

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

METKA ŠEN

**MAGISTRSKA NALOGA**

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJA

Ljubljana, 2013

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

METKA ŠEN

**PRINCIPI UPORABE ANTIPSIHOTIKOV PRI BOLNIKI S  
SHIZOFRENIJO, SHIZOTIPSKO IN BLODNJAVO MOTNJO V  
PSIHIATRIČNI BOLNIŠNICI IDRIJA**

**PRINCIPLES OF ