmerju blokirajo tudi serotoninske 5-HT₂, noradrenergi ne ₁, histaminske H₁ in acetilholinske M₁ receptorje (7, 9, 10). Novej-i, atipi ni antipsihotiki imajo ve jo afiniteto za vezavo na serotoninske receptorje, predvsem na podtip 5-HT₂, kot za vezavo na dopaminske receptorje, prav tako pa imajo ve jo afiniteto za vezavo na druge nevrottransmitterske sisteme. Terapevtski u inki zdravljenja z antipsihotiki se ne pokaflejo nemudoma, ampak z zamikom nekaj tednov (7). Antagonisti na aktivnost na D₂ receptorjih v mezolimbi nem sistemu naj bi vodila do zmanj-anja pozitivnih simptomov shizofrenije. Po sistemski aplikaciji antipsihotiki ne razlikujejo med D₂ receptorji v mezolimbi nem sistemu in ostalimi D₂ receptorskimi sistemi v moffganih, zato blokirajo

vse D₂ receptorje. Vezava antipsihotikov na D₂ receptorje v nigrostriatni poti tako vodi do nefelenih u inkov, povezanih z nefeleno motoriko, vezava na D₂ receptorje v tuberoinfundibularni poti vodi do povečanja izločanja prolaktina (dopamin zavira izločanje prolaktina), vezava na D₂ receptorje v mezolimbični poti, v delu za nagrajevanje, vodi do zmanjšanja občutljivosti na učinke in vezava na D₂ receptorje v prefrontalnem korteksu verjetno vodi do poslabšanja negativnih simptomov shizofrenije. Ker vsi antipsihotiki delujejo kot antagonisti na D₂ receptorje, bi pričakovali, da pri vseh pride do prenehanja nefelenih u inkov, a temu ni tako. Nekateri antipsihotiki imajo še druge farmakološke aktivnosti (antagonizem muskarinskega receptorja v holinergičnem sistemu, antagonizem 5-HT₂ receptorja v serotoninskem sistemu), ki blažijo prej omenjene neželene učinke. Antagonizem 5-HT₂ serotonergičnega receptorja vodi do zmanjšanja negativnih in kognitivnih simptomov shizofrenije. Nekateri fenotiazinski antipsihotiki povzročajo manj ekstrapiramidnih nefelenih u inkov kot drugi, kar je povezano z antagonistično aktivnostjo u inkovine na muskarinskih receptorjih. Nekateri atipični antipsihotiki so prav tako muskarinski antagonisti. Običajno je prisotno ravnovesje med aktivnostjo D₂ in muskarinskih receptorjev. Aplikacija antipsihotikov in s tem blokiranje D₂ receptorjev vodi do povečanja sproščanja acetilholina k muskarinskim receptorjem, kar vodi do ekstrapiramidnih nefelenih u inkov. Do njih ne pride, če u inkovina tudi na muskarinskih receptorjih deluje kot antagonistično. To vodi do novih nefelenih u inkov: zaprtje, suha usta, zamegljen vid (9).

Klasične antipsihotike delimo na nizkopotentne in visokopotentne (7, 12). S potentnostjo opišemo učinek antipsihotika ob vezavi na dopaminski D₂ receptor (12). Pri nizkopotentnih (npr. promazin) so za doseganje uinkov potrebni večji odmerki zdravila, veljajo tudi za bolj sedativne, zato se bolj pogosto uporabljajo ob psihomotorični vznemirjenosti. Za nizkopotentne antipsihotike so značilni tudi kardiovaskularni neželene učinki. Pri visokopotentnih antipsihotikih (npr. flufenazin, haloperidol) so za doseganje uinkov potrebni manjši odmerki zdravila, pogosteje pa povzročajo ekstrapiramidne neželene učinke (7).

Atipične antipsihotike so razvili, ker so želeli izboljšati farmakološki profil klasičnih antipsihotikov. Ugotovili so povezavo med ekstrapiramidnimi neželene učinki in blokado dopaminskih receptorjev v nigrostriatni poti. Blokada dopaminskih receptorjev v mezolimbični poti je povezana z atipičnimi neželene učinki. Atipični antipsihotiki delujejo na

multiple neurotransmitterske sisteme (7), odpravljajo psihotično simptomatiko, tako pozitivno kot negativno. Močnejša pojava ekstrapiramidnega sindroma (EPS) (12) in povečanega prolaktina v serumu je značilna (7, 9). Prvi razviti atipični antipsihotik je klozapin (7, 12). V zadnjih dvajsetih letih se atipične antipsihotike predpisuje pogosteje kot klasične, vzrok je v večji varnosti (12).

Učinkovitost različnih antipsihotikov je primerljiva. Razlikujejo se predvsem v profilu neželjenih učinkov, to pa pomembno vpliva na izbor zdravila (14). Preglednica II prikazuje primerjavo tveganja za pojav različnih neželjenih učinkov antipsihotikov. EPS je ena glavnih slabosti klasičnih antipsihotikov, medtem ko se pri atipičnih antipsihotikih ta neželjeni učinek pojavlja redkeje. Povečano izločanje prolaktina je bolj značilno za neželene učinke klasičnih antipsihotikov. Do dremavosti in sedacije pride pri večini antipsihotikov, običajno po neprekinjeni terapiji izgineta. Pri nekaterih fenotiazinskih antipsihotikih pride do sedativnih in antiemetičnih učinkov, kot posledica antagonistične aktivnosti na H₁ histaminskih receptorjih. Antagonistična aktivnost na adrenergičnih receptorjih vodi do ortostatske hipotenzije, vpliva na atipično aktivnost nima. Povečanje telesne mase je pogost in težaven neželjeni učinek. Atipični antipsihotiki vodijo do povečanega tveganja za nastanek sladkorne in kardiovaskularnih bolezni (9).

Medtem ko vsi antipsihotiki učinkovito nadzorujejo pozitivne simptome shizofrenije, jih je večina neučinkovita pri blaženju negativnih simptomov. Z atipičnimi antipsihotiki so nekaj teh pomanjkljivosti uspeli odpraviti (7, 9).

Preglednica II: Nefeleni u inki antipsihotikov, primerjava (7, 11, 12)

nefelen u inek/u inkovina	klasi ni antipsihotiki	aripirazol	klozapin	olanzapin	kvetiapin	risperidon	ziprazidon
antiholinergi ni u inki	0 do +++	0 do ++	+++	0 do ++	+ do ++	0 do ++	0 do ++
dislipidemija	+ do ++	0	+++	+++	++	+	0
EPS	+ do +++	+ do ++	+ do ++	0 do ++	0 do +	+ do +++	0 do +
epilepti ni napadi	0 do +	+	+++	+	0 do +	0 do +	0 do +
hiperprolaktinemija	++ do +++	0	0	0 do +	0	+ do +++	0 do ++
hipotenzija	+ do +++	+	0 do +++	+ do ++	++	++	+
nevrolepti ni maligni sindrom	+ do ++	+	+	+	+	+	+
podalj-an QTc interval	0 do +++	+	0 do +++	0 do +	0 do +	0 do +	0 do ++
pove anje telesne mase	0 do ++	0 do +	+++	++ do +++	+ do ++	+ do ++	0 do +
sedacija	+ do +++	+ do ++	+++	+ do ++	++	0 do ++	0 do ++
sladkorna bolezen tipa 2	+	+	++	++	+	+	+
spolna nezmofnost	++ do +++	+	+	+	+	++	+

Legenda: +++ - zelo pogosti, veliko tveganje, mo an u inek; ++ - pogosti, srednje tveganje, zmeren u inek; + - redki, majhno tveganje, blag u inek; 0 - redko oz. jih ni, malo ali ni v podatkih; (EPS ó ekstrapiramidni sindrom).

1.3. INTERAKCIJE MED ZDRAVILI

Do interakcije med zdravili lahko pride, ko bolnik sočasno prejema dve ali več zdravil. V telesu nato pride do kombinacije njihovih učinkov (15). Najbolj pogosta posledica interakcij je spremenjen učinek zdravila, saj eno zdravilo spremeni učinek drugega zdravila (15, 16). Različna zdravila imajo na organizem lahko podobne učinke, takrat govorimo o sinergizmu, aditivnosti ali potenciranju učinkov, učinki pa so lahko tudi nasprotni, govorimo o antagonizmu (15). Interakcija med zdravili se torej pojavi ob prisotnosti drugega zdravila, ki spremeni naravo, jakost in trajanje učinka določene odmerka prvega zdravila (17). Interakcije med zdravili lahko razdelimo v tri skupine (15):

1.3.1. Fizikalne/kemične oziroma farmacevtske interakcije med zdravili

Gre za najbolj predvidljive interakcije, saj se pojavijo zaradi nekompatibilnosti med zdravili, preden jih bolnik prejme (10, 15). Ko se npr. v injekcijski brizgi zmešajo zdravila, ki so fizikalno ali kemično nekompatibilna, lahko nastanejo oborine ali soli, ki imajo lahko spremenjeno delovanje, lahko so nevarne ali neuporabne. Spremenjena topnost učinkovin je najbolj pogost razlog za fizikalno nekompatibilnost (15). Gre za tako imenovano farmacevtsko interakcijo (9, 16).

1.3.2. Farmakokinetične interakcije med zdravili

So najpogostejše in hkrati najbolj nepredvidljive interakcije med zdravili (9, 18). Do sprememb v farmakokinetiki prvega zdravila pride zaradi sočasne prejemanja drugega zdravila, ki lahko vpliva na spremembe v hitrosti absorpcije, porazdelitve, presnove in izločanja prvega zdravila (9, 15, 16, 18). Aplikacija drugega zdravila lahko spremeni koncentracijo aktivne oblike prvega zdravila na mestu delovanja. Lahko pride do povečanja ali zmanjšanja koncentracije (9, 18). Te interakcije lahko merimo s kinetičnimi parametri, kot so površina pod krivuljo (AUC), razpolovni čas ($t_{1/2}$) in maksimalna serumsko koncentracija (c_{max}) zdravila (16). Sprememba v **hitrosti absorpcije** je klinično najbolj pomembna pri zdravilih, ki jih bolnik prejme enkratno, npr. analgetiki, antihistaminiki. Hitrost absorpcije običajno vpliva le na maksimalno krvno koncentracijo učinkovine po enkratnem odmerku, na koncentracijo učinkovine v krvi v stacionarnem stanju pa nima vpliva. Če ob medsebojnem delovanju zdravil pride do zmanjšane obsega absorpcije ene ali več sočasno uporabljenih zdravil, se srednja koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju lahko zmanjša, tudi pod minimalno terapevtsko koncentracijo. Zdravilo v tem primeru ne bo učinkovito (15). Gastrointestinalna absorpcija je upoštevna

z zdravili, ki upoasnjujejo gastri no praznjenje, npr. atropin, opiat, pospeena pa je z zdravili, ki pospeujejo gastri no praznjenje, npr. metoklopramid (9). **Porazdelitev u inkovine** po telesu v farmakokinetiki podajamo z navideznim volumnom porazdelitve (koncentracija u inkovine v krvi glede na odmerek, vnesen v krvni obtok). U inkovine se po telesu porazdelijo po krvi in tkivih. Kako se razdelijo, je odvisno od fizikalno kemijskih lastnosti u inkovine, prekrvavljenosti tkiv in sposobnosti vezave u inkovine na plazemske in tkivne beljakovine (15). Interakcije z vplivom na porazdelitev u inkovine so redko klini no pomembne. Prva u inkovina lahko izpodrine drugo u inkovino z njenih vezavnih mest na tkivnih ali plazemskih proteinih. To privede do poveanja koncentracije proste druge u inkovine, temu pa obijno sledi povean obseg izloanja, zato bistvenih sprememb v koncentraciji proste u inkovine v plazmi ni, zmanjaja pa se celotna koncentracija u inkovine (prosta + vezana) (9). **Presnova u inkovin** poteka predvsem s pomojo encimskih sistemov. Je ena pomembnejih poti odstranjevanja u inkovin iz krvi in organov (15). V farmakokineti ne interakcije med zdravili je vkljuenih veliko razlikih encimskih sistemov (18), najbolj pomemben je encimski sistem citokrom P450 (16, 18). Gre za jetrne encime, ki izvajajo prvo fazo presnove u inkovin (18). Nekatere u inkovine lahko poveajo, druge zmanjajo kataliti ni u inek encimov, s tem pa pomembno vplivajo na obseg in hitrost presnove (9, 15). Primeri u inkovin, ki inducirajo presnovne encime: fenobarbital, rifampicin, fenitoin, karbamazepin, etanol; u inkovine, ki inhibirajo presnovne encime: inhibitorji protonske pnalke, imunosupresivi, alopurinol, kloramfenikol, cimetidin, ciprofloksacin, kortikosteroidi, eritromicin, inhibitorji monoamin oksidaze, ritonavir (9, 16). Indukcija presnovnih encimov je eden od pomembnejih vzrokov za interakcije med zdravili (9). Privede do poveane koncentracije encimov in s tem poveane presnove u inkovin, kar vodi do manjih plazemskih koncentracij in manjše terapevtske u inkovitosti (9, 18). Ve kot 200 u inkovin povzroa indukcijo presnovnih encimov in s tem zmanjanje farmakoloških u inkov drugih u inkovin. Inhibicija, predvsem CYP encimov, upoasni presnovo drugih u inkovin, povea plazemske koncentracije in tako povea njihovo delovanje in s tem tudi toksi nost. Ko u inkovina deluje preko svojega aktivnega presnovka, inhibicija presnovnih encimov povzroa izgubo aktivnosti u inkovine. Hitrost pretoka krvi skozi jetra vpliva na stopnjo inaktivacije u inkovin, ki so v veliki meri podvrjene predsistemski presnovi. U inkovine z negativnim inotropnim u inkom na srce (propranolol) lahko zmanjajo pretok krvi skozi jetra in s tem presnovo drugih u inkovin (lidokain). Temu pravimo **hemodinamski u inek** (9). Pogosto

pride tudi do sprememb pri **izlo anju preko ledvic** - izlo anju u inkovin s se em (15). Mehanizmi interakcij med zdravili, pri katerih eno zdravilo vpliva na stopnjo renalne eksekrecije drugega zdravila, zajemajo spremembe v vezavi na proteine in s tem spremembe v glomerulni filtraciji, inhibiciji tubulne sekrecije, spremembi pretoka urina in spremembi pH urina (9).

1.3.3. Farmakodinami ne interakcije med zdravili

Do spremembe v farmakodinamiki zdravila pride ob vezavi dveh u inkovin na isto tar o v organizmu. Poznamo ve vrst tar : receptorje, encime, ionske kanale in prena-alce. Farmakolo-ki receptorji so beljakovinske makromolekule, lahko so sestavljeni tudi iz nukleinskih kislin. Na mestu delovanja mora imeti u inkovina dve lastnosti: mora imeti afiniteto do receptorja in se nanj vezati, mora pa tudi sprofliti kaskado sprememb, ki se na koncu merijo kot klini ni u inek (15). Pri farmakodinami nih interakcijah pride do sprememb u inkov enega zdravila ob prisotnosti drugega, so asno pa ne pride do nobenih sprememb v kinetiki (16). Ob aplikaciji prvega zdravila pride do spremembe v farmakolo-kem u inku drugega zdravila, ob tem pa se koncentracija drugega zdravila v tkivni teko ini ne spremeni (9). Do farmakodinami ne interakcije med zdravili pride, ko imajo enak/sinergisti en/aditiven ali antagonisti ni farmakolo-ki u inek (15, 16) ali nefelene u inke, ki nastanejo zaradi kompeticije za ista receptorska mesta, ali pa delujejo na isti fiziolo-ki sistem (15). e poznamo farmakodinamsko ozadje zdravil, so te interakcije precej predvidljive in se jim lahko izognemo (15, 18).

1.4. POTENCIALNE IN KLINI NO IZRAfiENE INTERAKCIJE MED ZDRAVILI

Potencialne interakcije med zdravili so tiste, ki jih lahko napovemo, ker poznamo farmakolo-ke lastnosti zdravil, vklju enih v interakcijo. Ni nujno, da imajo vse potencialne interakcije klini no pomembne posledice, sploh e vanje vstopajo zdravila s -irokim terapevtskim obmo jem. Veliko farmakokineti nih interakcij, npr. tiste, pri katerih pride do izpodrivanja u inkovin iz vezavnih mest na plazemskih proteinih, je obi ajno klini no nepomembnih. Ni nujno, da se potencialne interakcije med zdravili klini no izrazijo pri vseh bolnikih, pri katerih so prisotne. Pojavijo se lahko le pri bolnikih, ki imajo posebne lastnosti, npr. obsefno ali skromno presnovo s CYP izoencimi. e flimo pravilno oceniti epidemiolo-ki vpliv interakcij med zdravili, je potrebno upo-tevati in poznati razliko med potencialnimi in klini no izraflenimi interakcijami. Klini no izraflene interakcije so tiste,

kjer se klini ne te flave dejansko pojavijo. Na voljo je veliko –tudij, ki govorijo o tveganju za pojav potencialnih interakcij med zdravili, pojavljajo se pri 6 do 89 % bolnikov, odstotek je odvisen od postavitve –tudij in njihove metodologije (16). Nekateri viri navajajo, da je pri najmanj 15 % bolnikov, sprejetih v bolni–nico, prisotna vsaj ena potencialna interakcija med zdravili. Ob sprejemu v bolni–nico tveganje za pojav potencialnih interakcij –e naraste, saj bolniki za nejo prejemat –e kak–no novo zdravilo poleg fle obstoje e terapije (19). Potencialne interakcije med zdravili, ki jih bolnik so asno prejema, lahko vodijo do potencialnih nefelenih dogodkov (posledica pove anih serumskih koncentracij zdravila) ali zmanj–anega terapevtskega u inka (posledica zmanj–anih serumskih koncentracij zdravila). So asna aplikacija ve zdravil pove a mo flnost za pojav potencialnih interakcij. Nefeleni dogodki, povezani z interakcijami med zdravili, lahko vodijo k prekinitvi npr. antipsihoti ne terapije in hkrati negativno vplivajo na nadaljnjo terapijo. Ta vidik je pri antipsihoti ni terapiji zelo pomemben, saj je upo–tevanje predpisane terapije eden klju nih faktorjev za njen uspeh. Veliko interakcij, povezanih s peroralnimi atipi nimi antipsihotiki, ki se v klini ni praksi v psihiatriji pojavljajo, je predvidljivih in se jim lahko izognemo (20). Pri hospitaliziranih bolnikih je v zvezi z interakcijami potrebna velika pozornost zaradi resnosti bolezni, polifarmakoterapije, komorbidnosti, kroni nih bolezni, zapletenih reffimov terapije in pogostih sprememb v terapiji. Pogostost potencialnih interakcij med zdravili v bolni–nicah se po nekaterih raziskavah giblje med 27,8 % in 51,4 %. V pakistanski raziskavi so ugotovili, da je pogostost potencialnih interakcij med zdravili na psihiatri nem oddelku ve ja v primerjavi z ostalimi oddelki interne medicine ali onkologije. V omenjeni raziskavi je bil ugotovljen ve ji delefl »major« oziroma resnih potencialnih interakcij med zdravili kot v ostalih raziskavah. To je lahko posledica uporabe zdravil, ki imajo velik potencial za vstopanje v interakcije (haloperidol, flufenazin, olanzapin, diazepam, lorazepam), odsotnosti klini nega farmacevta na oddelku in s tem informacij o zdravilih ter ob utljivosti programa, ki so ga uporabljali za zaznavanje interakcij med zdravili (21).

O raz–irjenosti potencialnih interakcij med zdravili obstaja zelo veliko –tudij, o klini no izraflenih interakcijah med zdravili pa jih je na voljo veliko manj (16, 19, 22). Ve ina podatkov izhaja iz poro il posameznih primerov, prostovoljnih –tudij ali raziskovanj interakcij pri hospitaliziranih bolnikih (22). Velik del objavljenih –tudij o interakcijah med zdravili temelji na oceni stanja bolnika ob sprejemu v bolni–nico. Razli ne raziskave

navajajo obiske urgentnega oddelka (0 ó 0,17 % bolnikov), hospitalizacije (0,009 ó 4,3 % bolnikov), ponovne hospitalizacije (0 ó 7,6 % bolnikov), ki so posledica klini no izraflenih interakcij med zdravili. Odstotki med posameznimi –tudijami se precej razlikujejo. Incidenca interakcij med zdravili pri hospitaliziranih bolnikih je prav tako razli na, od 5,3 ó 14,3 % (16). Raziskav, ki se ukvarjajo s povezavo med neflenenimi dogodki in klini no izraflenimi interakcijami med zdravili, oziroma v kak–ni meri so za neflene dogodke odgovorne interakcije, tudi ni prav veliko. Pomanjkanje informacij na tem podro ju lahko vodi do podcenjevanja in tudi precenjevanja klini nih posledic izraflenih interakcij. Odstotek bolnikov na primarni in sekundarni ravni zdravstva, ki prejema zdravila, ki vstopajo v interakcije, se giblje med 7 in 22 %. Pri starej–ih bolnikih je ta odstotek –e ve ji, med 22 in 31 %. eprav so odstotki visoki in kaffejo na resno grofnjo zdravju, so posledice precej omejene. Resnost interakcij se znatno spreminja, le del ima potencialne klini ne posledice. Od 1 do 3 % bolnikov na primarni in sekundarni stopnji zdravstva je izpostavljenih potencialnim klini no pomembnim interakcijam. V preglednem lanku izraflene klini no pomembne interakcije med zdravili v povpre ju povezujejo z 0,054 % obiskov urgentnega oddelka, 0,57 % hospitalizacij, 0,12 % ponovnih hospitalizacij in 4,8 % hospitalizacij starej–ih bolnikov. Ugotovili so tudi, da je v –tudijah z velikim vzorcem manj–a incidenca neflenenih dogodkov, v –tudijah z manj–im vzorcem pa ve ja (23).

V brazilski raziskavi so ugotovili, da se pri 49,7 % hospitaliziranih bolnikov pojavi vsaj ena potencialna interakcija. Pri 3,4 % bolnikov s potencialnimi interakcijami so bile prisotne resne »major« potencialne interakcije. Ob nadaljnem pregledu kartotek teh bolnikov so ugotovili, da se je pri ve kot polovici bolnikov z resno potencialno interakcijo, le ta tudi klini no izrazila (pri 1,9 % vseh bolnikov s prisotnimi interakcijami oziroma pri 56,7 % bolnikov z interakcijo »major«) (19).

Ve ina –tudij, ki preu uje neflene dogodke povezane z zdravili (ADR), ne vklju uje hospitaliziranih psihiatri nih bolnikov. V –tudiji so preu evali neflene dogodke, ki jih je mo prepre iti (pADR), in tiste, ki jih ni mo prepre iti (nADR) ó Preglednica III. Neflen dogodek, povezan z zdravili, je definiran kot nepri akovan, nenameren, neflen ali prekomeren odgovor na zdravilo. Interakcije med zdravili spadajo med tiste, ki jih je mo prepre iti. Stopnja mofnosti prepre evanja ADR, je v psihiatriji niflja kot na drugih oddelkih, v raziskavi zna–a 20,4 % (Preglednica III). Ocenjevanje neflenenih dogodkov pri psihiatri nih bolnikih je zaradi spreminjanja poteka bolezni velik izziv. Neflenenih

dogodkov, do katerih pride v centralnem fliv nem sistemu (CfiS), v asih ni mo identificirati, saj so zelo podobni simptomom bolezni (24).

Preglednica III: Nefeleni dogodki, povezani z zdravili (24)

<u>93 ADR</u>		
psihotropna zdravila: <u>45 ADR</u>		nepsihotropna zdravila: <u>48 ADR</u>
<u>19 (20,4 %) pADR</u>		<u>74 (51,6 %)</u> nADR
<u>12 (63,2 %) povezanih s</u> psihotropnimi zdravili	<u>7 (36,8 %) povezanih z</u> nepsihotropnimi zdravili	
Interakcije med zdravili so odgovorne za <u>9 od 19 (47,4 %) nefelenih</u> dogodkov, povezanih z zdravili, ki jih je mo prepre iti.		

Legenda: **ADR** ó nefelen dogodek, povezan z zdravili, **pADR** ó nefelen dogodek, povezan z zdravili, ki ga je mo prepre iti, **nADR** ó nefelen dogodek, povezan z zdravili, ki ga ni mo prepre iti.

Rezultati raziskave med ameri–kimi psihiatri so pokazali, da interakcije med zdravili, med katere so vklju eni tudi peroralni atipi ni antipsihotiki, predstavljajo vedno ve jo skrb. V povpre ju so psihiatri pri 2,5 % vseh svojih bolnikov, oziroma v povpre ju pri 7,5 bolnikih na psihiatra, opazili klini no izraflene interakcije med zdravili, ki so zajemale peroralne atipi ne antipsihotike. Psihiatri, ki so sodelovali v raziskavi in so potrdili, da psihiatri na njihovem oddelku sledijo in belefijo klini no izraflene interakcije med zdravili, poro ajo, da je incidenca pojavljanja interakcij med zdravili ob na novo uvedeni terapiji s peroralnimi atipi nimi antipsihotiki kar 21,1 %. Visoka incidenca narekuje potrebo po sistemati nem sledenju in belefenju interakcij med zdravili. Le 19,8 % psihiatrov, vklju enih v –tudijo, je zagotovilo, da psihiatri na njihovih oddelkih belefijo in sledijo interakcijam med zdravili (20).

Pojavljajo se vpra–anja o klini ni pomembnosti interakcij med zdravili, glede na populacijo in glede na posameznika (v kak–nem odstotku populacije se dejansko izrazi klini no pomembna interakcija). T vedno ni popolnoma jasno, kaj to no pomeni izraz »klini na pomembnost«. Nekateri menijo, da so klini no pomembni samo resni nefeleni dogodki. Vsaka klini no pomembna sprememba v statusu bolnika, ki je posledica interakcij med zdravili, naredi interakcijo med zdravili klini no pomembno. V farmakoepidemiolo–kih –tudijah, narejenih po Evropi in tudi v Združenih drflavah Amerike, so ugotovili, da je eden od glavnih faktorjev tveganja za pojav potencialnih interakcij med zdravili zdravljenje s

–tevilnimi zdravili oziroma polifarmakoterapija. Med raziskavo so –tevilni bolniki prejeli unikatno kombinacijo zdravil, tak–ne kombinacije ni prejel nih e drug. Zdravljenje se je v zadnjih nekaj desetletjih precej spremenilo, s asovno omejenega, a poudarjenega zdravljenja akutnih teflav (antibiotiki za akutno infekcijo), na preventivno ali vzdrfvalno terapijo kroni nih bolezni. Na ta na in danes zdravijo zelo raznolike bolezni, (depresivne motnje, shizofrenija, Alzheimerjva bolezen, hipertenzija, okufba z virusom HIV, rak in dislipidemije). Zaradi tak–nega na ina zdravljenja bolniki so asno prejemajo ve kot eno zdravilo. S starostjo se ve a –tevilno zdravil, ki jih bolniki prejemajo, terapije trajajo mesece, leta, obi ajno do konca flivljenjske dobe posameznika. Mofnost za pojav interakcij med zdravili se tako skozi flivljenjsko dobo ve a (17).

Polifarmakoterapija je med bolniki, ki prejemajo antipsihotike, nekaj vsakdanjega. Bolnikom s shizofrenijo obi ajno predpisujejo dva ali ve antipsihotikov skupaj z benzodiazepini, antidepresivi, stabilizatorji razpolofjenja, za zdravljenje razli nih simptomov bolezni. Pri bolnikih s psihozami so pogosto prisotne tudi druge bolezni, npr. anksiozne motnje, depresija, kardiovaskularne bolezni, sladkorna bolezen, virus HIV, hipertrigliceridemija, hepatitis C. Tudi to pomembno pripomore k velikemu –tevilu zdravil, ki jih ti bolniki prejemajo, in je ena glavnih skrbi med psihiatri no populacijo, saj do najhuj–ih klini no izrafleni interakcij med zdravili pride med so asno uporabo peroralnih atipi nih antipsihotikov in selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI), stabilizatorji razpolofjenja, antihipertenzivi (20). Klini no izraflene interakcije med zdravili, ki povzro ijo nesodelovanje bolnikov pri jemanju zdravil pri antipsihoti ni terapiji, pri bolnikih s shizofrenijo vodijo do ponovitve psihoti ne epizode. Interakcija med zdravili je v tak–nem primeru pogosto spregledana, za nesodelovanje je kriv bolnik sam in ne klini no izraflena interakcija (17). Sestavljena antipsihoti na terapija je zelo pogosta pri zdravljenju psihoti nih motenj, kljub temu da ni na voljo randomiziranih –tudij, ki bi tak–no prakso podpirale (20, 25). Literaturni podatki pravijo, da je razpon pojavljanja antipsihoti ne polifarmakoterapije med 9 in 60 % (20). Dejstvo, da polifarmakoterapija pride v po–tevfle zgodaj v obravnavi bolnika, je v nasprotju s priporo ili klini nih smernic. Antipsihoti na polifarmakoterapija pove a tveganje za pojav kroni nih neflenih u inkov, kot so metabolni sindrom, sladkorna bolezen (tveganje nara– a s –tevilom antipsihotikov), pomembne farmakokineti ne-farmakodinami ne interakcije, po nekaterih raziskavah celo ve ja smrtnost. Kot razloge za predpisovanje antipsihoti ne polifarmakoterapije navajajo

neu inkovitost monoterapije, bolniki zavračajo monoterapijo, nadaljevanje predpisovanja kombinacije antipsihotikov, ki je bila ob uvedbi mišljena za krajši čas. S predpisovanjem antipsihotiki ne polifarmakoterapije namesto velikih odmerkov enega antipsihotika, želijo povečati varnost, toleranco in prenosljivost terapije (25).

Učinki prejetja kombinacije zdravil so različni. Bolniki običajno prejmejo dve ali več zdravil za zdravljenje ene bolezni. Zdravila v kombinaciji so običajno izbrana iz različnih kemijskih razredov in imajo različne mehanizme delovanja. Kombinacija zdravil lahko poslabša profil neželene učinke posameznega zdravila. Kombinacija več zdravil pri starejših ali sočasna uporaba dveh ali več psihoaktivnih zdravil vodi do povečane tveganja za padeč. Vsa zdravila imajo neželene učinke z različnimi kliničnimi posledicami in resnostjo. Neželene učinke se lahko izrazijo, če bolnik prejema samo eno zdravilo, in tudi, če prejema kombinacijo, le da so takrat izraženi učinki posledica farmakokinetičnih in/ali farmakodinamičnih interakcij med zdravili. Vse vedno manjkajo raziskave, ki bi to ne pokazale, ali je potencialen neželene učinek posledica enega samega zdravila ali kombinacije zdravil. Terapevtskih in neželene učinke zdravil, ki jih bolnik prejema v kombinaciji, ne moremo ekstrapolirati iz terapevtskih in neželene učinke zdravila, ki ga bolnik prejema posamezno ali v paru. Vzrok je v sinergističnih učinki kombinacije zdravil. Podatke o terapevtskih in neželene učinki zdravil, ki jih bolnik prejema v kombinaciji, je potrebno pridobiti iz kliničnih študij, ko bolnik dejansko prejme kombinacijo vseh zdravil (26).

Interakcije med zdravili predstavljajo pomemben in slabo prepoznaven vir zdravniških napak. Glavno tveganje predstavlja prepoznavanje klinično izraženih interakcij med zdravili (27). Interakcije so pomembna tema predvsem za psihiatre, saj ima veliko psihotropnih učinkovin velik vpliv na encimski sistem P450, s tem pa lahko vplivajo na koncentracije ostalih učinkovin v serumu. Klinično izražene interakcije med zdravili vodijo do večje stopnje hospitalizacij, povečane obolevnosti (27), pa tudi do bolezni, povzročene z zdravili, ki se prav tako lahko končajo s hospitalizacijami ali celo s smrtjo (22). Vzroki posledice ne povežemo med potencialnimi interakcijami in njihovo klinično manifestacijo je nemogoče direktno opredeliti. Pri preučevanju tega problema so nam lahko v veliko pomoči izraženi znaki in simptomi, ki so med drugim lahko posledica klinično izraženih interakcij.

2. NAMEN DELA

V diplomski nalogi bomo ovrednotili interakcije med zdravili pri bolnikih s shizofrenijo, shizotipsko in blodnjavo motnjo, ki so bili sprejeti na zdravljenje v Psihiatri no bolni-nico Idrija (PBI). Podatki, vklju eni v na-o raziskavo, so del podatkov, ki so bili zbrani za namen prospektivne klini ne raziskave.

Na za etku nas bo predvsem zanimalo, katere potencialne interakcije med zdravili tipa X in D so se med vsemi bolniki najpogosteje pojavljale in njihovi mehanizmi.

Nato se bomo osredoto ili na dve skupini bolnikov: na tiste, ki imajo najve potencialnih interakcij tipa X, ter na bolnike, ki potencialnih interakcij tipa X in D nimajo. Preu evali bomo:

- splo-ne lastnosti obeh skupin,
- -tevilo potencialnih interakcij tipa X in D glede na posamezno hospitalizacijo in glede na bolnika,
- prisotnost znakov in simptomov in razlike v izrafenosti le teh v obeh skupinah bolnikov,
- povezanost znakov in simptomov z diagnosticirano boleznijo, z nefelenimi u inki zdravil in s klini no izrafenimi interakcijami med zdravili tipa X in D.

Preu ili bomo razlike med splo-nimi lastnostmi obeh skupin (-tevilo mo-kih, -tevilo flensk, povpre na starost bolnikov, povpre no -tevilo bolni-ni nih dni, povpre na zaporedna hospitalizacija v PBI, povpre no -tevilo hospitalizacij, povpre no -tevilo zdravil in povpre no -tevilo antipsihotikov). Ugotovili bomo, koliko potencialnih interakcij med zdravili tipa X in D je bilo v povpre ju prisotnih na posamezno hospitalizacijo in na bolnika v skupini bolnikov z najve potencialnimi interakcijami tipa X. Preu ili bomo razliko v prisotnosti znakov in simptomov v obeh skupinah bolnikov. Nato bomo tiste znake in simptome, ki so bili prisotni le v skupini bolnikov z najve potencialnimi interakcijami tipa X, posku-ali povezati s potencialnimi interakcijami tipa X in D, z diagnosticirano boleznijo in z nefelenimi u inki zdravil. V tem delu bomo s pomo jo izrafenih znakov in simptomov posku-ali najti povezavo med potencialnimi in klini no izrafenimi interakcijami.

3. MATERIALI IN METODE

3.1. ZBIRANJE PODATKOV

Podatki so bili pridobljeni v prospektivni, nerandomizirani, neintervencijski, kohortni raziskavi, ki jo je odobrila komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko. Raziskava je potekala od 1. decembra 2009 do 31. marca 2011 v PBI. Vanjo so bili vključeni vsi bolniki, ki so bili v obdobju med 1. decembrom 2009 in 30. novembrom 2010 sprejeti na zdravljenje v PBI in so bili diagnosticirani z boleznimi, ki po Mednarodni klasifikaciji bolezni spadajo pod kófre F20-F29 (shizofrenija, shizotipska in blodnjava motnja). V raziskavo so bili vključeni tako moški kot ženske, ki so bili stari od vključno 18 do vključno 65 let. Za posameznega bolnika so bili pridobljeni naslednji podatki: številka kartona, spol, starost, stan, diagnoze, telesna masa, telesna višina, uživanje alkohola in kave, kajenje, uživanje prepovedanih drog, število hospitalizacij, ki jih je imel bolnik pred opazovanim obdobjem, število hospitalizacij v opazovanem obdobju, dolžina posameznih hospitalizacij v opazovanem obdobju, predpisana terapija in vse spremembe terapije tekom hospitalizacij, odmerjanje in način aplikacije zdravil ter informacije o zamenjavah antipsihotikov. Pri bolnikih, ki so imeli predpisana zdravila po potrebi, je bil na voljo podatek, ali so zdravilo po potrebi prejeli ali ne.

Če je bolnik prejemal isto učinkovino v različnih farmacevtskih oblikah npr. v obliki tablet in v obliki depo injekcije, smo pri analizi upoštevali, da je prejemal le eno obliko zdravila: flufenazin in flufenazin depo smo šteli samo enkrat kot flufenazin, čeprav je bolnik v resnici prejemal 2 zdravili z isto učinkovino. Enako velja za tablete s takojšnjim in podaljšanim sproščanjem.

Pri zdravilih, ki so bila predpisana po potrebi, smo podatke obdelali tako, kot da je bolnik zdravilo po potrebi prejel.

3.2. DOLOŽENJE POTENCIALNIH INTERAKCIJ MED ZDRAVILI

Po pregledu predpisanih zdravil smo s pomočjo podatkovne baze Lexicomp poiskali potencialne interakcije med zdravili. Gre za spletno bazo podatkov, ki nudi informacije o zdravilih (28). Če nekega zdravila ni bilo v bazi Lexicomp, interakcij med tem zdravilom in drugimi zdravili nismo iskali. Potencialne interakcije smo iskali med vsemi zdravili, ki so jih bolniki med hospitalizacijami vsaj enkrat prejeli. Omejili smo se na potencialne interakcije tipa X in D.

V podatkovni bazi Lexicomp so interakcije razvršene v skupine A, B, C, D, X, glede na njihovo klinično pomembnost (A ó najmanjša klinična pomembnost, X ó največja klinična pomembnost). Potencialne interakcije tipa X se lahko klinično izrazijo. Sočasna uporaba zdravil, ki vstopajo v interakcijo X, ni priporočljiva, saj lahko vodijo do klinično pomembnih sprememb, so kontraindicirane. Tveganje, povezano s sočasnim jemanjem takšnih dveh zdravil, običajno odtehta koristi takšne uporabe. Potencialne interakcije tipa D se prav tako lahko klinično izrazijo. Priporočena je zamenjava/spremenba terapije, saj lahko pride do klinično pomembnih sprememb. Tudi tu je potrebna ocena, ali koristi, povezane s sočasnim jemanjem takšnih dveh zdravil, odtehtajo tveganja (28).

Pri posameznih potencialnih interakcijah tipa X in D smo preučili mehanizem interakcije in njeno klinično manifestacijo.

3.3. DVE SKUPINI BOLNIKOV

Po pregledu potencialnih interakcij med zdravili, ki so jih bolniki prejeli med hospitalizacijami, smo bolnike razdelili v dve podskupini:

- **1. skupina:** bolniki, ki so imeli najmanj 3 potencialne interakcije tipa X in
- **2. skupina:** bolniki, ki niso imeli potencialnih interakcij tipa X in D, imeli so le potencialne interakcije tipa C ali B ali pa potencialnih interakcij niso imeli.

3.4. ISKANJE ZNAKOV IN SIMPTOMOV

Pri bolnikih iz 1. in 2. skupine so bili prisotni različni znaki in simptomi. Iskali smo jih na dva načina:

- pregledali smo popise posameznega bolnika za namen raziskave in iskali morebitne zabeležene znake/simptome,
- znake/simptome smo predvideli iz nabora zdravil, ki jih je bolnik prejel med hospitalizacijo (poleg zdravil za zdravljenje diagnosticirane, primarne bolezni), za odpravljanje/blaženje neželjenih učinkov zdravil.

Primer: prisotnost EPS

- v popisih je bil EPS zabeležen z besedno zvezo in/ali
- ni bil zabeležen z besedno zvezo, ampak je bolnik prejel biperiden, ki se uporablja za lažanje EPS, povzročena z zdravili.

Simptom je za določeno bolezen značilna sprememba, ki jo opazuje bolnik. Simptome razdelimo glede na to, kako močno so ob utrujenosti, v tri skupine: močno, srednji in blagi simptomi. Primeri simptomov: tesnoba, glavobol, obutev bolečine za prsnico (29, 30).

Znak je objektivna zaznava zdravstvene težave, ki jo lahko prepozna bolnik, zdravnik in druge osebe. Gre za bolezensko spremembo, ki jo lahko določimo na osnovi objektivnih preiskav. Primeri znakov: povišana telesna temperatura, sprememba na kofli, kri na blatu (29, 30).

3.5. POVEZAVA MED ZNAKI IN SIMPTOMI TER KLINIČNO IZRAŽENIMI INTERAKCIJAMI

Znake/simptome, prisotne med posameznimi hospitalizacijami bolnikov 1. skupine, smo povezali s potencialnimi interakcijami tipa X in D, ki so bile pri posameznih hospitalizacijah bolnikov 1. skupine istočasno določene.

Primer: Pri pregledu popisov bolnika za namen raziskave in njegove terapije smo ugotovili, da je bila pri eni izmed hospitalizacij bolnika prisotna vrtoglavica. Simptom smo nato povezali s tistimi potencialnimi interakcijami med zdravili tipa X in D, ki so bile prisotne med hospitalizacijo in se lahko klinično izrazijo kot vrtoglavica.

Nekaterih znakov/simptomov nismo mogli povezati s potencialnimi interakcijami med zdravili tipa X in D, ker se nobena interakcija klinično ni izražala na tak način.

Primer: Pri eni od hospitalizacij bolnika je bil prisoten edem nog. Ob pregledu potencialnih interakcij med zdravili tipa X in D, ki so bile med hospitalizacijo prisotne, smo ugotovili, da edem nog ne more biti posledica nobene klinično izražene interakcije.

Na koncu, ko smo imeli seznam znakov/simptomov, ki so se pri hospitalizacijah bolnikov 1. skupine pojavljali, smo poiskali vse hospitalizacije bolnikov v tej skupini, ki so imele za te znake/simptome potencialne interakcije tipa X ali D, znaki/simptomi pa se kljub temu niso izrazili.

Nato smo izračunali odstotek prisotnosti znaka/simptoma in sočasne prisotnosti potencialne interakcije (Ena na 1), za vsak znak/simptom. Odstotek smo dobili tako, da smo število hospitalizacij, pri katerih je bil znak/simptom prisoten in je bila sočasno prisotna tudi potencialna interakcija za ta znak/simptom, delili s številom vseh

hospitalizacij, pri katerih je bil znak/simptom prisoten, na koncu smo ulomek množili s 100, da smo dobili odstotek.

$$\frac{\text{znak prisoten, znana interakcija, hospitalizacije}}{\text{znak prisoten, hospitalizacije}} \times 100 = \text{odstotek}$$

Ena ba 1: *Odstotek prisotnosti znaka ali simptoma in prisotnosti potencialne interakcije*

Izra unali smo tudi odstotek odsotnosti znaka/simptoma in prisotnosti potencialne interakcije za ta znak/simptom (Ena ba 2). Odstotek smo izra unali tako, da smo –tevilno hospitalizacij, pri katerih je bil znak/simptom odsoten, prisotna pa je bila potencialna interakcija za znak/simptom, delili s –tevilom vseh hospitalizacij, pri katerih je bil znak/simptom odsoten, na koncu smo ulomek pomnožili s 100, da smo dobili odstotek.

$$\frac{\text{znak odsoten, znana interakcija, hospitalizacije}}{\text{znak odsoten, hospitalizacije}} \times 100 = \text{odstotek}$$

Ena ba 2: *Odstotek odsotnosti znaka ali simptoma in prisotnosti potencialne interakcije*

Na koncu smo izra unali –e odstotek prisotnosti znaka/simptoma ob hkratni odsotnosti potencialne interakcije za ta znak/simptom (Ena ba 3). Odstotek smo izra unali tako, da smo od –tevila vseh hospitalizacij, kjer je bil znak/simptom prisoten, od–teli –tevilno hospitalizacij, kjer je bil znak/simptom prisoten in hkrati tudi potencialna interakcija za ta znak/simptom. Vse skupaj smo nato delili s –tevilom vseh hospitalizacij, pri katerih je bil znak/simptom prisoten. Na koncu smo ulomek pomnožili s 100, da smo dobili odstotek.

$$\frac{\text{znak prisoten, hospitalizacije} - \text{znak prisoten, znana interakcija, hospitalizacije}}{\text{znak prisoten, hospitalizacije}} \times 100 = \text{odstotek}$$

Ena ba 3: *Odstotek prisotnosti znaka ali simptoma in odsotnosti potencialne interakcije*

3.6. ANALIZA PODATKOV

Za obdelavo in predstavitev podatkov smo uporabili program Microsoft Excel 2010. Analizirali smo jih z metodami opisne statistike. Izra unali smo osnovne statistične podatke: frekvence, relativne frekvence, najnižje in najvišje vrednosti, srednje vrednosti.

4. REZULTATI IN RAZPRAVA

V raziskavo je bilo vklju enih 311 bolnikov, ki so bili skupno 447-krat hospitalizirani. V povpre ju je bil vsak bolnik 1,4-krat hospitaliziran.

4.1. POTENCIALNE INTERAKCIJE TIPA X IN D

4.1.1. Celotna skupina bolnikov, vklju enih v raziskavo

Pri vseh bolnikih, vklju enih v raziskavo je bilo predpisanih 193 razli nih zdravil. V Preglednici IV vidimo seznam 25 najpogosteje predpisanih zdravil v na-i skupini bolnikov. Najve krat je bilo predpisano zdravilo biperiden, pri 188 (60,5 %) bolnikih, sledijo zolpidem, ki ga je prejemale 159 (51,1 %) bolnikov, diazepam pri 158 (50,8 %) bolnikih. Tle nato sledijo antipsihotiki, najpogosteje predpisan je bil olanzapin, pri 126 (40,5 %) bolnikih, sledijo flufenazin, pri 116 (37,3 %) bolnikih, haloperidol pri 109 (35,0 %), risperidon pri 94 (30,2 %), kvetiapin pri 89 (28,6 %) in klozapin pri 84 (27,0 %). 87 (28,0 %) bolnikov je prejemale lorazepam, 74 (23,8 %) valprojsko kislino, 53 (17,0 %) paracetamol. Ostala zdravila je prejemale manj kot 50 (< 16,0 %) bolnikov.

Ena od indikacij biperidena (antiparkinsonik) je uporaba pri EPS: zgodnje diskinezije, akatizija in parkinsonizem zaradi antipsihotikov in podobno delujo ih zdravil (31). Vsi bolniki v na-i raziskavi so prejemale vsaj en antipsihotik in pri veliko bolnikih je pri-lo do EPS in so zato prejemale biperiden. Velik odstotek bolnikov je prejemale zolpidem, ki spada med hipnotike in sedative. Zolpidem spada med najpogosteje predpisane hipnotike, saj predstavlja 89 % porabe vseh hipnotikov in sedativov. Po letu 2011 se je njegova poraba nekoliko zmanj-ala (32). Diazepam je tretje najpogosteje predpisano zdravilo. Predpisovanje anksiolitikov se v zadnjih letih zmanj-uje, v zadnjih desetih letih je upadlo za 28 %. Najbolj upada predpisovanje bromazepama in diazepama, alprazolama pa nekoliko po asneje (32). Pri na-i skupini bolnikov je diazepam prejemal vsak drugi bolnik. Sledijo antipsihotiki, njihova poraba se je od leta 2003 pove ala za 72 %, predvsem na ra un olanzapina in kvetiapina. Manj-i vpliv na ve jo porabo imata aripiprazol in paliperidon. Na ra un risperidona in paliperidona se zmanj-uje predvsem poraba flufenazina (32). Pri na-i skupini bolnikov je bil najpogosteje predpisan olanzapin, sledijo mu flufenazin, haloperidol, risperidon, kvetiapin in klozapin.

Preglednica IV: Najpogosteje predpisane zdravilne u inkovine

	zdravilna u inkovina	-tevilo bolnikov, ki so prejeli zdravilno u inkovino
1.	biperiden	188
2.	zolpidem	159
3.	diazepam	158
4.	olanzapin	126
5.	flufenazin	116
6.	haloperidol	109
7.	risperidon	94
8.	kvetiapin	89
9.	lorazepam	87
10.	klozapin	84
11.	valprojska ksl	74
12.	paracetamol	53
13.	alprazolam	48
14.	sertralin	48
15.	aripiprazol	40
16.	midazolam	39
17.	flurazepam	29
18.	lamotrigin	29
19.	naproksen	29
20.	amoksicilin/klavulanska ksl	27
21.	laktuloza	27
22.	flupentiksol	25
23.	mirtazapin	24
24.	paliperidon	24
25.	promazin	24

S pomočjo podatkovne baze Lexicomp smo poiskali potencialne interakcije med zdravili. Osredotočeni smo predvsem na potencialne interakcije tipa X in D. Pri 311 bolnikih smo našli 76 različnih potencialnih interakcij tipa X in 174 različnih potencialnih interakcij tipa D.

Med potencialnimi interakcijami tipa X smo najpogosteje zabeležili interakcijo med diazepamom in olanzapinom, in sicer pri 59 (19,0 %) bolnikih. Glede na to, da je kar 158 (50,8 %) bolnikov tekom hospitalizacij prejemalo diazepam in 126 (40,5 %) bolnikov olanzapin, je število bolnikov s to potencialno interakcijo prišlo do okvare. Število bolnikov s potencialnimi interakcijami, ki sledijo po padajoči pogostosti, je prav tako prišlo do okvare, saj

v interakcije v ve ini vstopajo zdravila, ki so bila pri bolnikih najpogosteje predpisana. Pri u inkovinah, ki vstopajo v potencialne interakcije tipa X, izstopata le zuklopentiksol in amisulprid, ki nista med 25 najpogosteje predpisanimi zdravili med bolniki, sta pa takoj za njimi, na 28. in 29. mestu. Preglednica V prikazuje 15 najbolj pogostih potencialnih interakcij tipa X.

Preglednica V: *Najpogostej-e potencialne interakcije tipa X, ki so bile dolo ene pri bolnikih*

	potencialna interakcija tipa X		-tevilo bolnikov s potencialno interakcijo
1.	diazepam	olanzapin	59
2.	lorazepam	olanzapin	25
3.	alprazolam	olanzapin	24
4.	haloperidol	kvetiapin	24
5.	flupentiksol	klozapin	12
6.	midazolam	olanzapin	12
7.	klozapin	kvetiapin	10
8.	zuklopentiksol	kvetiapin	9
9.	flupentiksol	haloperidol	9
10.	amisulprid	klozapin	9
11.	amisulprid	flufenazin	8
12.	flurazepam	olanzapin	8
13.	haloperidol	paliperidon	8
14.	flupentiksol	kvetiapin	7
15.	zuklopentiksol	klozapin	6

Antipsihotiki se lahko veflejo na razli na receptorska mesta: dopaminergi ni, serotoninergi ni, holinergergi ni, histaminski in adrenergergi ni. Interakcija z receptorskimi mesti vodi do terapevtskega u inka antipsihotikov, lahko pa tudi do razli nih neflenih u inkov in potencialnih interakcij med zdravili (7, 9, 10). Pri 15 najpogostej-ih potencialnih interakcijah tipa X v na-i skupini bolnikov je antipsihotik vsaj ena od u inkovin, ki vstopa v interakcijo. Antipsihotiki delujejo na veliko -tevilo razli nih receptorjev, na katere pa delujejo tudi druge u inkovine. To lahko vodi do velikega -tevila razli nih potencialnih interakcij z antipsihotiki.

Kratki opisi mehanizmov in klini na manifestacija najbolj pogostih potencialnih interakcij tipa X so predstavljeni v Prilogi 2 (28).

Med potencialnimi interakcijami tipa D smo najpogosteje zabeležili interakcijo med diazepamom in zolpidemom, pri 74 (23,8 %) bolnikih. Tako diazepam kot zolpidem sta bila med najbolj pogostimi zdravili, ki so jih bolniki prejemali. Kot vidimo v Preglednici VI je število bolnikov z najpogostejšimi potencialnimi interakcijami tipa D, veliko večje kot število bolnikov z najpogostejšimi potencialnimi interakcijami tipa X. V večini najpogostejših potencialnih interakcijah tipa D vstopa zolpidem.

Preglednica VI: Najpogostejše potencialne interakcije tipa D, ki so bile določene pri bolnikih

	potencialna interakcija tipa D		število bolnikov s potencialno interakcijo
1.	diazepam	zolpidem	74
2.	flufenazin	zolpidem	64
3.	olanzapin	zolpidem	52
4.	risperidon	zolpidem	50
5.	haloperidol	zolpidem	49
6.	klozapin	zolpidem	45
7.	diazepam	klozapin	42
8.	lorazepam	zolpidem	40
9.	kvetiapin	zolpidem	37
10.	klozapin	lorazepam	32
11.	haloperidol	klozapin	31
12.	alprazolam	zolpidem	28
13.	lorazepam	valprojska kisl.	23
14.	aripiprazol	zolpidem	21
15.	kvetiapin	risperidon	16

Sočasna uporaba zaviralcev CfiS (antipsihotiki, uspavalna, anksiolitiki, antidepresivi, narkotiki, analgetiki, antiepileptiki, anestetiki, sedativni antihistaminiki) in zolpidema lahko vodi do povečanja učinkov zolpidema, do prekomerne sedacije. Odmerek je zato potrebno prilagoditi (33).

Kratki opisi mehanizmov in klinične manifestacije najbolj pogostih potencialnih interakcij tipa D so predstavljeni v Prilogi 3 (28).

4.1.2. Dve podskupini bolnikov

V 1. skupini je bilo 41 bolnikov, ki so imeli najmanj tri potencialne interakcije tipa X, ne glede na to, v kateri hospitalizaciji so bile potencialne interakcije tipa X zabeležene. To je 13,2 % bolnikov, vključno s temi v našo raziskavo, kar je precej velik odstotek, glede na to, da

govorimo o najmanj treh potencialnih interakcijah tipa X na bolnika. Poleg interakcij X smo pri teh bolnikih pregledali tudi potencialne interakcije tipa D.

V 2. skupini je 35 bolnikov, ki med hospitalizacijami niso imeli potencialnih interakcij tipa X in D. Imeli so le potencialne interakcije tipa C in B ali pa potencialnih interakcij niso imeli.

Pri 35 (11,3 %) bolnikih, vklju enih v raziskavo, ni bilo zabelefenih potencialnih interakcij tipa X in D. Ta odstotek je zelo majhen in pomeni, da je 88,7 % bolnikov med hospitalizacijami imelo prisotno vsaj eno potencialno interakcijo tipa X ali D. 170 od 311, kar je ve kot polovica bolnikov, je imela vsaj eno potencialno interakcijo tipa X.

4.2. SPLOTNE LASTNOSTI PRVE IN DRUGE SKUPINE BOLNIKOV

V nadaljevanju smo se osredoto ili na bolnike, ki smo jih vklju ili v prvo in drugo skupino. Podatke smo v nekaterih primerih analizirali najprej glede na posamezno hospitalizacijo bolnika in nato –e glede na bolnika. Veliko bolnikov, ki so bili vklju eni v –tudijo in potem naprej v na–i dve skupini, je bilo namre ve krat hospitaliziranih.

V 1. skupini, v kateri so bili bolniki z najmanj tremi potencialnimi interakcijami tipa X, je bilo 41 bolnikov, ki so bili skupno 74-krat hospitalizirani. V 2. skupini, v kateri so bolniki brez potencialnih interakcij tipa X in D, je bilo 35 bolnikov, ki so bili skupno 42-krat hospitalizirani (Preglednica VII).

Preglednica VII: *Število bolnikov in hospitalizacij v posamezni skupini*

	najmanj 3 potencialne interakcije tipa X ó 1. skupina	brez interakcij tipa X in D ó 2. skupina
–tevílo bolnikov	41	35
skupno –tevílo hospitalizacij	74	42

V Preglednici VIII so navedeni demografski podatki bolnikov. V 1. skupini je odstotek mo–kih manj–i, odstotek flensk pa ve ji kot v 2. skupini bolnikov. Povpre na starost bolnikov je ve ja v 1. skupini bolnikov.

Demografski podatki bolnikov iz 1. skupine sovpadajo s podatki In–tituta za varovanje zdravja Republike Slovenije (IVZ) iz leta 2011, saj je bilo v bolni–ni nih obravnavah zaradi bolezni izmed vseh udeleffencev 45,09 % mo–kih in 54,91% flensk. V 2. skupini pa

demografski podatki bolnikov odstopajo od podatkov IVZ, saj je odstotek moških v tej skupini veji (34).

Preglednica VIII: Demografski podatki bolnikov

	najmanj 3 potencialne interakcije tipa X ó 1. skupina	brez interakcij tipa X in D ó 2. skupina
število vseh bolnikov	41	35
število moških	18 (43,9 %)	23 (65,7 %)
število žensk	23 (56,1 %)	12 (34,3 %)
povprečna starost bolnikov	43,7 ± 12,4 let	40,8 ± 12,0 let

V Preglednici IX vidimo, da so bili bolniki iz 1. skupine v povprečju dlje časa hospitalizirani kot bolniki iz 2. skupine. Zaporedni sprejem v PBI je bil v povprečju večji pri bolnikih iz 2. skupine. Bolniki iz 1. skupine so bili tekom raziskave v povprečju večkrat hospitalizirani kot bolniki iz 2. skupine.

Preglednica IX: Hospitalizacije in število bolnišničnih dni, glede na bolnika

	najmanj 3 potencialne interakcije tipa X ó 1. skupina	brez interakcij tipa X in D ó 2. skupina
povprečno število bolnišničnih dni	104,9 dni	42,6 dni
povprečna zaporedna hospitalizacija v PBI	8,8. hospitalizacija	10,0. hospitalizacija
povprečno število hospitalizacij	1,8 hospitalizacij	1,2 hospitalizacij

V primerjavi s povprečnim trajanjem hospitalizacij v psihiatriji v letu 2011, ki so po podatkih IVZ trajale 41,17 dni, je število bolnišničnih dni v 1. skupini bolnikov obutno večje. V 2. skupini bolnikov je povprečno število bolnišničnih dni sicer manjše kot v 1. skupini, vendar je tudi ta številka velika. Povprečno trajanje hospitalizacij v psihiatriji v letu 2011 (41,17 dni) je zelo podobno povprečnemu številu bolnišničnih dni v 2. skupini bolnikov (34).

Glede na število bolnišničnih dni in povprečno število hospitalizacij v omenjenem obdobju, bi pričakovali, da bo povprečna zaporedna hospitalizacija bolnika v PBI večja v 1. skupini bolnikov. V 1. skupini so bili bolniki v povprečju zaporedno hospitalizirani malo

manj kot deveti , v 2. skupini pa deseti . Manj-a zaporedna hospitalizacija bolnika je verjetno posledica dalj-ih hospitalizacij bolnikov v 1. skupini. V 2. skupini bolnikov je bilo trajanje hospitalizacij skoraj trikrat kraj-e kot v 1., nekateri bolniki pa so bili na ta ra un ve krat hospitalizirani. Dolgo trajanje hospitalizacij in -tevilne ponovne hospitalizacije pri ajo o tem, da so shizofrenija, shizotipske motnje in blodnjave motnje kroni ne in ponavljajo e.

Bolniki iz 1. skupine so v povpre ju med posamezno hospitalizacijo prejeli 9,2 zdravil, od tega v povpre ju 3,0 antipsihotike, bolniki iz 2. skupine pa 4,2 zdravil, od tega 1,7 antipsihotikov. Podatki so predstavljeni v Preglednici X. Najve je -tevilo zdravil, ki jih je prejel bolnik iz 1. skupine med posamezno hospitalizacijo je 19, iz 2. skupine pa 9. Najve je -tevilo antipsihotikov, ki jih je bolnik iz 1. skupine prejel med posamezno hospitalizacijo je 6, iz 2. skupine pa 3. Najmanj-e skupno -tevilo zdravil, ki jih je bolnik iz 1. skupine prejel med posamezno hospitalizacijo, je 3, iz 2. skupine pa 1. Prva skupina bolnikov je torej v povpre ju prejela ve je skupno -tevilo zdravil in ve je -tevilo antipsihotikov med posamezno hospitalizacijo, kar je pri akovan rezultat.

Preglednica X: Povpre no skupno -tevilo zdravil in povpre no -tevilo antipsihotikov, glede na posamezno hospitalizacijo bolnika

	najmanj 3 potencialne interakcije tipa X ó 1. skupina	brez interakcij tipa X in D ó 2. skupina
povpre no skupno -tevilo zdravil/ hospitalizacijo	9,2 zdravil	4,2 zdravil
povpre no -tevilo antipsihotikov/ hospitalizacijo	3,0 antipsihotikov	1,7 antipsihotikov

V 1. skupino so bili vklju eni bolniki, ki so imeli najmanj 3 potencialne interakcije tipa X, lahko so bile prisotne tudi interakcije tipa D, C ali B. Ti bolniki so v ve ini prejeli veliko -tevilo zdravil. Izra unali so, da je verjetnost pojava potencialne interakcije pri bolnikih, ki prejema 2 razli ni zdravili hkrati, 5,6 %. Pri bolnikih, ki prejema 5 razli nih zdravil hkrati, verjetnost naraste na 56,0 %. Pri bolnikih, ki hkrati prejema 8 zdravil, se potencialna interakcija zagotovo pojavi, saj je verjetnost pojava potencialne interakcije 100%. Izra un verjetnosti pojava potencialnih interakcij se nana-a na vse

potencialne interakcije (35). Rezultat je torej pri akovan, saj je v 1. skupini, ki ima ve potencialnih interakcij, res ve je skupno –tevilo zdravil kot v 2. skupini.

Preglednica XI prikazuje povpre no –tevilo zdravil in povpre no –tevilo antipsihotikov na bolnika. Bolniki iz 1. skupine so med hospitalizacijami skupaj v povpre ju prejeli ve je skupno –tevilo zdravil in ve je –tevilo antipsihotikov kot bolniki iz 2. skupine. Vsaka posamezna vrednost je ve ja od tiste v Preglednici X, kjer smo vrednosti ra unali glede na posamezno hospitalizacijo, saj so bili nekateri bolniki ve krat hospitalizirani.

Preglednica XI: Povpre no skupno –tevilo zdravil in povpre no –tevilo antipsihotikov, glede na bolnika

	najmanj 3 potencialne interakcije tipa X ó 1. skupina	brez interakcij tipa X in D ó 2. Skupina
povpre no skupno –tevilo zdravil/bolnika	12,0 zdravil	4,3 zdravil
povpre no –tevilo antipsihotikov/bolnika	3,9 antipsihotikov	1,8 antipsihotikov

4.3. PRVA SKUPINA BOLNIKOV

Podatki se nana–ajo samo na 1. skupino bolnikov, saj pri bolnikih iz 2. skupine potencialne interakcije tipa X in D niso bile prisotne.

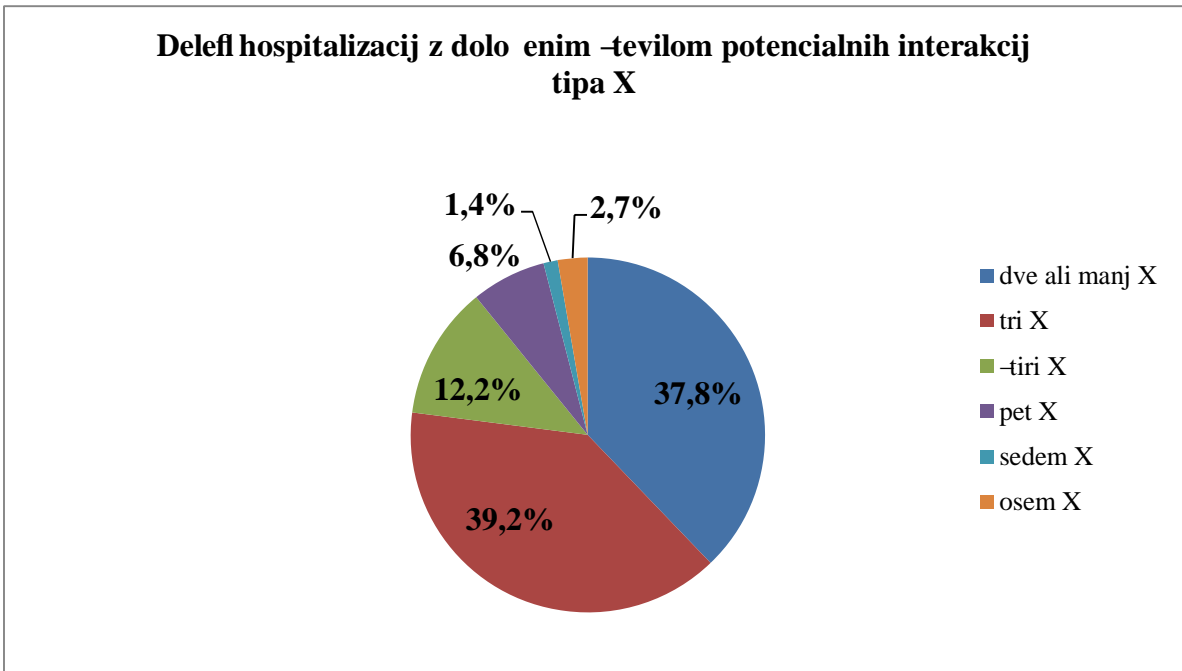
4.3.1. TMtevilo potencialnih interakcij tipa X in D glede na posamezno hospitalizacijo

V povpre ju je imel en bolnik med posamezno hospitalizacijo 2,7 potencialnih interakcij tipa X in 4,0 potencialnih interakcij tipa D (Preglednica XII).

Preglednica XII: Povpre no –tevilo potencialnih interakcij, glede na posamezno hospitalizacijo bolnika

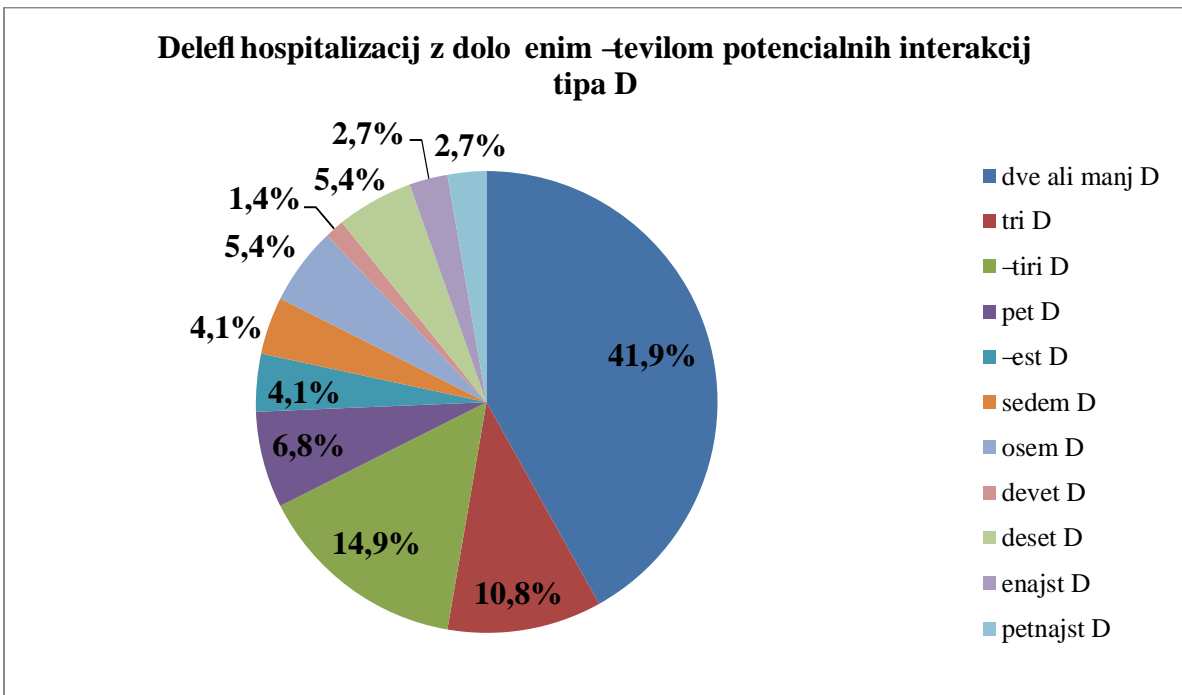
tip interakcije	povpre no –tevilo potencialnih interakcij
X	2,7 interakcij
D	4,0 interakcij

Pri 28 (37,8 %) hospitalizacijah sta bili prisotni dve ali manj potencialni interakciji tipa X, pri 29 (39,2 %) hospitalizacijah tri, pri 9 (12,2 %) hospitalizacijah –tiri, pri 5 (6,8 %) hospitalizacijah pet, pri 1 (1,4 %) hospitalizaciji sedem in pri 2 (2,7 %) hospitalizacijah osem potencialnih interakcij tipa X (Slika 1).



Slika 1: Delež posameznih hospitalizacij z dolo enim številom potencialnih interakcij tipa X

Pri 31 (41,9 %) hospitalizacijah sta bili prisotni dve ali manj potencialni interakciji tipa D. Število potencialnih interakcij tipa D na hospitalizacijo je veliko večje kot število potencialnih interakcij tipa X na hospitalizacijo. Pri 2 (2,7 %) hospitalizacijah je bilo prisotnih kar 15 potencialnih interakcij tipa D (Slika 2).



Slika 2: Delež posameznih hospitalizacij z dolo enim številom potencialnih interakcij tipa D

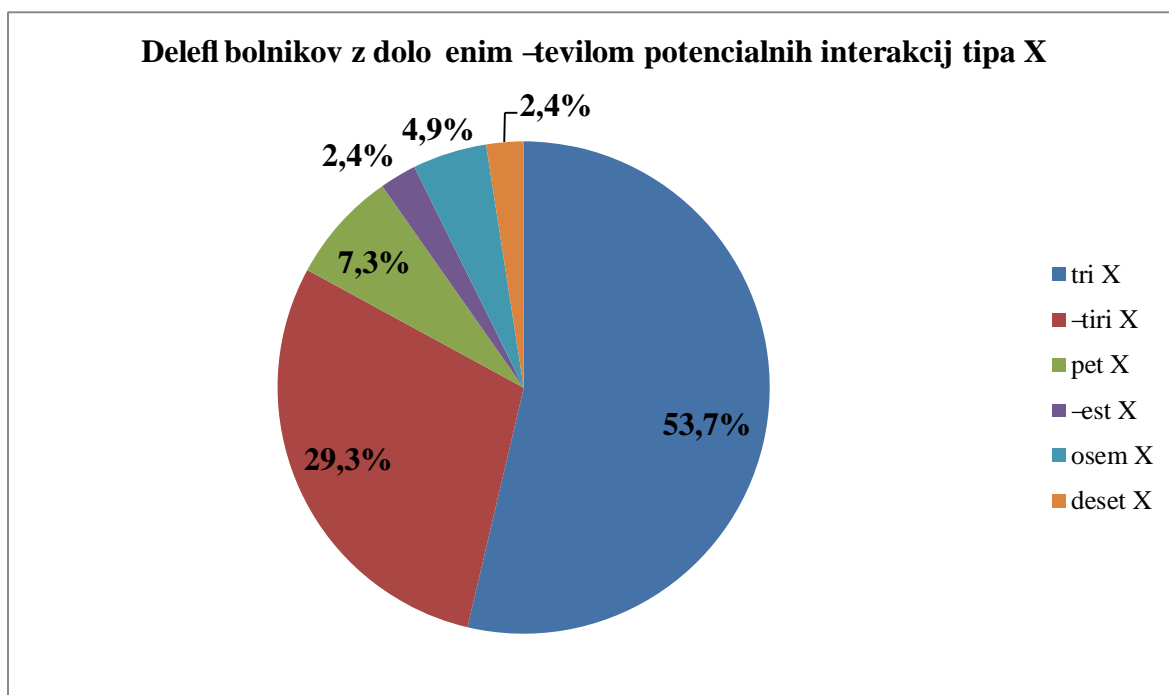
4.3.2. **Število potencialnih interakcij tipa X in D glede na bolnika**

V povprečju je bilo pri enem bolniku pri vseh hospitalizacijah 3,9 potencialnih interakcij tipa X in 6,2 potencialnih interakcij tipa D (Preglednica XIII).

Preglednica XIII: Povprečno število potencialnih interakcij, glede na bolnika

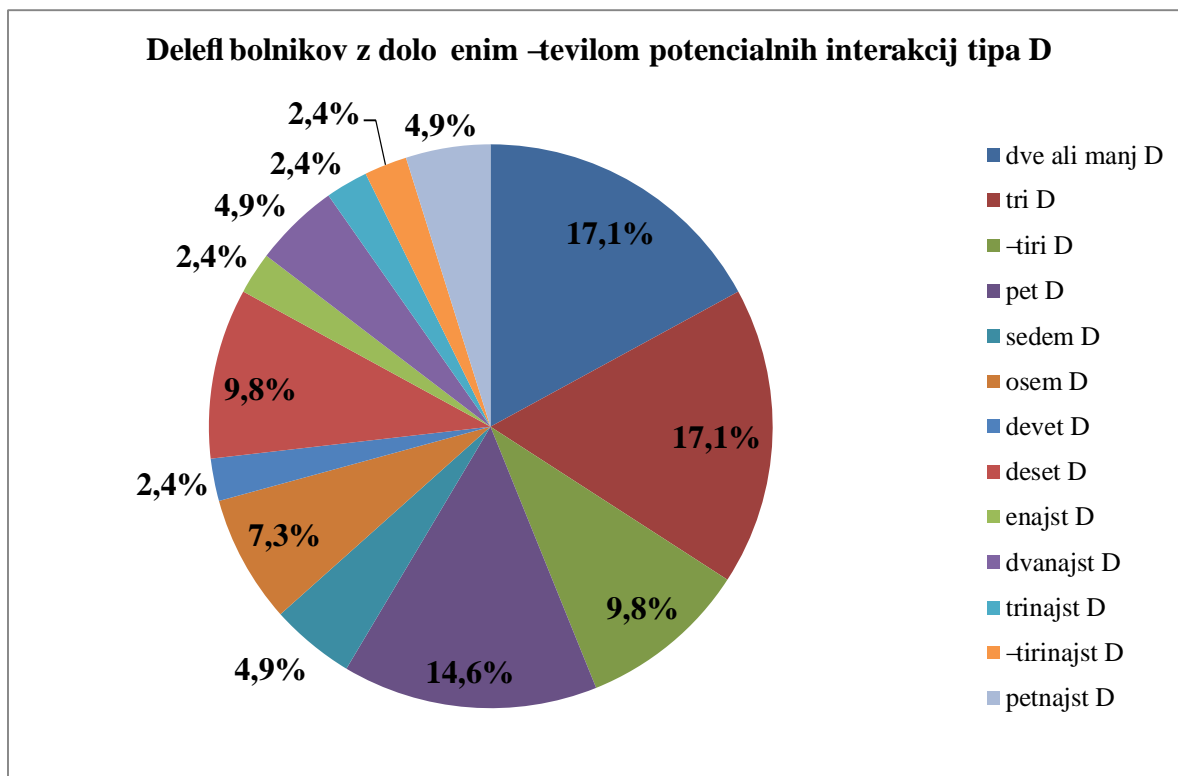
tip interakcije	povprečno število potencialnih interakcij
X	3,9 interakcij
D	6,2 interakcij

Pri 22 (53,7 %) bolnikih so bile prisotne 3 potencialne interakcije tipa X, pri 12 (29,3 %) bolnikih štiri, pri 3 (7,3 %) bolnikih pet, pri 1 (2,4 %) bolniku šest, pri 2 (4,9 %) bolnikih osem in pri 1 (2,4 %) bolniku deset potencialnih interakcij tipa X (Slika 3).



Slika 3: Delež bolnikov z dolo enim številom potencialnih interakcij tipa X

Pri 7 (17,1 %) bolnikih sta bili prisotni dve ali manj potencialni interakciji tipa D, pri 7 (17,1 %) bolnikih tri, pri 4 (9,8 %) bolnikih štiri, pri 6 (14,6 %) bolnikih je bilo prisotnih pet potencialnih interakcij tipa D. Pri ostalih 17 (41,2 %) bolnikih je bilo prisotnih od sedem do petnajst potencialnih interakcij tipa D (Slika 4).



Slika 4: Delež bolnikov z dolo enim številom potencialnih interakcij tipa D

Glede na povprečno skupno število zdravil na bolnika (12,0 zdravil) in na posamezno hospitalizacijo (9,2 zdravil) v 1. skupini bolnikov, smo prišlo do veliko potencialnih interakcij tipa X in D.

Število potencialnih interakcij pri bolniku oziroma pri posamezni hospitalizaciji je povezano s številom zdravil, ki jih bolnik hkrati prejema. Na večje število potencialnih interakcij torej vpliva polifarmakoterapija. Tveganje naraslo s številom zdravil, ki jih bolnik jemlje. V klinični raziskavi, ki so jo naredili za obdobje med letoma 2005 in 2008, so ugotovili, da se je pojavnost polifarmakoterapije (več kot 5 zdravil hkrati) v tem času povečala za 8,2 %, pojavnost prekomerne polifarmakoterapije (več kot 10 zdravil hkrati) pa za 15,7 %. Vzrok za takšno povečanje povezujejo s smernicami za zdravljenje, ki večkrat svetujejo predpisovanje dveh ali več zdravil za nadzorovanje bolezni. V neki drugi raziskavi iz obdobja med 1992 in 2002, prav tako na kliničnem, so ugotovili, da se je razširjenost potencialnih interakcij med bolniki skoraj dvakrat povečala (s 14 % na 26 %). Število predpisanih zdravil bolniku se poveča s številom zdravnikov, ki zdravila lahko predpisujejo, in s številom lekarn, ki jih bolnik obiskuje. Z zmanjšanjem teh dejavnikov bi lahko precej pripomogli k zmanjšanju tveganja za potencialne interakcije.

Bolniki, ki se zdravijo z zdravili brez recepta, pogosto tega ne povejo svojemu osebnemu zdravniku in s tem poveajo tveganje za potencialne interakcije. Razirjenost polifarmakoterapije se ve a s starostjo bolnikov. Med dejavnike tveganja spada tudi irina terapevtskega obmoja zdravil, ki jih bolnik prejema. Zdravila z ozkim terapevtskim obmojem (varfarin, ciklosporin, klozapin, litij, digoksin, fenitoin, teofilin) imajo pogostej-e in resnej-e klini ne posledice v primerjavi z zdravili, ki imajo iroko terapevtsko obmoje. Kriti en je lahko tudi odmerek zdravila, ki vstopa v interakcijo, npr. ve ji odmerek lahko vodi do resnih klini nih posledic. Eden od pomembnejih dejavnikov tveganja za potencialne interakcije so genetski polimorfizmi, ki lahko vplivajo na presnovne encime, prenaalce u inkovin in njihove tar e (16).

Zaradi kompleksnega zdravljenja psihiatri nih bolnikov obstaja pri njih ve ja verjetnost za polifarmakoterapijo v primerjavi z ostalimi bolniki iste starosti, zato so izpostavljeni ve jemu tveganju za potencialne interakcije. V raziskavi so ugotovili, da je psihofarmakoterapija ve ji dejavnik tveganja za polifarmakoterapijo kot starost. Vzrokov za to je ve : du-evne bolezni so pogostej-e pri bolnikih s pridruženimi ostalimi boleznimi (npr. Parkinsonova bolezen, rak, diabetes), bolniki, ki fle imajo eno du-evno bolezen, so izpostavljeni ve jemu tveganju za pojav drugih du-evnih motenj, bolniki z depresivnimi in anksioznimi motnjami veliko koristijo storitve zdravstva, zato so najve krat zdravljeni tudi z drugimi zdravili (17).

4.4. PRISOTNOST ZNAKOV IN SIMPTOMOV V PRVI IN DRUGI SKUPINI BOLNIKOV

Osredoto ili smo se na znake/simptome, ki so se pojavljali pri bolnikih iz obeh skupin med hospitalizacijami. Spremljali smo, pri kolikih hospitalizacijah in pri kolikih bolnikih se je znak/simptom pojavil, v obeh skupinah bolnikov.

V Prilogi 4 so znaki/simptomi, ki so bili prisotni v 1. in 2. skupini bolnikov, glede na posamezno hospitalizacijo in glede na bolnika. Tvevilo posameznih znakov/simptomov glede na posamezno hospitalizacijo in na bolnika je predstavljeno najprej kot absolutno tevilo, nato pa e kot odstotek glede na skupino bolnikov, v kateri je bil znak/simptom prisoten.

Glede na zdravila, ki so jih bolniki prejemale, bi pri nekaterih simptomih (npr. vrtoglavica) pri akovali, da so se pojavili pri ve jemu tevilu hospitalizacij oziroma bolnikov. Bolniki

se na simptome, ki se pojavljajo pogosto, navadijo, in zdravniku o njih ne poročajo več, kar pa ne pomeni, da niso prisotni.

Med bolniki iz 1. skupine se je med posameznimi hospitalizacijami najpogosteje izrazil EPS in sicer pri 57 (77,0 %) hospitalizacijah. Sledijo nespečnost pri 46 (62,2 %) hospitalizacijah, agitacija pri 45 (60,8 %) hospitalizacijah, anksioznost pri 44 (59,9 %) hospitalizacijah, obstipacija pri 28 (37,8 %) hospitalizacijah, zmanjšanje telesne mase pri 24 (32,4 %) hospitalizacijah, bolečina in vročina pri 22 (29,7 %) hospitalizacijah, flebodone teflave pri 21 (28,4 %) hospitalizacijah, bakterijska okužba pri 15 (20,3 %) hospitalizacijah, povečanje telesne mase pri 15 (20,3 %) hospitalizacijah. Ostali znaki/simptomi so se izrazili pri manj kot 15 (< 20,0 %) hospitalizacijah.

Med bolniki iz 1. skupine se je glede na vse hospitalizacije posameznega bolnika prav tako najpogosteje izrazil EPS in sicer pri 33 (80,5 %) bolnikih. Sledijo nespečnost pri 32 (78,0 %) bolnikih, anksioznost pri 30 (73,2 %) bolnikih, agitacija pri 29 (70,7 %) bolnikih, obstipacija pri 23 (56,1 %) bolnikih, bolečina in vročina pri 20 (48,8 %) bolnikih, zmanjšanje telesne mase pri 16 (39,0 %) bolnikih, bakterijska okužba pri 14 (34,1 %) bolnikih, flebodone teflave pri 14 (34,1 %) bolnikih, blodnjavost in psihotičnost pri 11 (26,8 %) bolnikih, povečanje telesne mase pri 11 (26,8 %) bolnikih in sedacija pri 10 (24,4 %) bolnikih. Ostali znaki/simptomi so se pojavili pri 7 (< 17,1 %) ali manj bolnikih.

Med bolniki iz 2. skupine se je tekom posameznih hospitalizacij najpogosteje izrazil EPS in sicer pri 19 (45,2 %) hospitalizacijah. Sledijo agitacija pri 14 (33,3 %) hospitalizacijah, anksioznost pri 12 (28,6 %) hospitalizacijah, povečanje telesne mase pri 11 (26,2 %), hospitalizacijah bolečina in vročina pri 9 (21,4 %) hospitalizacijah, nespečnost pri 7 (16,7 %) hospitalizacijah, obstipacija pri 6 (14,3 %) hospitalizacijah in bakterijska okužba pri 6 (14,3 %) hospitalizacijah. Ostali znaki/simptomi so se pojavili pri 4 ali manj (< 9,5 %) hospitalizacijah.

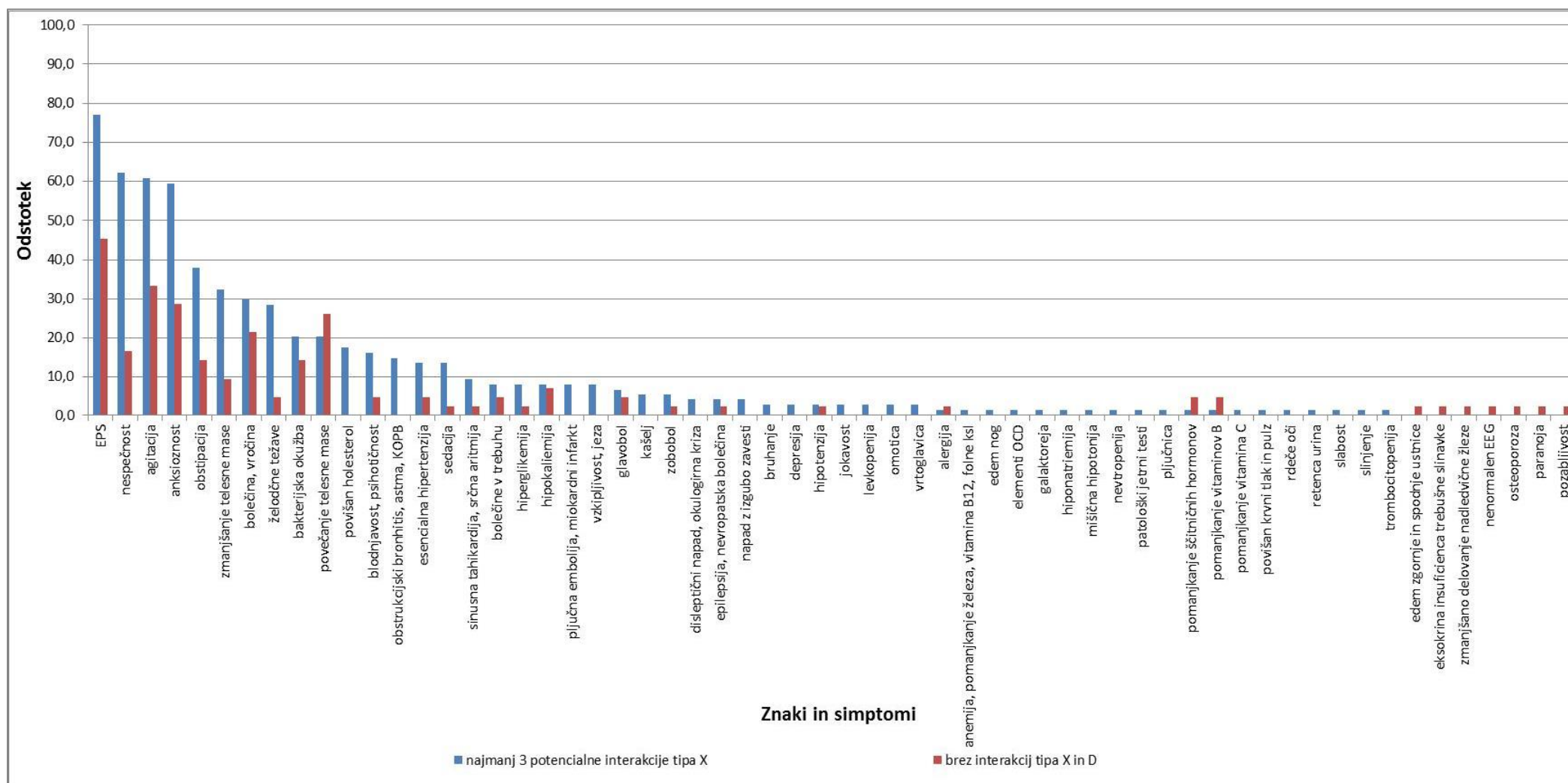
Med bolniki iz 2. skupine se je glede na vse hospitalizacije posameznega bolnika prav tako najpogosteje izrazil EPS in sicer pri 15 (42,9 %) bolnikih. Sledijo anksioznost pri 12 (34,3 %) bolnikih, povečanje telesne mase pri 11 (31,4 %) bolnikih, agitacija pri 10 (28,6 %) bolnikih, bolečina in vročina pri 8 (22,9 %) bolnikih, bakterijska okužba pri 6 (17,1 %) bolnikih, obstipacija pri 5 (14,3 %) bolnikih, nespečnost pri 4 (11,4 %) bolnikih in

zmanj–anje telesne mase pri 4 (11,4 %) bolnikih. Ostali znaki/simptomi so se pojavili pri 3 ali manj (< 8,6 %) bolnikih.

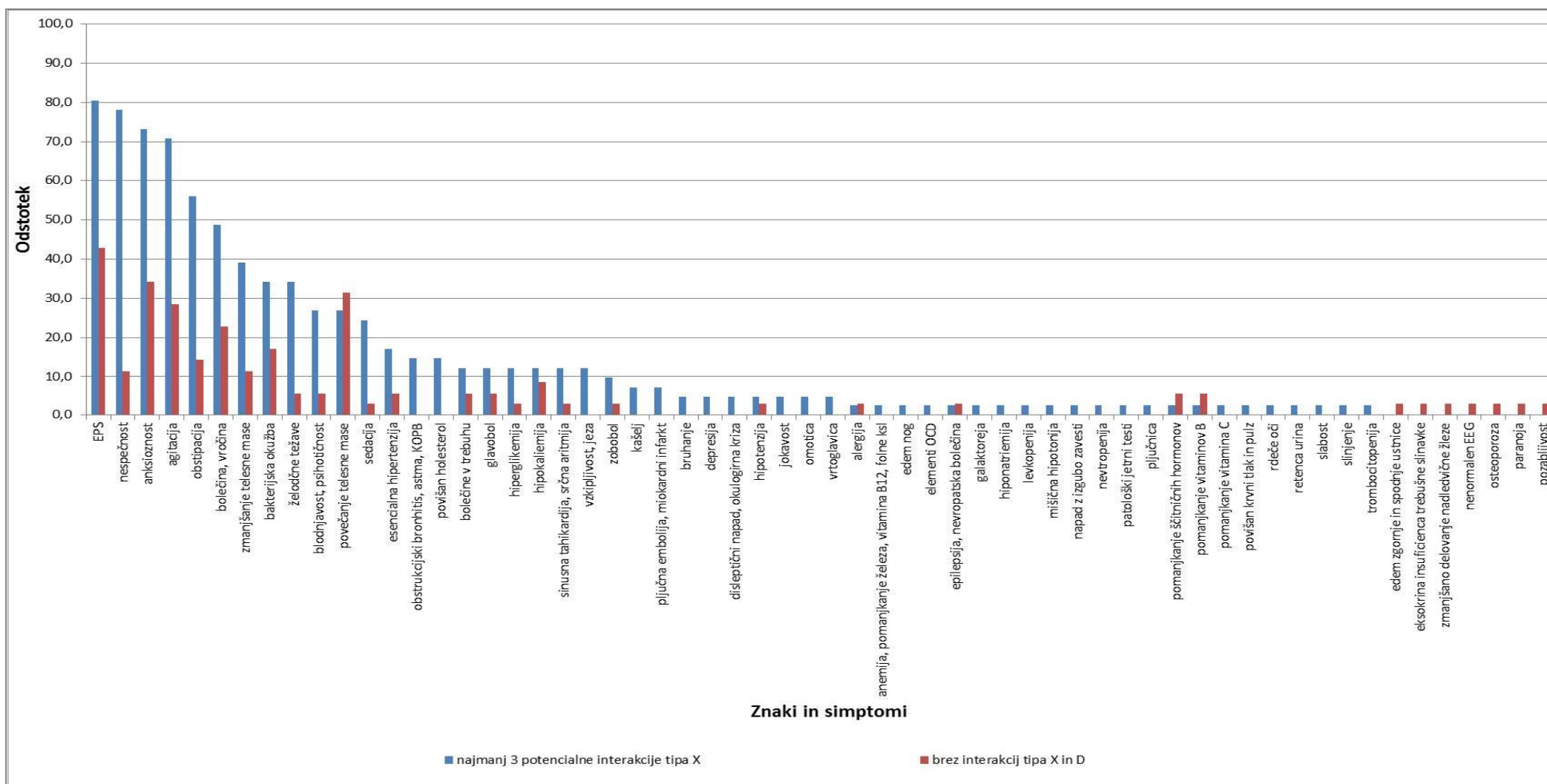
Na Sliki 5 vidimo primerjavo izraženosti znakov/simptomov v 1. in 2. skupini bolnikov, glede na posamezno hospitalizacijo. Izraženost je predstavljena v odstotkih. Izraženi znaki/simptomi so razvr–eni po padajo em odstotku izraženosti med posameznimi hospitalizacijami bolnikov iz 1. skupine.

Na Sliki 6 je prikazana primerjava izraženosti znakov/simptomov v 1. in 2. skupini bolnikov, glede na bolnika. Tudi tu so –tevilke predstavljene v odstotkih, zaradi lafje primerjave. Izraženi znaki/simptomi so razvr–eni po padajo em odstotku izraženosti med bolniki iz 1. skupine.

Nekateri znaki/simptomi pri bolnikih iz 1. skupine niso bili prisotni, so se pa pojavili pri bolnikih iz 2. skupine. Gre za znake/simptome na desni strani grafa na Slikah 5 in 6, ki imajo samo rde stolpec (edem zgornje in spodnje ustnice, eksokrina insuficienca trebu–ne slinavke, zmanj–ano delovanje nadledvi ne fleze, nenormalen elektroencegalogram (EEG), osteoporoza, paranoja, pozabljivost). Veliko ve je je –tevalo znakov/simptomov, ki so bili prisotni samo v 1. skupini bolnikov, v 2. skupini bolnikov pa ne. Na Slikah 5 in 6 vidimo, da gre za znake/simptome, ki imajo samo moder stolpec.



Slika 5: Primerjava izraženih znakov in simptomov v prvi skupini z drugo skupino bolnikov, glede na posamezno hospitalizacijo; izrafleno v odstotkih (EEG ó elektroencefalogram, EPS ó ekstrapiramidni sindrom, KOPB ó kroni na obstruktivna plju na bolezen, OCD ó obsesivna kompulzivna motnja)



Slika 6: Primerjava izraženih znakov in simptomov v prvi skupini z drugo skupino bolnikov, glede na bolnika; izraženo v odstotkih (EEG ó elektroencefalogram, EPS ó ekstrapiramidni sindrom, KOPB ó kroni na obstruktivna plju na bolezen, OCD ó obsesivna kompulzivna motnja)

Kot vidimo v Prilogi 4 in na Slikah 5 in 6 je bilo pri bolnikih iz obeh skupin prisotnih kar veliko –tevilno znakov/simptomov. Vzrokov za njihov pojav je ve : lahko gre za nefelen u inek zdravila, lahko so posledica bolezni ali pa klini no izrafleni interakcij med zdravili. Pri na-i raziskavi je bilo vsem bolnikom skupno to, da so vsi prejeli vsaj en antipsihotik, bodisi klasi en ali atipi en in so imeli diagnosticirano shizofrenijo, shizotipsko motnjo ali blodnjavo motnjo. Bolniki 1. in 2. skupine so se razlikovali samo v tem, da so imeli v 1. skupini dolo ene najmanj 3 potencialne interakcije tipa X, poleg teh pa tudi ostale interakcije, v 2. skupini pa potencialnih interakcij tipa X in D niso imeli. Pri akovali smo, da bodo odstotki izraflenosti posameznih znakov/simptomov, glede na hospitalizacijo ali glede na bolnika, ve ji v 1. skupini bolnikov. K ve ji izraflenosti znakov/simptomov v tej skupini lahko prispevajo klini no izraflene interakcije tipa X in D.

Znake/simptome, ki so se pri bolnikih pojavljali, smo feleli povezati z vzroki za njihov nastanek. Shizofrenija in nefeleni u inki antipsihotikov so, poleg klini no izrafleni interakcij med zdravili, mofni vzroki za izraflene znake/simptome, zato na tem mestu opisujemo njihove osnovne zna ilnosti.

Simptome shizofrenije delimo v tri skupine: pozitivne, negativne in kognitivne. Bolniki s pozitivnimi simptomi pogosto izgubijo stik z realnostjo. Simptomi se lahko pojavijo in izginejo, v asih so zelo hudi, drugi jih komaj zaznamo, odvisni pa so od tega, ali bolnik prejema zdravila ali ne. Pozitivni simptomi obi ajno zajemajo halucinacije, blodnje, miselne motnje oziroma blokiranje misli, motnje gibanja, neorganiziran govor, katatoni no obna-anje, agitacijo. Ko bolnik sli-i, vidi, voha ali uti stvari, ki jih nih e drug ne sli-i, vidi, voha ali uti, govorimo o halucinacijah. Najpogostej-a oblika halucinacij pri shizofreniji so glasovi. Blodnje so lafna prepri anja, ki niso del bolnikove kulture in se ne spreminjajo. Bolnik jim verjame tudi po tem, ko mu ostali ljudje dokaflejo, da niso resni ne ali logi ne, npr. bolniki s shizofrenijo so prepri ani, da sosedi lahko nadzirajo njihovo vedenje z magnetnimi valovi. Miselne motnje so nenavadni, nenormalni na ini mi-ljenja, gre za neorganizirano razmi-ljanje. Bolniki govorijo na teflko razumljiv na in. O blokiranju misli govorimo, ko bolnik nenadoma, sredi misli, preneha govoriti. Eden od vzrokov za nenadno prekinitev je lahko tudi ta, da mu je nekdo »vzel misel iz glave«. Bolniki z motnjami gibanja lahko ponavljajo enake gibe znova in znova. Druga skrajnost pa so bolniki s katatonijo, stanje, kjer se bolnik ne premika in se ne odziva na ostale ljudi. Danes je katatonija redko prisotna. Ko zdravil za zdravljenje shizofrenije –e ni bilo na

voljo, je bila precej pogostejša. Negativni simptomi shizofrenije so povezani s prekinitvijo normalnega vedenja in ustvovanja. Gre za pomanjkanje ustvene aktivnosti, ustven umik, slabe odnose, pasivnost in brezvoljnost, teflave pri abstraktnem mišljenju, stereotipno mišljenje in pomanjkanje spontanosti. Negativne simptome je težje prepoznati in jih neposredno povezati s shizofrenijo, v asih jih povefejo z depresijo ali drugimi boleznimi. Negativni simptomi so: asocialnost; zmanjšana močnost ob utenja uflitkov; bolnikov obraz se ne premika, dolgo asen, monoton govor; nezmočnost za etka ali nadaljevanja na rtovane aktivnosti; bolnik malo govori, tudi takrat, ko je prisiljen h komunikaciji; pasivnost. Bolniki z negativnimi simptomi potrebujejo pomo pri vsakodnevnih opravilih. Negativni simptomi so povezani z dolgotrajnimi hospitalizacijami in slabimi socialnimi odnosi. Manjša mera normalnega funkcioniranja bolnika ni tako zelo dramati na kot prisotnost pozitivnih simptomov. Kljub temu se na podlagi negativnih simptomov ugotavlja, kakšen izid se lahko pri akuje za dolo enega bolnika. Pri bolnikih s pozitivnimi simptomi zagotovo lahko pri akujemo motnje pri komunikaciji, a stopnja prisotnosti negativnih simptomov odlo a, ali lahko flivijo neodvisno, vzdrflujejo medsebojne odnose z ostalimi ljudmi ali grejo ponovno na delovno mesto (2, 5). Kognitivni simptomi so komaj zaznavni, teflko jih je prepoznati in jih povezati s shizofrenijo. Bolniki s teflavo razumejo informacije in jih nato uporabijo pri odlo itvah, imajo teflave s koncentracijo, pozornostjo, »delovnim spominom« (sposobnost uporabe znanja takoj po tem, ko se ga nau i) (5).

Izrafleni znaki/simptomi so lahko tudi posledica neflelenih u inkov zdravil. Osredoto ili smo se na neflelene u inke antipsihotikov, tako klasi nih kot atipi nih. Vsi bolniki v na-i raziskavi so namre prejekali vsaj en antipsihotik. Ob uvedbi antipsihotika se pri nekaterih bolnikih pojavijo neflelene u inki zdravila, od katerih ve ina po nekaj dneh izzveni. Neflelene u inki ve ine antipsihotikov (5):

- zaspanost,
- omotica ob spremembi poloflaja,
- zamegljen vid,
- hitro bitje srca,
- ob utljivost na sonce,
- izpušaji na kofli,
- teflave z menstruacijo pri flenskah.

Klasi ni antipsihotiki lahko povzročijo nefelene učinke, povezane z gibanjem (5):

- rigidnost,
- nenehni spazmi mišic,
- vznemirjenost,
- tremor.

Dolgotrajna uporaba klasičnih antipsihotikov lahko pripelje do tardivne diskinezije (TD). TD povzročajo premike mišic, ki jih bolnik ne more nadzorovati. Premiki mišic se največkrat pojavijo okoli ust. TD se lahko pojavlja od blage do resne oblike, pri nekaterih ljudeh se je ne da pozdraviti. Pri nekaterih bolnikih je TD po prenehanju jemanja klasičnega antipsihotika delno ali popolnoma odpravljena. Pri bolnikih, ki prejemajo atipične antipsihotike, se TD pojavi precej redkeje (5).

Atipični antipsihotiki lahko povzročijo veliko povečanje telesne mase in spremembe v presnovi bolnika. To lahko vodi do povečanega tveganja za nastanek diabetesa in povišanega holesterola v krvi. Ko bolnik prejema atipične antipsihotike, je priporočljivo, da zdravnik nadzoruje njegovo telesno maso, nivo glukoze in lipidov v krvi (5).

Spodaj so naštetih najpomembnejši nefelni učinki antipsihotikov (12).

Sedacija je pogosta pri antipsihotikih, odvisna je od odmerka. Lahko je vzrok za slabo sodelovanje bolnikov pri jemanju zdravil. Veliko bolnikov sčasoma postane tolerantnih na sedativni učinek. Največji sedativni učinek imajo nizko potentni klasični antipsihotiki in klozapin, sledita olanzapin in kvetiapin. Zaspanost lahko omilimo z manjšim odmerkom, s samo enim odmerkom zdravila na dan pred spanjem ali z menjavo zdravila (12).

Hipotenzija se lahko pojavi pri uporabi vseh antipsihotikov, odvisna je od stopnje antagonistične aktivnosti na α_1 adrenergičnih receptorjih. Pojavlja se predvsem pri nizko potentnih klasičnih antipsihotikih in klozapinu, pa tudi pri hitri titraciji odmerka risperidona in kvetiapina. Pogostejša je pri starejših, pri bolnikih z zdravili za uravnavanje krvnega tlaka in pri tistih, ki imajo hkrati prisotne druge kardiovaskularne bolezni. S previdno titracijo odmerka, lahko bolniki postanejo tolerantni na hipotenzijo. Za zmanjšanje hipotenzivnega učinka se lahko zmanjša ali razdeli odmerek zdravila ali pa se ga zamenja z zdravilom, ki ima manjši antiadrenergični učinek (12).

Antiholinergični učinki: (obstipacija, retenca urina, suha usta, zamegljen vid, poslabšanje kognitivnih funkcij) lahko vodijo do drugih težav, npr. karies, padci, gastrointestinalna obstrukcija. Ob uporabi klopazina in nizko potentnih klasi nihan antipsihotikov se ti učinki zelo verjetno izrazijo, pri uporabi olanzapina in kvetiapina pa le ob zelo velikih odmerkih (12).

EPS: psevdoparkinsonizem, akatizija, akutna distonija in TD. Prvi trije se največkrat pojavijo nekaj tednov po uvedbi novega zdravila ali po povečanju odmerka zdravila. Največkrat so vzrok za nelagodje in slabo sodelovanje bolnikov pri jemanju zdravil. Najpogostejši so pri velikih odmerkih visoko potentnih klasi nihan antipsihotikov, kot je haloperidol, in so manj verjetni pri klasi nihan antipsihotikov, ki ne blokirajo dopamina. Atipični antipsihotiki naj bi manj verjetno povzročijo EPS, vendar zadnje študije ne navajajo razlik med atipičnimi antipsihotiki in nizko potentnimi klasi nihan antipsihotiki (12).

Hiperprolaktinemija: vsi klasi nihan antipsihotiki in risperidon, olanzapin ter ziprazidon večinoma povišajo nivo prolaktina. Lahko je asimptomatska, lahko pa povzročijo ginekomastijo, galaktorejo, oligorejo, amenorejo, spolno nezmožnost, akne, neplodnost, zmanjšanje mineralne gostote kosti. Simptomi se običajno izrazijo nekaj tednov po uvedbi antipsihotika ali po povečanju odmerka zdravila, do njih pa lahko pride tudi po dolgotrajni terapiji z antipsihotiki. Vedno več je dokazov, da kronična hiperprolaktinemija lahko vodi do osteoporoze in povečane tveganja za zlom kolka. V primeru osteoporoze, neflečnih učinkov na spolnost, od prolaktina odvisnega raka dojke je potrebno antipsihotik zamenjati (npr. aripiprazol, ki prolaktina ne poviša) (12).

Agranulocitoza: v redkih primerih lahko klopazin povzročijo nevтроpenijo in agranulocitozo, ki lahko vodi do usodnih okužb (12).

Srčne aritmije: vsi antipsihotiki prispevajo k podaljšanju ventrikularne repolarizacije oziroma k podaljšanju QTc intervalu (QTcI). Ta lahko vodi do »torsade de pointes« oz. polimorfne ventrikularne tahikardije in do nenadne srčne smrti. Ta učinek je največkrat pripisan nizko potentnemu klasi nihan antipsihotiku tioridzinu, ki ga v Sloveniji nimamo (umaknjen s trga), in atipičnemu antipsihotiku ziprazidonu. Učinek je odvisen od odmerka. Pogostost nenadne srčne smrti je pri bolnikih z antipsihotiki dvakrat večja kot pri splošni populaciji (12).

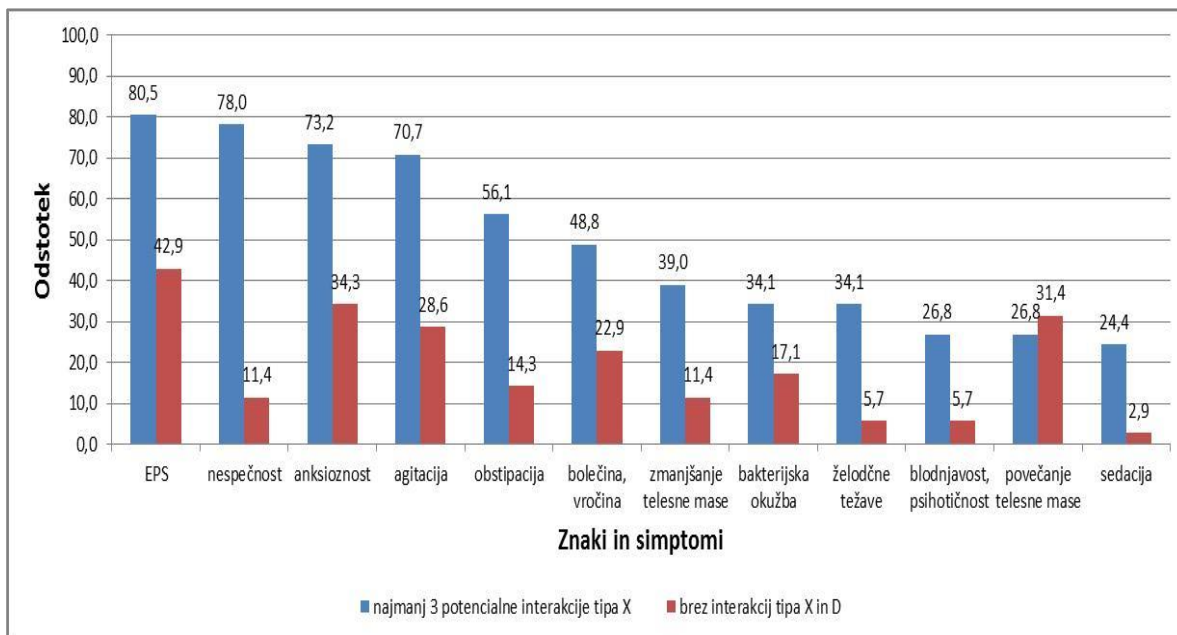
Epilepti ni napadi: antipsihotiki lahko zniflajo prag za epilepti ne napade. Pri bolnikih, ki so v preteklosti fle imeli epilepti ne napade, jih je potrebno uporabljati z veliko previdnostjo. Najbolj so pogosti pri nizko potentnih klasi nih antipsihotikih in pri klozapinu, –e posebej pri velikih odmerkih. Pri bolnikih z epilepsijo se depo oblike antipsihotikov ne bi smele uporabljati, ker u inkovine ni mofno na hitro odstraniti iz telesa (12).

Metabolni sindrom: pove anje telesne mase je pogost nefelen u inek antipsihotikov. Telesna masa se obi ajno hitro pove a, teflko jo je nadzorovati in ni odvisna od odmerka. Hitreje se pove a pri olanzapinu in klozapinu, minimalno zve anje pa je prisotno ob aripiprazolu in ziprazidonu, vsi ostali vplivajo nekje vmes. Antipsihotiki prav tako prispevajo k velikemu –tevilu glikemi nih nenormalnosti, od –ibke odpornosti na inzulin, diabeti ne ketoacidoze, do poslab–anja fle prej prisotne sladkorne bolezni. K temu najbolj pripomoreta olanzapin in klozapin, a vpliv imajo vsi, tako klasi ni kot atipi ni antipsihotiki. Dislipidemija je prav tako povezana z razli nimi antipsihotiki, v glavnem se pove ajo trigliceridi. Nizko potentni klasi ni antipsihotiki in klozapin, olanzapin ter kvetiapin so povezani z ve jim tveganjem za hiperlipidemijo (12).

Izrafleni znaki/simptomi so lahko tudi posledica klini no izrafljenih interakcij med zdravili. Interakcije se zelo razli no klini no izraflajo, pride lahko do poslab–anja bolezni, ki jo primarno zdravimo, ali celo do pojava nove bolezni. Tako »zamaskirane« interakcije lahko vodijo do uporabe –e ve jega –tevila zdravil za odpravljanje trenutnega poslab–anja primarne bolezni ali za zdravljenje na novo pojavljene bolezni. Zavedati bi se morali, da se morda bolnik ne po uti dobro zaradi zdravil, ki jih prejema, in ne kljub zdravilom, ki jih prejema (17).

Slika 7 prikazuje znake/simptome, ki so se v 1. skupini bolnikov pojavili pri ve kot 20 % bolnikov. Odstotki iz 1. skupine bolnikov so predstavljeni z modro barvo. Za primerjavo izraflenosti znakov/simptomov v obeh skupinah smo na isti graf dodali –e izraflenost znakov/simptomov v 2. skupini bolnikov, ozna eno z rde o barvo. Kot vidimo na Sliki 7, je izraflenost vseh znakov/simptomov ve ja v 1. skupini bolnikov. Omenili smo, da so izrafleni znaki/simptomi lahko posledica bolezni, neflenenih u inkov zdravil in izrafljenih interakcij med zdravili. Glede na to, da je razlika med 1. in 2. skupino bolnikov le v prisotnosti potencialnih interakcij tipa X in D, lahko pove an odstotek izraflenosti

znakov/simptomov v 1. skupini bolnikov pripi-emo klini no izraflenim interakcijam tipa X in D.

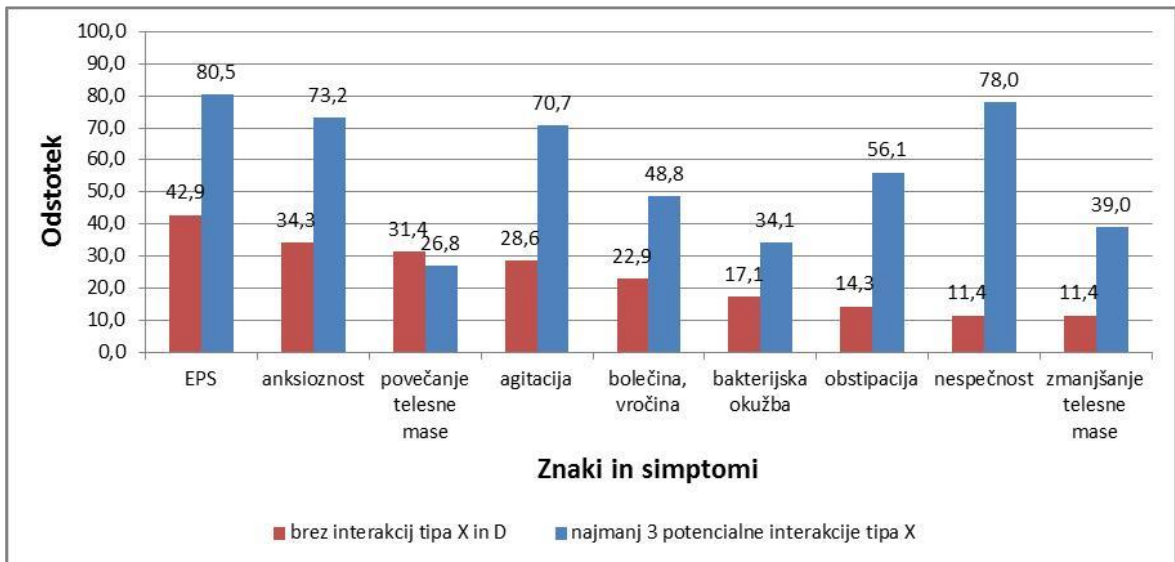


Slika 7: Primerjava izraflenosti znakov in simptomov: najpogostej-i iz prve skupine bolnikov v primerjavi z odstotki izraflenosti v drugi skupini bolnikov, glede na bolnika; znaki in simptomi so razporejeni po padajo em odstotku izraflanja v prvi skupini bolnikov (*EPS ó ekstrapiramidni sindrom*)

EPS je lahko posledica neflenih u inkov zdravil ali interakcij med zdravili. Glede na to, da je odstotek izraflenosti v 1. skupini bolnikov veliko ve ji kot v 2. skupini, lahko ve ji odstotek izraflenosti pripi-emo klini no izraflenim interakcijam tipa X in D. Nespe nost je lahko posledica bolezni ali pa interakcij med zdravili. Predpostavili smo, da nespe nost ni posledica neflenih u inkov antipsihotikov, ker je njihov neflen u inek sedacija. Ve ji odstotek izraflenosti v 1. skupini je lahko posledica klini no izraflenih interakcij tipa X in D. Anksioznost in agitacija sta lahko posledica bolezni, neflenih u inkov antipsihotikov in interakcij med zdravili. Ve ji odstotek izraflenosti v 1. skupini lahko pripi-emo klini no izraflenim interakcijam tipa X in D. Obstipacija je lahko posledica neflenih u inkov antipsihotikov ali interakcij med zdravili. Ker je odstotek izraflenosti v 1. skupini bolnikov ob utno ve ji kot v 2. skupini, lahko to pripi-emo klini no izraflenim interakcijam tipa X in D. Z bole ino in vro ino so se prav tako v ve jem odstotku soo ali bolniki iz 1. skupine. Lahko sta posledici neflenih u inkov antipsihotikov in interakcij med zdravili, ve ji odstotek izraflenosti v 1. skupini bolnikov lahko pripi-emo klini no izraflenim interakcijam

med zdravili tipa X in D. Zmanj-anje telesne mase je lahko posledica nefelenih u inkov zdravil, interakcij med zdravili, lahko pa je tudi posledica bolezni, v smislu izgube mi-i ne mase oziroma kaheksije zaradi dolgotrajnih hospitalizacij. Razliko v odstotkih izrafenosti torej lahko pripi-emo klini no izrafenim interakcijam med zdravili tipa X in D in dalj-im hospitalizacijam v 1. skupini bolnikov. Zdravljenje bakterijske okuflbe je lahko posledica nefelenih u inkov antipsihotikov. Antipsihotiki lahko pove ajo telesno temperaturo (hipertermija pri nevrolepti nem malignem sindromu) in pove ajo -tevilu levkocitov, to nas lahko zavede, da gre za infekcijo in bolnik prejme protimikrobno zdravilo. fie lod ne teflave so lahko posledica bolezni, nefelenih u inkov antipsihotikov in interakcij med zdravili, ve jo izrafenost v 1. skupini bolnikov je lahko pripi-emo klini no izrafenim interakcijam tipa X in D. Blodnjavost in psihoti nost sta najbrfl posledica bolezni, lahko pa sta tudi posledica nefelenih u inkov zdravil in interakcij med zdravili. Ve jo izrafenost v 1. skupini bolnikov lahko pripi-emo klini no izrafenim interakcijam tipa X in D. Pove anje telesne mase se je pri obeh skupinah bolnikov priblifno enako pojavljalo, zato tega ne bi pripisovali interakcijam in posledicam bolezni, temve nefelenim u inkom antipsihotikov. Sedacija je lahko posledica nefelenih u inkov antipsihotikov ali interakcij med zdravili. Ker je izrafenost v 1. skupini bolnikov veliko ve ja kot v 2. skupini, lahko ve ji odstotek pripi-emo klini no izrafenim interakcijam tipa X in D.

Naredili smo -e primerjavo najpogosteje izrafenih znakov/simptomov v 2. skupini bolnikov z izrafenostjo v 1. skupini bolnikov (Slika 8). Vse najpogostej-e znake/simptome iz 2. skupine najdemo tudi med najpogostej-imi znaki/simptomi v 1. skupini bolnikov. Najpogosteje izrafeni znaki/simptomi v obeh skupinah so lahko posledica nefelenih u inkov antipsihotikov, bolezni ali klini no izrafenih interakcij med zdravili. Odstotki izrafenosti v 2. skupini bolnikov so veliko manj-i kot v 1. skupini. Torej so ve ji odstotki izrafenosti znakov/simptomov v 1. skupini bolnikov res lahko posledica klini no izrafenih interakcij med zdravili tipa X in D.



Slika 8: Primerjava izraženosti znakov in simptomov: najpogostej-i iz druge skupine bolnikov v primerjavi z odstotki izraženosti v prvi skupini bolnikov, glede na bolnika; znaki in simptomi so razporejeni po padajo em odstotku izraflanja v drugi skupini bolnikov (*EPS ó ekstrapiramidni sindrom*)

4.5. IZRAFIENI ZNAKI IN SIMPTOMI IN NJIHOVA POVEZANOST S POTENCIALNIMI INTERAKCIJAMI TIPA X IN D

Osredoto ili smo se bolnike iz 1. skupine. Znake/simptome, ki so se pri teh bolnikih pojavljali, smo povezali s potencialnimi interakcijami tipa X in D, ki so bile dolo ene pri posameznih hospitalizacijah bolnikov.

Spremljali smo:

- –tevilu hospitalizacij, pri katerih je bil znak/simptom prisoten,
- –tevilu hospitalizacij, kjer je bil znak/simptom prisoten in hkrati tudi prisotna potencialna interakcija za znak/simptom,
- –tevilu hospitalizacij, kjer je bil znak/simptom odsoten,
- –tevilu hospitalizacij, kjer je bil znak/simptom odsoten in je bila prisotna potencialna interakcija za znak/simptom.

Za vsak znak/simptom smo izra unali:

- odstotek prisotnosti znaka/simptoma in so asno prisotne potencialne interakcije za ta znak/simptom,
- odstotek odsotnosti znaka/simptoma in so asno prisotne potencialne interakcije za ta znak/simptom ter

- odstotek prisotnosti znaka/simptoma in odsotnosti potencialne interakcije za ta znak/simptom.

Število posameznih hospitalizacij in izraženi odstotki so predstavljeni v Prilogi 5.

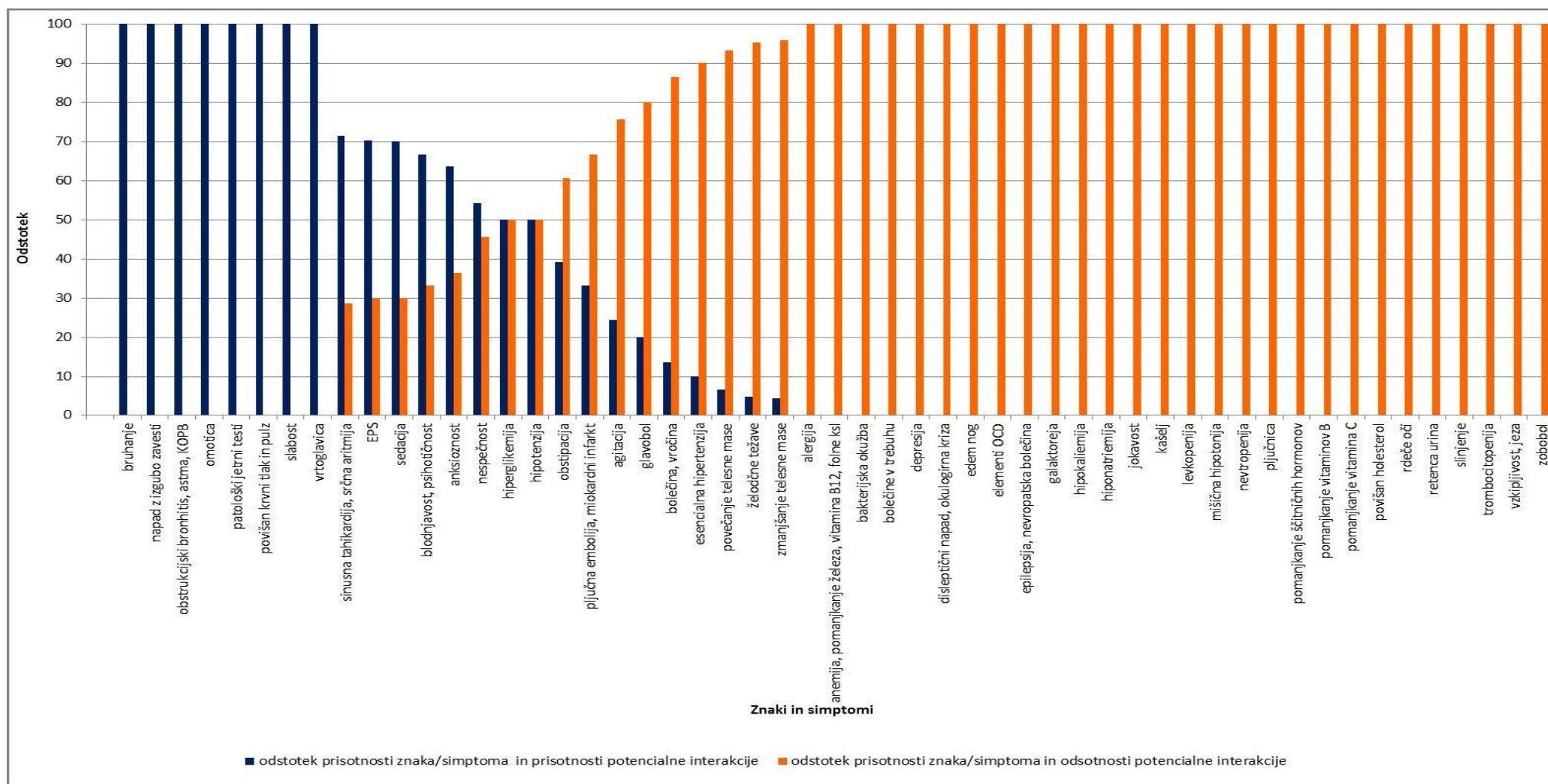
Na Sliki 9 vidimo odstotke prisotnosti znaka/simptoma in hkratne prisotnosti potencialne interakcije v primerjavi z odstotki prisotnosti znaka/simptoma in hkratne odsotnosti potencialne interakcije pri bolnikih med posameznimi hospitalizacijami. Če poenostavimo, gre za primerjavo klinično izraženih interakcij z neflelenimi učinkovini zdravil ter znaki/simptomi bolezni.

Na levi strani grafikona vidimo samo modre stolpce, gre za naslednje znake/simptome: bruhanje, napad z izgubo zavesti, obstruktivni bronhitis, astma, kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB), omotica, patološki jetrni testi, povišan krvni tlak in pulz, slabost, vrtočlavica. Med hospitalizacijami, pri katerih so se naštetih znaki/simptomi izrazili, je bila vedno v ozadju potencialna interakcija tipa X ali D, ki je lahko vzrok za pojav znaka/simptoma. To pomeni, da so vsi bolniki, ki so med posameznimi hospitalizacijami našli primer bruhanja, imeli hkrati prisotno potencialno interakcijo za bruhanje. Naslednji znaki/simptomi so se v večini izrazili ob hkratni prisotnosti potencialne interakcije med zdravili tipa X ali D kot ob hkratni odsotnosti potencialne interakcije (moder stolpec je višji od oranfnega): sinusna tahikardija, srčna aritmija, EPS, sedacija, blodnjavost, psihotičnost, anksioznost, nespečnost. Odstotek prisotnosti znaka/simptoma in hkratne prisotnosti potencialne interakcije v primerjavi s hkratno odsotnostjo potencialne interakcije za znak/simptom je enak za hiperglikemijo in hipotenzijo (moder in oranfen stolpec sta enako visoka). Znaki/simptomi, ki so bili v večini prisotni ob hkratni odsotnosti potencialne interakcije kot ob hkratni prisotnosti potencialne interakcije (oranfen stolpec je višji od modrega): obstipacija, pljučna embolija, miokardni infarkt, agitacija, glavobol, bolečina, vročina, esencialna hipertenzija, povečanje telesne mase, flebotromboza, zmanjšanje telesne mase. Pri vseh do zdaj naštetih znakih/simptomih je lahko eden od vzrokov za njihov pojav klinično izražena interakcija med zdravili tipa X in D. Naslednji znaki/simptomi so pri bolnikih med posameznimi hospitalizacijami izrazili, so pa v ozadju ni bilo nobene potencialne interakcije tipa X ali D za izražene znake/simptome (samo oranfen stolpec na Sliki 9): alergija, anemija, pomanjkanje železa, vitamina B12, folne kisline, bakterijska okužba, bolečina v trebuhu, depresija, disleptični

napad, okulogirna kriza, edem nog, elementi obsesivne kompulzivne motnje (OCD), epilepsija, nevrotska boleina, galaktoreja, hipokaliemija, hiponatriemija, jokavost, ka-elj, levkopenija, mi-i na hipotonija, nevtropenija, plju nica, pomanjkanje – itni nih hormonov, pomanjkanje vitaminov B, pomanjkanje vitamina C, povi-an holesterol, rde e o i, retenca urina, slinjenje, trombocitopenija, vzkipljivost, jeza, zobobol. Pri teh znakih/simptomih ne moremo trditi, da so posledica klini no izraflene interakcije, ker je med posamezno hospitalizacijo nismo dolo ili. Znaki/simptomi so torej posledica bolezn ali neflenih u inkov zdravil.

Znaki/simptomi, ki imajo samo moder stolpec so lahko posledica bolezn, neflenih u inkov zdravil in klini no izraflnih interakcij tipa X in D. Kjer je modri stolpec vi-ji od oranfnega, je to v ve ji meri lahko posledica klini no izraflnih interakcij med zdravili tipa X in D kot posledica bolezn ali neflenih u inkov zdravil. Tam, kjer sta oba stolpca enako visoka in imata isti odstotek izraflnosti, so znaki/simptomi lahko posledica bolezn, neflenih u inkov zdravil in klini no izraflnih interakcij med zdravili tipa X in D, vendar je verjetno vpliv klini no izraflnih interakcij minimalen. Kjer je oranfen stolpec vi-ji od modrega, je izraflnost lahko posledica bolezn in neflenih u inkov zdravil, v manj-i meri pa lahko tudi klini no izraflnih interakcij tipa X in D. Znaki/simptomi, ki imajo samo oranfen stolpec, so verjetno posledica bolezn ali neflenih u inkov zdravil.

25 od 53 (47,2 %) izraflnih znakov/simptomov pri posameznih hospitalizacijah bolnikov 1. skupine ima v ozadju potencialno interakcijo tipa X in/ali D, ki je lahko vzrok za izraflen znak/simptom.



Slika 9: Prisotnost znaka ali simptoma z ali brez prisotnosti potencialne interakcije, glede na posamezno hospitalizacijo; znaki ali simptomi in ostali podatki se nana-ajo samo na prvo skupino bolnikov; v odstotkih (**EPS** ó ekstrapiramidni sindrom, **KOPB** ó kroni na obstruktivna plju na bolezen, **OCD** ó obsesivna kompulzivna motnja)

Primerjali smo prisotnost in odsotnost znaka/simptoma ob so asni prisotnosti potencialne interakcije za posamezen znak/simptom, glede na posamezno hospitalizacijo (Slika 10). e poenostavimo, gre lahko za primerjavo klini no izrafenih s klini no neizrafenimi interakcijami med zdravili.

Znaki/simptomi, ki so brez stolpca, v ozadju nimajo potencialne interakcije: anemija, pomanjkanje fleleza, vitamina B12, folne kisline, bakterijska okufba, depresija, elementi OCD, epilepsija, nevropatska bole ina, hipokaliemija, hiponatriemija, jokavost, ka-elj, levkopenija, nevtropenija, plju nica, pomanjkanje – itni nih hormonov, pomanjkanje vitaminov B, pomanjkanje vitamina C, povi-an holesterol, rde e o i, trombocitopenija, vzkipljivost, jeza, zobobol. Preglednica XIV prikazuje, pri kolikih hospitalizacijah je bil posamezen znak/simptom prisoten/odsoten ob hkratni odsotnosti potencialne interakcije.

Preglednica XIV: *Število hospitalizacij, pri katerih so se pojavili/se niso pojavili znaki ali simptomi ob hkratni odsotnosti potencialne interakcije*

izrafen znak/simptom	znak/simptom prisoten, hospitalizacije	znak/simptom odsoten, hospitalizacije
anemija, pomanjkanje fleleza, vitamina B12, folne ksl	1	73
bakterijska okufba	15	59
depresija	2	72
elementi OCD	1	73
epilepsija, nevropatska bole ina	3	71
hipokaliemija	6	68
hiponatriemija	1	73
jokavost	2	72
ka-elj	4	70
levkopenija	2	72
nevtropenija	1	73
plju nica	1	73
pomanjkanje – itni nih hormonov	1	73
pomanjkanje vitaminov B	1	73
pomanjkanje vitamina C	1	73
povi-an holesterol	13	61
rde e o i	1	73
trombocitopenija	1	73
vzkipljivost, jeza	6	68
zobobol	4	70

Legenda: **OCD** ó obsesivna kompulzivna motnja.

Zgoraj na-tetih znakov/simptomov ne moremo povezati s potencialnimi interakcijami tipa X in D. Verjetno so posledica bolezni in neflenih u inkov zdravil.

Znaki/simptomi, ki imajo samo moder stolpec, so se izrazili ob hkratni prisotnosti potencialnih interakcij za dolo en znak/simptom. Gre za plju na embolijo, miokardni infarkt (33,3 %) in felod ne teflave (4,8 %). Tvevilke v oklepajih pomenijo odstotke izraffenosti znaka/simptoma ob hkratni prisotnosti potencialne interakcije: felod ne teflave so se pojavile pri 21 hospitalizacijah, pri eni hospitalizaciji od 21 je bila v ozadju potencialna interakcija za felod ne teflave (4,8 %). Odsotnost zelenega stolpca pomeni, da ni bilo hospitalizacij, kjer bi bila prisotna potencialna interakcija za znak/simptom, ki se nato ne bi izrazil.

Pri znakih/simptomih (Preglednica XV) smo ugotovili, da se je vedno, kadar je bila prisotna potencialna interakcija tipa za znak/simptom, ta tudi izrazil. Izraffenost je torej lahko posledica bolezni, neflenih u inkov zdravil, verjetno pa je v najve ji meri posledica klini no izraffenih interakcij med zdravili tipa X in D.

Preglednica XV: Odstotek hospitalizacij, pri katerih so se pojavili znaki ali simptomi ob so asni prisotnosti potencialne interakcije; ni hospitalizacij, s prisotno potencialno interakcijo in odsotnostjo znaka ali simptoma

izraffen znak/simptom	odstotek prisotnosti znaka/simptoma in prisotnosti potencialne interakcije	odstotek odsotnosti znaka/simptoma in prisotnosti potencialne interakcije
plju na embolija, miokardni infarkt	33,3	0,0
felod ne teflave	4,8	0,0

Znaki/simptomi, ki imajo samo zelen stolpec, se niso izrazili, kljub temu, da je bila v ozadju prisotna potencialna interakcija za te znake/simptome (Preglednica XVI): slinjenje (49,3 %), retenca urina (17,8 %), dislepti ni napad, okulogirna kriza (16,9 %), galaktoreja (16,4 %), alergija (13,7 %), bole ine v trebuhu (1,5 %), edem nog (1,4 %), mi-i na hipotonija (1,4 %). Tvevilke v oklepajih pomenijo odstotke neizraffenosti znaka/simptoma ob hkratni prisotnosti potencialne interakcije: slinjenje se ni pojavilo pri 73 hospitalizacijah, pri 36 od 73 hospitalizacij je bila v ozadju potencialna interakcija za slinjenje, a se ni klini no izrazila (49,3 %).

Preglednica XVI: Odstotek hospitalizacij, pri katerih se znaki ali simptomi ob so asni prisotnosti potencialne interakcije niso pojavili; ni hospitalizacij, s prisotno potencialno interakcijo in so asno prisotnostjo znaka ali simptoma

izrafen znak/simptom	odstotek prisotnosti znaka/simptoma in prisotnosti potencialne interakcije	odstotek odsotnosti znaka/simptoma in prisotnosti potencialne interakcije
slinjenje	0,0	49,3
retenca urina	0,0	17,8
dislepti ni napad, okulogirna kriza	0,0	16,9
galaktoreja	0,0	16,4
alergija	0,0	13,7
bole ine v trebuhu	0,0	1,5
edem nog	0,0	1,4
mi-i na hipotonija	0,0	1,4

Pri zgoraj na-tetih znakih/simptomih lahko govorimo o klini no neizrafenih interakcijah tipa X in D. Odstotki so majhni.

Odstotek izrafenosti znakov/simptomov ob hkratni prisotnosti potencialne interakcije je ve ji kot odstotek neizrafenosti znakov/simptomov ob hkratni prisotnosti potencialnih interakcij pri naslednjih znakih/simptomih: bruhanje, napad z izgubo zavesti, obstruktivski bronhitis, astma, KOPB, omotica, patolo-ki jetrni testi, povi-an krvni tlak in pulz, slabost, sedacija, blodnjavost, psihoti nost, anksioznost, nespe nost, hiperglikemija, obstipacija, agitacija, glavobol, bole ina, vro ina, esencialna hipertenzija, zmanj-anje telesne mase. Tvevilke v Preglednici XVII pomenijo naslednje: bruhanje se je izrazilo pri 2 hospitalizacijah in pri obeh je bila v ozadju potencialna interakcija za bruhanje. Pri 72 hospitalizacijah se bruhanje ni pojavilo, kljub temu, da so bile pri 58 v ozadju potencialne interakcije za bruhanje.

Preglednica XVII: Znaki in simptomi, pri katerih so odstotki izraženosti ob hkratni prisotnosti potencialne interakcije veji kot odstotki neizraženosti znakov in simptomov ob hkratni prisotnosti potencialne interakcije

izražen znak/simptom	odstotek prisotnosti znaka/simptoma in prisotnosti potencialne interakcije	odstotek odsotnost znaka/simptoma in prisotnosti potencialne interakcije
bruhanje	100,0	80,6
napad z izgubo zavesti	100,0	78,9
obstruktivski bronhitis, astma, KOPB	100,0	96,8
omotica	100,0	98,6
patološki jetrni testi	100,0	13,7
povišan krvni tlak in pulz	100,0	98,6
slabost	100,0	80,8
sedacija	70,0	57,8
blodnjavost, psihotičnost	66,7	46,8
anksioznost	63,6	30,0
nespečnost	54,3	53,6
hiperglikemija	50,0	13,2
obstipacija	39,3	23,9
agitacija	24,4	20,7
glavobol	20,0	10,1
bolečina, vročina	13,6	9,6
esencialna hipertenzija	10,0	9,4
zmanjšanje telesne mase	4,2	4,0

Legenda: **KOPB** ó kroni na obstruktivna pljučna bolezen.

Pri tej skupini znakov/simptomov smo ugotovili, da je ob sočasni prisotnosti potencialnih interakcij večja verjetnost, da se bo znak/simptom izrazil, kot da se ne bo izrazil. Torej so lahko posledica bolezni, neflečnih učinkov zdravil in klinično izraženih interakcij tipa X in D.

Odstotek izraženosti znakov/simptomov ob hkratni prisotnosti potencialne interakcije je enak kot odstotek neizraženosti znakov/simptomov ob hkratni prisotnosti potencialnih interakcij pri vrtoglavici. Vrtoglavica se je pojavila pri 2 hospitalizacijah in pri obeh je bila v ozadju potencialna interakcija za vrtoglavico. Pri 72 hospitalizacijah se vrtoglavica ni pojavila, kljub temu, da so bile pri vseh 72 v ozadju potencialne interakcije za vrtoglavico.

Vrtoglavica je torej lahko posledica bolezni, neflečnih učinkov zdravil in klinično izraženih interakcij tipa X in D.

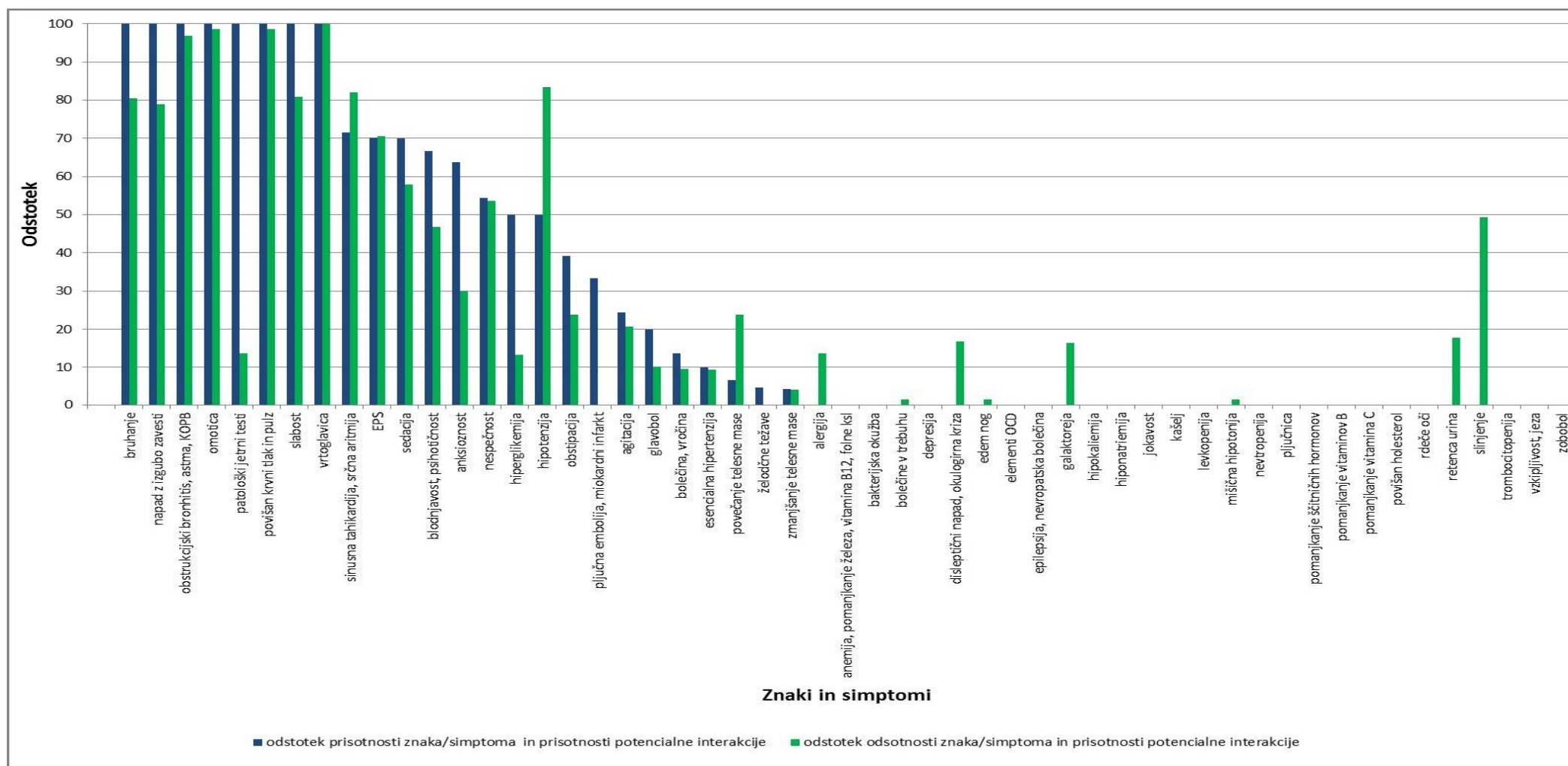
Pri naslednjih znakih/simptomih se je ob hkratni prisotnosti potencialne interakcije znak/simptom v manj-i meri izrazil kot ne izrazil: sinusna tahikardija, sr na aritmija, EPS, hipotenzija, pove anje telesne mase, slinjenje, retenca urina, dislepti ni napad, okulogirna kriza, galaktoreja, alergija, bole ine v trebuhu, edem nog, mi-i na hipotonija. Tvevilke v Preglednici XVIII pomenijo naslednje: sinusna tahikardija, sr na aritmija sta se pojavili pri 7 hospitalizacijah, pri 5 hospitalizacijah je bila hkrati prisotna tudi potencialna interakcija za sinusno tahikardijo, sr no aritmijo, pri 67 se znak ali simptom ni pojavil, vendar je bila pri 55 od 67 hospitalizacij v ozadju prisotna potencialna interakcija za sinusno tahikardijo, sr no aritmijo.

Preglednica XVIII: *Znaki in simptomi, pri katerih so odstotki izraženosti ob hkratni prisotnosti potencialne interakcije manj-i kot odstotki neizraženosti znakov in simptomov ob hkratni prisotnosti potencialne interakcije*

izražen znak/simptom	odstotek prisotnosti znaka/simptoma in prisotnosti potencialne interakcije	odstotek odsotnost znaka/simptoma in prisotnosti potencialne interakcije
sinusna tahikardija, sr na aritmija	71,4	82,1
EPS	70,2	70,6
hipotenzija	50,0	83,3
pove anje telesne mase	6,7	23,7
slinjenje	0,0	49,3
retenca urina	0,0	17,8
dislepti ni napad, okulogirna kriza	0,0	16,9
galaktoreja	0,0	16,4
alergija	0,0	13,7
bole ine v trebuhu	0,0	1,5
edem nog	0,0	1,4
mi-i na hipotonija	0,0	1,4

Legenda: **EPS** ó ekstrapiramidni sindrom.

Prisotnost potencialnih interakcij pri zgoraj na-tetih znakih/simptomih ne pomeni ve jega izraženja, torej so v ve ji meri posledica bolezni in nefelenih u inkov zdravil kot klini no izraženih interakcij med zdravili tipa X in D.



Slika 10: Prisotnost/odsotnost znaka ali simptoma ob hkratni prisotnosti potencialne interakcije za znak ali simptom, glede na hospitalizacijo; znaki ali simptomi in ostali podatki se nana-ajo samo na prvo skupino bolnikov; v odstotkih (**EPS** ó ekstrapiramidni sindrom, **KOPB** ó kroni na obstruktivna plju na bolezen, **OCD** ó obsesivna kompulzivna motnja)

Na Sliki 11 vidimo primerjavo med odsotnostjo znaka/simptoma in so asno prisotnostjo potencialne interakcije s prisotnostjo znaka/simptoma in so asno odsotnostjo potencialne interakcije. Če poenostavimo, gre lahko za primerjavo klinično neizraženih interakcij z neflelenimi učinkovinami ter znaki/simptomi bolezni. Z zeleno barvo so označeni znaki/simptomi, ki se med posamezno hospitalizacijo niso izrazili, kljub temu da je bila prisotna potencialna interakcija za znak/simptom. Z oranžno barvo so označeni znaki/simptomi, ki so se med posameznimi hospitalizacijami pojavili, a so asno ni bila prisotna potencialna interakcija zanje. Pri nekaterih znakih/simptomih imamo samo zelen ali samo oranžen stolpec, pri nekaterih pa kar oba.

Znaki/simptomi iz Preglednice XIX imajo samo zelen stolpec na Sliki 11, torej se v odstotkih, ki so navedeni, niso izrazili, kljub temu, da je bila v ozadju potencialna interakcija. Omenjeni znaki/simptomi se ob odsotnosti potencialne interakcije prav tako niso pojavljali. V tem primeru lahko govorimo o klinično neizraženih interakcijah tipa X in D.

Preglednica XIX: *Znaki in simptomi, ki se ob prisotnosti in ob odsotnosti potencialne interakcije niso izrazili*

izražen znak/simptom	odstotek odsotnosti znaka/simptoma in prisotnosti potencialne interakcije	odstotek prisotnosti znaka/simptoma in odsotnosti potencialne interakcije
vrtočlavinica	100,0	0,0
povišan krvni tlak in pulz	98,6	0,0
omotica	98,6	0,0
obstruktivni bronhitis, astma, KOPB	96,8	0,0
slabost	80,8	0,0
bruhanje	80,6	0,0
napad z izgubo zavesti	78,9	0,0
patološki jetrni testi	13,7	0,0

Legenda: **KOPB** ó kronična obstruktivna pljučna bolezen.

Znaki/simptomi iz Preglednice XX imajo samo oranžen stolpec na Sliki 11. V odstotkih, ki so spodaj navedeni, so se znaki/simptomi izrazili ob so asni odsotnosti potencialnih interakcij tipa X ali D. Tu gre torej za neflelene učinkovine in posledice bolezni.

Preglednica XX: Znaki in simptomi, ki so se izrazili ob odsotnosti potencialne interakcije

izražen znak/simptom	odstotek odsotnosti znaka/simptoma in prisotnosti potencialne interakcije	odstotek prisotnosti znaka/simptoma in odsotnosti potencialne interakcije
anemija, pomanjkanje fleleza, vitamina B12, folne ksl	0,0	100,0
bakterijska okuflba	0,0	100,0
depresija	0,0	100,0
elementi OCD	0,0	100,0
epilepsija, nevropatška bole ina	0,0	100,0
hipokaliemija	0,0	100,0
hiponatriemija	0,0	100,0
jokavost	0,0	100,0
ka-elj	0,0	100,0
levkopenija	0,0	100,0
nevtropenija	0,0	100,0
plju nica	0,0	100,0
pomanjkanje – itni nih hormonov	0,0	100,0
pomanjkanje vitaminov B	0,0	100,0
pomanjkanje vitamina C	0,0	100,0
povi-an holesterol	0,0	100,0
rde e o i	0,0	100,0
trombocitopenija	0,0	100,0
vzkipljivost, jeza	0,0	100,0
zobobol	0,0	100,0
flelod ne teflave	0,0	95,2
plju na embolija, miokardni infarkt	0,0	66,7

Legenda: **OCD** ó obsesivna kompulzivna motnja.

Hipotenzija, sinusna tahikardija, sr na aritmija, EPS, sedacija, nespe nost, blodnjavost in psihoti nost se v ve ji meri niso izrazili ob so asni prisotnosti potencialne interakcije za te znake/simptome. Odstotek odsotnosti znaka/simptoma ob so asni prisotnosti potencialne interakcije je pri vseh ve ji od odstotka prisotnosti znaka/simptoma in odsotnosti potencialne interakcije (Preglednica XXI).

Za zgoraj na-tete znake/simptome v na-i skupini bolnikov velja, da gre v ve ji meri za klini no neizraflene interakcije tipa X in D kot za izraflene nefelene u inke zdravil in posledice bolezni.

Preglednica XXI: Znaki in simptomi, pri katerih je odstotek odsotnosti znaka ali simptoma ob so asni prisotnosti potencialne interakcije ve ji od odstotka prisotnosti znaka ali simptoma in odsotnosti potencialne interakcije

izraflen znak/simptom	odstotek odsotnosti znaka/simptoma in prisotnosti potencialne interakcije	odstotek prisotnosti znaka/simptoma in odsotnosti potencialne interakcije
hipotenzija	83,3	50,0
sinusna tahikardija, sr na aritmija	82,1	28,6
EPS	70,6	29,8
sedacija	57,8	30,0
nespe nost	53,6	45,7
blodnjavost, psihoti nost	46,8	33,3

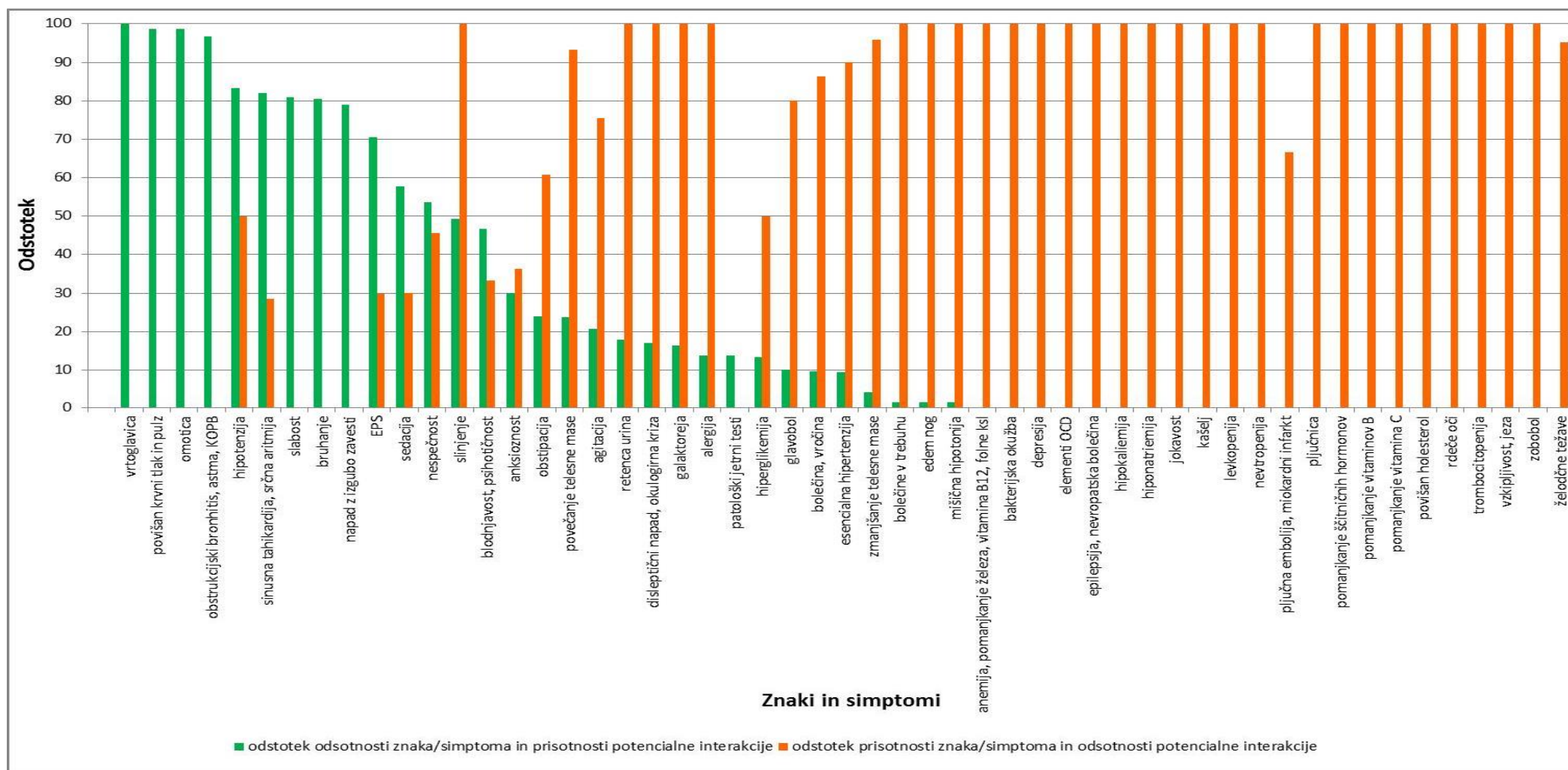
Legenda: EPS ó ekstrapiramidni sindrom.

Slinjenje, anksioznost, obstipacija, pove anje telesne mase, agitacija, retenca urina, dislepti ni napad, okulogirna kriza, galaktoreja, alergija, hiperglikemija, glavobol, bole ina, vro ina, esencialna hipertenzija, zmanj-anje telesne mase, bole ine v trebuhu, edem nog, mi-i na hipotonija so znaki/simptomi, ki so se v ve ji meri izraflali ob so asni odsotnosti potencialnih interakcij. Odstotki odsotnosti znaka/simptoma ob so asni prisotnosti potencialne interakcije so manj-i kot odstotki prisotnosti znaka/simptoma ob odsotnosti potencialne interakcije (Preglednica XXII).

Pri tej skupini znakov/simptomov smo ugotovili, da gre v ve ji meri za izraflene nefelene u inke zdravil in posledice bolezni kot za klini no neizraflene interakcije tipa X in D.

Preglednica XXII: Znaki in simptomi, pri katerih je odstotek odsotnosti znaka ali simptoma ob so asni prisotnosti potencialne interakcije manj-i od odstotka prisotnosti znaka ali simptoma in odsotnosti potencialne interakcije

izrafen znak/simptom	odstotek odsotnosti znaka/simptoma in prisotnosti potencialne interakcije	odstotek prisotnosti znaka/simptoma in odsotnosti potencialne interakcije
slinjenje	49,3	100,0
anksioznost	30,0	36,4
obstipacija	23,9	60,7
pove anje telesne mase	23,7	93,3
agitacija	20,7	75,6
retenca urina	17,8	100,0
dislepti ni napad, okulogirna kriza	16,9	100,0
galaktoreja	16,4	100,0
alergija	13,7	100,0
hiperglikemija	13,2	50,0
glavobol	10,1	80,0
bole ina, vro ina	9,6	86,4
esencialna hipertenzija	9,4	90,0
zmanj-anje telesne mase	4,0	95,8
bole ine v trebuhu	1,5	100,0
edem nog	1,4	100,0
mi-i na hipotonija	1,4	100,0



Slika 11: Odsotnost znaka ali simptoma ob hkratni prisotnosti potencialne interakcije v primerjavi s prisotnostjo znaka ali simptoma in hkratni odsotnosti potencialne interakcije, glede na hospitalizacijo; znaki ali simptomi in ostali podatki se nana-ajo samo na prvo skupino bolnikov; v odstotkih (**EPS** ó ekstrapiramidni sindrom, **KOPB** ó kroni na obstruktivna plju na bolezen, **OCD** ó obsesivna kompulzivna motnja)

4.6. OMEJITVE LEXICOMPA

Pri pregledu potencialnih interakcij med zdravili pri bolnikih smo ugotovili, da v podatkovni bazi Lexicomp ni spodaj navedenih zdravilnih učinkovin, ki so jih našli bolniki prejeli (28):

- biperiden,
- dimetikon,
- promazin,
- bromheksin,
- butilskopolamin,
- dekstriferon,
- diosmin,
- diosmin/hesperidin,
- etinilestradiol/gestoden,
- fenoksimetilpenicilin,
- folkodin,
- hidrotalcit,
- klometiazol,
- laktulol,
- lerkanidipin,
- levomepromazin,
- nikotinska kislota/laropiprant,
- nimesulid,
- polikrezulen,
- tianeptin.

Podatkovna baza Lexicomp je dober pripomoček za iskanje potencialnih interakcij med zdravili. Pri nekaterih potencialnih interakcijah smo ugotovili, da viri, iz katerih so povzeli opis interakcije, niso bili navedeni. Nekateri opisi interakcij so bili precej skopi. Od vseh zdravilnih učinkovin, ki v podatkovni bazi niso zajete, je najbolj problematičen biperiden, saj ga je prejelo več kot polovica bolnikov.

Biperiden spada med antiparkinsonike. Je pretežno centralno delujo antiholinergik, deluje tudi periferno. V kombinaciji z drugimi antiholinergiki in inkovinami (antipsihotiki) lahko okrepi centralne (agitacija, delirij, zmedenost, motnje spomina, halucinacije) in periferne (raz-irjene zenice, suhost sluznic, pordel obraz, tahikardija, obstipacija, retenca urina) antiholinergiki ne uinke (31).

4.7. OMEJITVE RAZISKAVE

Podatki, pridobljeni v raziskavi, prvotno niso bili namenjeni vrednotenju interakcij med zdravili, temve preu evanju zamenjav antipsihotikov pri bolnikih s shizofrenijo, shizotipsko motnjo in blodnjavo motnjo med zdravljenjem v PBI. Za vsakega bolnika, vklju enega v raziskavo, smo imeli na voljo naslednje podatke: -tevilka kartona, spol, starost, diagnoze, telesna masa, telesna vi-ina, uflivanje alkohola in kave, kajenje, stan, uflivanje prepovedanih drog, -tevilko hospitalizacij, ki jih je imel bolnik pred opazovanim obdobjem, -tevilko hospitalizacij v opazovanem obdobju, dolffina posameznih hospitalizacij v opazovanem obdobju, predpisana terapija in vse spremembe terapije tekom hospitalizacij, odmerjanje in na in aplikacije zdravil, informacije o zamenjavah antipsihotikov. Zabeleffeni so bili tudi znaki/simptomi, ki so se pojavljali pri bolnikih tekom hospitalizacij. Ker smo imeli na voljo celotno terapijo bolnika, vklju no z vsemi spremembami, ter znake/simptome, ki so se pri bolniku pojavljali med hospitalizacijami, smo lahko poiskali potencialne interakcije med zdravili tipa X in D in jih nato povezali z izraffnenimi znaki/simptomi.

Stika z bolniki nismo imeli, pri iskanju nekega znaka/simptoma smo morali biti previdni, saj je bilo vzrokov za pojav znaka/simptoma lahko ve . Iz informacij, ki smo jih imeli na voljo pri vsakem bolniku, smo se pri izbranem znaku/simptomu morali odlo iti, posledica esa je lahko: klini no izraffnenih interakcij med zdravili, neflefenih u inkov zdravil in/ali diagnosticirane bolezni. Zaradi kompleksnosti bolezenskih stanj bolnikov in posledic no obseffne polifarmakoterapije smo lahko vzro no-posledic ne povezave dolo ili le do neke mere, a -e vedno z dovolj veliko verjetnostjo.

5. SKLEP

V naši raziskavi, v katero smo vključili hospitalizirane bolnike s shizofrenijo, shizotipsko motnjo in blodnjo, smo ugotovili:

- pri pregledu potencialnih interakcij med zdravili, ki so jih bolniki prejeli, smo našli 76 različnih interakcij tipa X in 174 različnih interakcij tipa D,
- najbolj pogosta potencialna interakcija tipa X je bila med diazepamom in olanzapinom (59 bolnikov), najbolj pogosta interakcija tipa D pa je bila med diazepamom in zolpidemom (74 bolnikov),
- pri 35 (11,3 %) bolnikih ni bilo prisotnih potencialnih interakcij tipa X in D, vsi ostali bolniki (88,7 %) so imeli prisotno vsaj eno potencialno interakcijo tipa X ali D, več kot polovica bolnikov je imela vsaj eno potencialno interakcijo tipa X, 41 (13,2 %) bolnikov je imelo najmanj 3 potencialne interakcije tipa X,
- v 1. skupini bolnikov (najmanj 3 potencialne interakcije tipa X) je bil manjši delež moških in večji delež žensk kot v 2. skupini bolnikov (brez interakcij tipa X in D),
- v 1. skupini bolnikov je bila njihova povprečna starost večja kot v 2. skupini,
- v povprečju so bili bolniki iz 1. skupine hospitalizirani dlje kot tisti iz 2. skupine, zato pa je bila zaporedna hospitalizacija v PBI v 2. skupini večja, povprečno število hospitalizacij na enega bolnika je bilo večje v 1. skupini,
- bolniki iz 1. skupine so v povprečju prejeli večje število zdravil in večje število antipsihotikov kot bolniki iz 2. skupine,
- v 1. skupini bolnikov je bilo v povprečju, glede na posamezno hospitalizacijo, prisotnih 2,7 potencialnih interakcij tipa X in 4,0 tipa D, glede na bolnika pa so bile številk nekoliko večje, 3,9 potencialnih interakcij tipa X in 6,2 tipa D,
- znaki in simptomi, ki so se pri bolnikih pojavljali, so lahko posledica diagnosticirane bolezni, neflečnih učinkov zdravil in/ali klinično izraženih interakcij med zdravili,
- izraženost znakov/simptomov v 1. in v 2. skupini bolnikov se je precej razlikovala,
- pri večini znakov/simptomov je bil odstotek izraženosti precej večji v 1. skupini bolnikov, kar bi lahko pripisali klinično izraženim interakcijam med zdravili

tipa X in D, saj se 1. in 2. skupina bolnikov razlikujeta le v prisotnosti/odsotnosti potencialnih interakcij med zdravili tipa X in D,

- znake/simptome, ki so bili prisotni v 1. skupini bolnikov, smo povezali s potencialnimi interakcijami tipa X in D, ki so bile pri hospitalizacijah bolnikov prisotne, in ugotovili, da je bila pri malo manj kot polovici (47,2 %) izraženih znakov/simptomov pri hospitalizacijah bolnikov v ozadju potencialna interakcija tipa X in/ali D, pri malo več kot polovici (52,8 %) izraženih znakov/simptomov pa v ozadju ni bilo potencialne interakcije tipa X ali D,
- pri hospitalizacijah bolnikov, kjer je bil prisoten znak/simptom ob soasni prisotnosti potencialne interakcije tipa X in/ali D za ta znak/simptom, sklepamo, da je znak/simptom lahko posledica klinično izražene interakcije tipa X in/ali D,
- za hospitalizacije bolnikov, pri katerih je bil znak/simptom prisoten, v ozadju pa ni bilo potencialne interakcije X ali D za ta znak/simptom, smo sklepali, da je znak/simptom posledica bolezni in neflečnih učinkov zdravil in ne klinično izraženih interakcij med zdravili,
- nekaj hospitalizacij bolnikov pa je bilo takšnih, da je bila potencialna interakcija tipa X in/ali D za določen znak/simptom prisotna, vendar se ta ni izrazil, zato smo sklepali, da gre za klinično neizražene interakcije med zdravili.

6. LITERATURA

1. Slovenski medicinski slovar: <http://www.termania.net/slovarji/95/slovenski-medicinski-slovar> (dostop: 11.3.2014)
2. Stahl S.M: Antipsychotics and mood stabilizers: Stahl's essential psychopharmacology, 3. izdaja, Cambridge University Press, New York, 2008: 1-10.
3. Martindale: The complete drug reference, 37. izdaja, Pharmaceutical press, London, 2011: 952-1041.
4. Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene, Avstralska modifikacija (MKB-10-AM), deseta revizija, 6. izdaja, Inštitut za varovanje zdravja RS, Ljubljana, 2008: 5. poglavje.
5. Schizophrenia: National Institute of Mental Health, revizija 2009, U.S. Department of Health and Human services, Washington, 2009: 1-18.
6. <http://www.pb-idrija.si/zdravljenje-in-pomoc/katere-bolezni-zdravimo/shizofrenija> (dostop: 13.3.2014)
7. Tomori M., Zihel S.: Psihijatrija, Littera picta, Medicinska fakulteta, Ljubljana, 1999: 169-200, 449-466.
8. Marušič A., Temnik S.: Javno zdravje, Celjska Mohorjeva družba, Celje, 2009: 46-53.
9. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Flower R.J.: Pharmacology, sedma izdaja, Edinburgh, Churchill Livingstone, 2011: 553-563, 693-697.
10. Zumbrennen T. L., Jann M. W.: Drug interactions with antipsychotics agents. CNS Drugs 1998; 9(5): 381-401.
11. Baar C.: Modra psihofarmakoterapija, PharmaSwiss, Ljubljana, 2008: 45-68.
12. Muench J., Hamer A. M.: Adverse effects of antipsychotic medications. Am Fam Physician 2010; 81(5): 617-22.
13. Register zdravil XII, Ministrstvo za zdravje, Urad RS za zdravila, Inštitut za varovanje zdravja RS, Ljubljana, 2010.
14. Obravnava mladostnika s psihozo: zbornik prispevkov, Zbornica zdravstvene in babi-ke nege, Idrija, 2006: 18-21.
15. Premuš Marušič A., Mrhar A.: Interakcije med zdravili pri bolnikih na kirurškem oddelku Splošne bolnišnice Murska Sobota. Zdrav Var 2010; 49: 189-201.

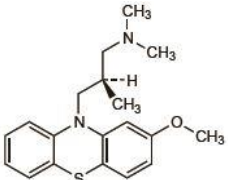
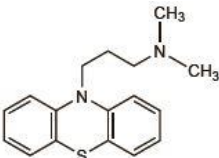
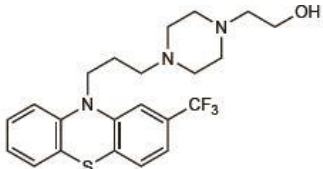
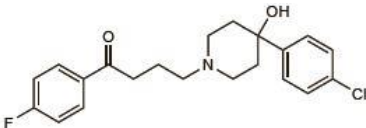
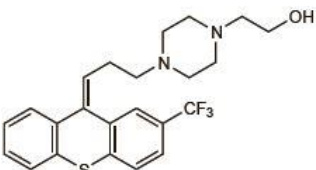
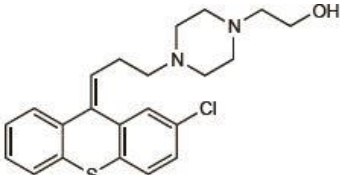
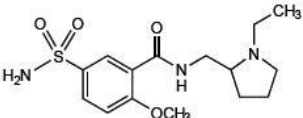
16. Magro L., Moretti U., Leone R.: Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf* 2012; 11(1): 83-94.
17. Preskorn S. H., Flockhart D.: 2010 Guide to psychiatric drug interactions. *Prim psychiatry* 2009; 16(12): 45-74.
18. Sandson N. B., Armstrong S. C., Cozza K. L.: Med-psych drug-drug interactions update: an overview of psychotropic drug-drug interactions. *Psychosomatics* 2005; 46(5): 464-470.
19. Cruciol-Souza J. M., Thomson C. J.: A pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a Brazilian teaching hospital. *Clinics (São Paulo)* 2006; 61 (6): 515-20.
20. Frois C., Guerin A., Saraogi A, Panish J., Dirani R.: Perceptions and prescribing considerations among US psychiatrists regarding drug-drug interactions associated with oral atypical antipsychotics. *Curr Med Res Opin* 2010; 26 (12): 2735-2744.
21. Ismail M., Iqbal Z., Khattak M. B., Javaid A., Khan M. I., Khan T. M., Asim S. M.: Potential drug-drug interactions in psychiatric ward of tertiary care hospital: prevalence, levels and association with risk factors. *Trop J Pharm Res* 2012; 11 (2): 289-296.
22. Juurlink N. D., Mamdani M., Kopp A., Laupacis A., Redelmeier D. A.: Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 2003; 289 (13): 1652-1658.
23. Becker L. M., Kallewaard M., Caspers P. W. J., Visser L. E., Leufkens H. G. M., Stricker B.: Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 641-651.
24. Thomas M., Boggs A. A., DiPaula B., Siddiqi S.: Adverse drug reactions in hospitalized psychiatric patients. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 819-824.
25. Torre A. L., Lertxundi U., Hernandez R., Medrano J.: Antipsychotic polypharmacy: a needle in a haystack?. *Gen Hosp Psychiatry* 2012; 34: 423-432.
26. Kostoff R. N., Delafuente J.C.: The unknown impacts of combinations of large numbers of drugs. *Drug saf* 2006; 29 (3): 183-185.

27. Sandson N.: Drug drug interactions: the silent epidemic. Psychiatr Serv 2005; 56 (1): 22-24.
28. Lexicomp Online: <https://online.lexi.com/> (dostop: september-december 2013)
29. Farmacevtski terminološki slovar, elektronska oblika: <http://isjfr.zrc-sazu.si/sl/terminologisce/slovarji/farmacevtski#v> (dostop: 20. 4. 2014)
30. Samozdravljenje, priročnik za bolnike, Slovensko farmacevtsko društvo, Ljubljana, 2011: 14.
31. Povzetek glavnih značilnosti zdravila: Akineton 05/2013.
32. Fürst J., Samaluk V.: Poraba psihotropnih zdravil v Sloveniji. Farm Vest 2014; 65(1): 39-41.
33. Povzetek glavnih značilnosti zdravila: Sanval 11/2010
34. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, podatki: <http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=46&pi=5&id=53&PageIndex=0&groupId=185&newsCategory=&action=ShowNewsFull&pl=46-5.0> (dostop: 20. 1. 2014)
35. Karas S.: The potential for drug interactions. Ann Emerg Med 1981; 10:12/1981: 627-30.
36. Povzetek glavnih značilnosti zdravila: Solian 01/2011

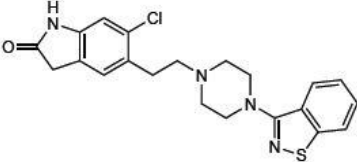
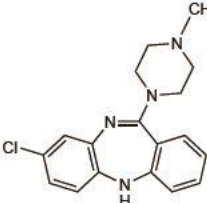
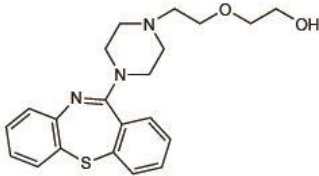
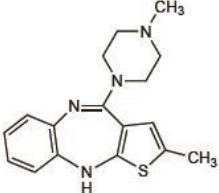
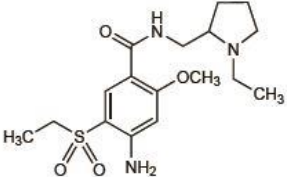
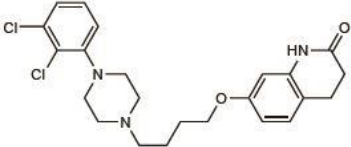
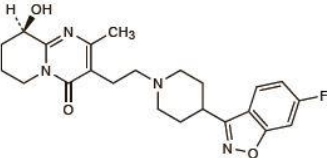
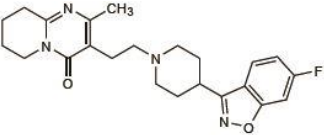
7. PRILOGE

Priloga 1: Strukturne formule klasi nih in atipi nih antipsihotikov (3)

KLASI NI ANTIPSIHOTIKI

levomepromazin 	promazin 	flufenazin 
haloperidol 	flupentiksol 	zuklopentiksol 
sulpirid 		

ATIPI NI ANTIPSIHOTIKI

ziprazidon 	klozapin 	kvetiapin 
olanzapin 	amisulprid 	aripiprazol 
paliperidon 	risperidon 	

Priloga 2: Kratki opisi mehanizmov in klini na manifestacija najbolj pogostih interakcij tipa X

<p>benzodiazepin in olanzapin</p>	<p>diazepam/olanzapin, lorazepam/olanzapin, alprazolam/olanzapin, midazolam/olanzapin, flurazepam/olanzapin</p>
<p>Mehanizem: olanzapin lahko pove a nefelene/resne nefelene u inke benzodiazepinov</p>	
<p>Klini na manifestacija: zaviralni u inek na kardiorespiratorni sistem, prekomerna sedacija, nezavest, omedlevica, hipotenzija</p>	
<p>V navodilih za predpisovanje olanzapina odsvetujejo so asno uporabo parenteralnih benzodiazepinov in olanzapina. Ob so asni parenteralni aplikaciji se pove a tveganje za resne nefelene u inke kot sta zaviralni u inek na kardiorespiratorni sistem in prekomerna sedacija. Nefelene u inke lahko pri akujemo tudi pri peroralni aplikaciji, specifi nih priporo il –e ni.</p>	
<p>u inkovine z velikim tveganjem za podalj–anje QTcI (<u>kvetiapin</u>, <u>flupentiksol</u>, <u>paliperidon</u>, <u>zuklopentiksol</u>) in u inkovine s srednjim tveganjem za podalj–anje QTcI (<u>haloperidol</u>, <u>klozapin</u>)</p>	<p>haloperidol/kvetiapin, flupentiksol/klozapin, klozapin/kvetiapin, flupentiksol/haloperidol, haloperidol/paliperidon, zuklopentiksol/klozapin</p>
<p>Mehanizem: so asna uporaba u inkovin z velikim tveganjem in s srednjim tveganjem za podalj–anje QTcI lahko dodatno podalj–a QTcI</p>	
<p>Klini na manifestacija: pove ano tveganje za pojav in nastanek resnih nefelenih u inkov, polimorfne ventrikularne tahikardije oz. »torsades de pointes«, ventrikularne tahiaritmije</p>	
<p>So asna uporaba u inkovin z velikim tveganjem za podalj–evanje QTcI s katerokoli drugo u inkovino, ki podalj–uje QTcI, ni priporo ljivo. Veliko takih kombinacij je kontraindiciranih. Ob so asni uporabi se tveganje za pojav in nastanek resnih nefelenih u inkov znatno pove a, vklju no z razvojem polimorfne ventrikularne tahikardije oz. »torsades de pointes« in drugih pomembnih ventrikularnih tahiaritmij. Bolniki, pri katerih so prisotni –e drugi dejavniki tveganja (starostniki, fenske, bradikardija, hipokaliemija, hipomagnezemija, bolezni srca, veliki odmerki zdravil), so izpostavljeni –e ve jemu tveganju za pojav potencialno flivljenjsko ogroflajo ih resnih nefelenih u inkov.</p>	

<p>so asna uporaba u inkovin z velikim tveganjem za podalj-anje QTcI (zuklopentiksol, kvetiapin, flupentiksol)</p>	<p>zuklopentiksol/kvetiapin, flupentiksol/kvetiapin</p>
<p>Mehanizem: so asna uporaba u inkovin velikim tveganjem za podalj-anje QTcI lahko dodatno podalj-a QTcI</p>	
<p>Klini na manifestacija: pove ano tveganje za pojav in nastanek resnih nefelenih u inkov, polimorfne ventrikularne tahikardije oz. »torsades de pointes«, ventrikularne tahiaritmije</p>	
<p>So asna uporaba u inkovin z velikim tveganjem za podalj-evanje QTcI s katerokoli drugo u inkovino, ki podalj-uje QTcI, ni priporo ljiva. Veliko takih kombinacij je kontraindiciranih. Ob so asni uporabi se tveganje za pojav in nastanek resnih nefelenih u inkov znatno pove a, vklju no z razvojem polimorfne ventrikularne tahikardije oz. »torsades de pointes« in drugih pomembnih ventrikularnih tahiaritmij. Bolniki, pri katerih so prisotni –e drugi dejavniki tveganja (starostniki, fenske, bradikardija, hipokaliemija, hipomagnezemija, bolezni srca, veliki odmerki zdravil), so izpostavljeni –e ve jemu tveganju za pojav potencialno flivljenjsko ogroflajo ih resnih nefelenih u inkov.</p>	
<p>amisulprid in antipsihotiki</p>	<p>amisulprid/klozapin, amisulprid/flufenazin</p>
<p>Mehanizem: antipsihotiki lahko pove ajo nefelene/resne nefelene u inke amisulprida</p>	
<p>Klini na manifestacija: povzetek glavnih zna ilnosti zdravila (SmPC) amisulprida (36): pove anje tveganja za cerebrovaskularne dogodke, hiperglikemija, EPS, tremor, rigidnost, hipokinezija, hipersalivacija, akatizija, diskinezija, akutna distonija (spasti ni tortikolis, okulogirna kriza, trizmus), zaspanost, TD, kr i, nespe nost, anksioznost, agitiranost, motnje orgazma, zaprtje, navzea, bruhanje, suha usta, pove an nivo plazemskega prolaktina (galaktoreja, amenoreja, ginekomastija, bole e dojke, erektilna disfunkcija), bradikardija, hipotenzija, pove anje telesne mase, pove anje jetrnih encimov, alergijske reakcije, nevrolepti ni maligni sindrom, podalj-anje QTcI in prekatne motnje sr nega ritma, kot so npr. torsade de pointes, ventrikularna tahikardija, ki lahko povzro i ventrikularno fibrilacijo ali zastoj srca, nenadno smrt.</p>	
<p>So asna aplikacija antipsihotikov in amisulprida ni priporo ljiva.</p>	

Priloga 3: Kratki opisi mehanizmov in klini na manifestacija najbolj pogostih interakcij tipa D

<p>zolpidem in zaviralci CfiS</p>	<p>diazepam/zolpidem, flufenazin/zolpidem, olanzapin/zolpidem, risperidon/zolpidem, haloperidol/zolpidem, klozapin/zolpidem, lorazepam/zolpidem, kvetiapin/zolpidem, alprazolam/zolpidem, aripiprazol/zolpidem</p>
<p>Mehanizem: zaviralci CfiS lahko pove ajo zaviralne u inke zolpidema na CfiS</p>	
<p>Klini na manifestacija: dolgotrajen in/ali prekomeren zaviralni u inek na CfiS, psihomotori ne okvare, teflave z vofnjo</p>	
<p>So asni uporabi zolpidema in drugih zaviralcev CfiS se je potrebno izogibati. e se kombinaciji ni mo izogniti, je priporo ljivo zmanj-ati odmerke ostalih zaviralcev CfiS. Kombinacija zolpidema in alkohola ni priporo ljiva. V primeru dolgotrajnega zaviralnega u inka na CfiS in/ali psihomotori nih okvar je potrebno bolnike skrbno spremljati.</p>	
<p>klozapin in benzodiazepini</p>	<p>diazepam/klozapin, klozapin/lorazepam</p>
<p>Mehanizem: benzodiazepini lahko pove ajo nefelene/resne nefelene u inke klozapina</p>	
<p>Klini na manifestacija: zaviralni u inek na respiratorni sistem, hipotenzija, slinjenje, nezavest, delirij</p>	
<p>Pred uvedbo klozapina je potrebno zmanj-ati odmerek ali ukiniti benzodiazepin. Bolnike, ki prejemajo benzodiazepine in imajo na novo uveden klozapin, je potrebno spremljati zaradi mofnosti motenj dihanja in hipotenzije. Potrebno je spremljati u inkovitost klozapina.</p>	
<p>so asna uporaba u inkovin s srednjim tveganjem za podalj-anje QTcI (haloperidol, klozapin)</p>	<p>haloperidol/klozapin</p>
<p>Mehanizem: so asna uporaba u inkovin s srednjim tveganjem za podalj-anje QTcI lahko dodatno podalj-a QTcI</p>	
<p>Klini na manifestacija: pove ano tveganje za pojav in nastanek resnih nefelenih u inkov, polimorfne ventrikularne tahikardije oz. »torsades de pointes«, ventrikularne tahiaritmije</p>	
<p>So asna uporaba u inkovin s srednjim tveganjem za podalj-evanje QTcI s katerokoli drugo u inkovino, ki podalj-uje QTcI, ni priporo ljiva. Veliko takih kombinacij je kontraindiciranih. Ob so asni uporabi se tveganje za pojav in nastanek resnih nefelenih</p>	

<p>u inkov znatno pove a, vklju no z razvojem polimorfne ventrikularne tahikardije oz. »torsades de pointes« in drugih pomembnih ventrikularnih tahiaritmij. Bolniki, pri katerih so prisotni –e drugi dejavniki tveganja (starostniki, flenske, bradikardija, hipokaliemija, hipomagnezemija, bolezni srca, veliki odmerki zdravil), so izpostavljeni –e ve jemu tveganju za pojav potencialno flivljenjsko ogroflajo ih resnih nefelenih u inkov.</p>	
<p>u inkovine z velikim tveganjem za podalj–anje QTcI (<u>kvetiapin</u>) in u inkovine z nedolo enim tveganjem za podalj–anje QTcI (<u>risperidon</u>)</p>	<p>kvetiapin/risperidon</p>
<p>Mehanizem: so asna uporaba u inkovin z velikim tveganjem za podalj–anje QTcI in u inkovin z nedolo enim tveganjem za podalj–anje QTcI lahko dodatno podalj–a QTcI</p>	
<p>Klini na manifestacija: pove ano tveganje za pojav in nastanek resnih nefelenih u inkov, polimorfne ventrikularne tahikardije oz. »torsades de pointes«, ventrikularne tahiaritmije.</p>	
<p>So asna uporaba u inkovin z velikim tveganjem za podalj–evanje QTcI s katerokoli drugo u inkovino, ki podalj–uje QTcI, ni priporo ljiva. Veliko takih kombinacij je kontraindiciranih. Ob so asni uporabi se tveganje za pojav in nastanek resnih nefelenih u inkov znatno pove a, vklju no z razvojem polimorfne ventrikularne tahikardije oz. »torsades de pointes« in drugih pomembnih ventrikularnih tahiaritmij. Bolniki, pri katerih so prisotni –e drugi dejavniki tveganja (starostniki, flenske, bradikardija, hipokaliemija, hipomagnezemija, bolezni srca, visoke koncentracije zdravil), so izpostavljeni –e ve jemu tveganju za pojav potencialno flivljenjsko ogroflajo ih resnih nefelenih u inkov.</p>	
<p>lorazepam in valprojska kislina</p>	<p>lorazepam/valprojska kislina</p>
<p>Mehanizem: valprojska kislina lahko pove a serumsko koncentracijo lorazepama</p>	
<p>Klini na manifestacija: pove ani u inki lorazepama: zaviralni u inek na CfiS, nezavest, neodzivnost, koma</p>	
<p>Pri so asni uporabi lorazepama in valprojske kisline je potrebno je spremljati pove ane u inke lorazepama, –e posebej zaviralni u inek na CfiS. Priporo eno je 50 % zmanj–anje odmerka lorazepama ob so asni terapiji.</p>	

Priloga 4: Prisotnost znakov ali simptomov glede na posamezno hospitalizacijo in glede na bolnika, za obe skupini bolnikov

izražen znak/simptom	najmanj 3 potencialne interakcije tipa X ó 1. skupina, hospitalizacije	najmanj 3 potencialne interakcije tipa X ó 1. skupina, hospitalizacije, v odstotkih	brez interakcij tipa X in D ó 2. skupina, hospitalizacije	brez interakcij tipa X in D ó 2. skupina, hospitalizacije, v odstotkih	najmanj 3 potencialne interakcije tipa X ó 1. skupina, bolniki	najmanj 3 potencialne interakcije tipa X ó 1. skupina, bolniki, v odstotkih	brez interakcij tipa X in D ó 2. skupina, bolniki	brez interakcij tipa X in D ó 2. skupina, bolniki, v odstotkih
agitacija	45	60,8	14	33,3	29	70,7	10	28,6
alergija	1	1,4	1	2,4	1	2,4	1	2,9
anemija, pomanjkanje fleleza, vitamina B12, folne ksl	1	1,4	0	0,0	1	2,4	0	0,0
anksioznost	44	59,5	12	28,6	30	73,2	12	34,3
bakterijska okuflba	15	20,3	6	14,3	14	34,1	6	17,1
blodnjavost, psihoti nost	12	16,2	2	4,8	11	26,8	2	5,7
bole ina, vro ina	22	29,7	9	21,4	20	48,8	8	22,9
bole ine v trebuhu	6	8,1	2	4,8	5	12,2	2	5,7
bruhanje	2	2,7	0	0,0	2	4,9	0	0,0
depresija	2	2,7	0	0,0	2	4,9	0	0,0
dislepti ni napad, okulogirna kriza	3	4,1	0	0,0	2	4,9	0	0,0
edem nog	1	1,4	0	0,0	1	2,4	0	0,0
edem zgornje in spodnje ustnice	0	0,0	1	2,4	0	0,0	1	2,9
eksokrina insuficienca trebu-ne slinavke	0	0,0	1	2,4	0	0,0	1	2,9
elementi OCD	1	1,4	0	0,0	1	2,4	0	0,0
epilepsija, nevropatška bole ina	3	4,1	1	2,4	1	2,4	1	2,9
EPS	57	77,0	19	45,2	33	80,5	15	42,9
esencialna hipertenzija	10	13,5	2	4,8	7	17,1	2	5,7

galaktoreja	1	1,4	0	0,0	1	2,4	0	0,0
glavobol	5	6,8	2	4,8	5	12,2	2	5,7
hiperglikemija	6	8,1	1	2,4	5	12,2	1	2,9
hipokaliemija	6	8,1	3	7,1	5	12,2	3	8,6
hiponatriemija	1	1,4	0	0,0	1	2,4	0	0,0
hipotenzija	2	2,7	1	2,4	2	4,9	1	2,9
jokavost	2	2,7	0	0,0	2	4,9	0	0,0
ka-elj	4	5,4	0	0,0	3	7,3	0	0,0
levkopenija	2	2,7	0	0,0	1	2,4	0	0,0
mi-i na hipotonija	1	1,4	0	0,0	1	2,4	0	0,0
napad z izgubo zavesti	3	4,1	0	0,0	1	2,4	0	0,0
nenormalen EEG	0	0,0	1	2,4	0	0,0	1	2,9
nespe nost	46	62,2	7	16,7	32	78,0	4	11,4
nevtropenija	1	1,4	0	0,0	1	2,4	0	0,0
obstipacija	28	37,8	6	14,3	23	56,1	5	14,3
obstruktivski bronhitis, astma, KOPB	11	14,9	0	0,0	6	14,6	0	0,0
omotica	2	2,7	0	0,0	2	4,9	0	0,0
osteoporoza	0	0,0	1	2,4	0	0,0	1	2,9
paranoja	0	0,0	1	2,4	0	0,0	1	2,9
patolo-ki jetrni testi	1	1,4	0	0,0	1	2,4	0	0,0
plju na embolija, miokardni infarkt	6	8,1	0	0,0	3	7,3	0	0,0
plju nica	1	1,4	0	0,0	1	2,4	0	0,0
pomanjkanje – itni nih hormonov	1	1,4	2	4,8	1	2,4	2	5,7
pomanjkanje vitaminov B	1	1,4	2	4,8	1	2,4	2	5,7

pomanjkanje vitamina C	1	1,4	0	0,0	1	2,4	0	0,0
povečanje telesne mase	15	20,3	11	26,2	11	26,8	11	31,4
povišanje holesterola	13	17,6	0	0,0	6	14,6	0	0,0
povišanje krvni tlak in pulz	1	1,4	0	0,0	1	2,4	0	0,0
pozabljenost	0	0,0	1	2,4	0	0,0	1	2,9
redčenje krvi	1	1,4	0	0,0	1	2,4	0	0,0
retencija urina	1	1,4	0	0,0	1	2,4	0	0,0
sedacija	10	13,5	1	2,4	10	24,4	1	2,9
sinusna tahikardija, srčna aritmija	7	9,5	1	2,4	5	12,2	1	2,9
slabost	1	1,4	0	0,0	1	2,4	0	0,0
slinjenje	1	1,4	0	0,0	1	2,4	0	0,0
trombocitopenija	1	1,4	0	0,0	1	2,4	0	0,0
vrtočlavica	2	2,7	0	0,0	2	4,9	0	0,0
vzkipljenost, jeza	6	8,1	0	0,0	5	12,2	0	0,0
zmanjšanje telesne mase	24	32,4	4	9,5	16	39,0	4	11,4
zmanjšano delovanje nadledvične žleze	0	0,0	1	2,4	0	0,0	1	2,9
zobobol	4	5,4	1	2,4	4	9,8	1	2,9
želodčne težave	21	28,4	2	4,8	14	34,1	2	5,7

Legenda: **EEG** ó elektroencefalogram, **EPS** ó ekstrapiramidni sindrom, **KOPB** ó kronična obstruktivna pljučna bolezen, **OCD** ó obsesivna kompulzivna motnja.

Priloga 5: Prisotnost/odsotnost znakov ali simptomov v povezavi s prisotnostjo/odsotnostjo potencialnih interakcij; znaki in simptomi se nana-ajo na 1. skupino bolnikov, glede na posamezno hospitalizacijo

izrafen znak/simptom	znak/simptom prisoten, hospitalizacije	znak/simptom prisoten, znana interakcija, hospitalizacije	znak/simptom odsoten, hospitalizacije	znak/simptom odsoten, znana interakcija, hospitalizacije	odstotek prisotnosti znaka/simptoma in prisotnosti potencialne interakcije	odstotek odsotnosti znaka/simptoma in prisotnosti potencialne interakcije	odstotek prisotnosti znaka/simptoma in odsotnosti potencialne interakcije
agitacija	45	11	29	6	24,4	20,7	75,6
alergija	1	0	73	10	0,0	13,7	100,0
anemija, pomanjkanje fleleza, vitamina B12, folne ksl	1	0	73	0	0,0	0,0	100,0
anksioznost	44	28	30	9	63,6	30,0	36,4
bakterijska okuflba	15	0	59	0	0,0	0,0	100,0
blodnjavost, psihoti nost	12	8	62	29	66,7	46,8	33,3
bole ina, vro ina	22	3	52	5	13,6	9,6	86,4
bole ine v trebuhu	6	0	68	1	0,0	1,5	100,0
bruhanje	2	2	72	58	100,0	80,6	0,0
depresija	2	0	72	0	0,0	0,0	100,0
dislepti ni napad, okulogirna kriza	3	0	71	12	0,0	16,9	100,0
edem nog	1	0	73	1	0,0	1,4	100,0
elementi OCD	1	0	73	0	0,0	0,0	100,0
epilepsija, nevropatska bole ina	3	0	71	0	0,0	0,0	100,0
EPS	57	40	17	12	70,2	70,6	29,8
esencialna hipertenzija	10	1	64	6	10,0	9,4	90,0
galaktoreja	1	0	73	12	0,0	16,4	100,0
glavobol	5	1	69	7	20,0	10,1	80,0
hiperglikemija	6	3	68	9	50,0	13,2	50,0

hipokaliemija	6	0	68	0	0,0	0,0	100,0
hiponatriemija	1	0	73	0	0,0	0,0	100,0
hipotenzija	2	1	72	60	50,0	83,3	50,0
jokavost	2	0	72	0	0,0	0,0	100,0
ka-elj	4	0	70	0	0,0	0,0	100,0
levkopenija	2	0	72	0	0,0	0,0	100,0
mi-i na hipotonija	1	0	73	1	0,0	1,4	100,0
napad z izgubo zavesti	3	3	71	56	100,0	78,9	0,0
nespe nost	46	25	28	15	54,3	53,6	45,7
nevtropenija	1	0	73	0	0,0	0,0	100,0
obstipacija	28	11	46	11	39,3	23,9	60,7
obstruktivski bronhitis, astma, KOPB	11	11	63	61	100,0	96,8	0,0
omotica	2	2	72	71	100,0	98,6	0,0
patolo-ki jetrni testi	1	1	73	10	100,0	13,7	0,0
plju na embolija, miokardni infarkt	6	2	68	0	33,3	0,0	66,7
plju nica	1	0	73	0	0,0	0,0	100,0
pomanjkanje – itni nih hormonov	1	0	73	0	0,0	0,0	100,0
pomanjkanje vitaminov B	1	0	73	0	0,0	0,0	100,0
pomanjkanje vitamina C	1	0	73	0	0,0	0,0	100,0
pove anje telesne mase	15	1	59	14	6,7	23,7	93,3
povi-an holesterol	13	0	61	0	0,0	0,0	100,0
povi-an krvni tlak in pulz	1	1	73	72	100,0	98,6	0,0
rde e o i	1	0	73	0	0,0	0,0	100,0
retenca urina	1	0	73	13	0,0	17,8	100,0
sedacija	10	7	64	37	70,0	57,8	30,0
sinusna tahikardija, sr na aritmija	7	5	67	55	71,4	82,1	28,6
slabost	1	1	73	59	100,0	80,8	0,0

slinjenje	1	0	73	36	0,0	49,3	100,0
trombocitopenija	1	0	73	0	0,0	0,0	100,0
vrtočlavica	2	2	72	72	100,0	100,0	0,0
vzkipljivost, jeza	6	0	68	0	0,0	0,0	100,0
zmanj-anje telesne mase	24	1	50	2	4,2	4,0	95,8
zobobol	4	0	70	0	0,0	0,0	100,0
felod ne teflave	21	1	53	0	4,8	0,0	95,2

Legenda: **EPS 6** ekstrapiramidni sindrom, **KOPB 6** kroni na obstruktivna plju na bolezen, **OCD 6** obsesivna kompulzivna motnja.

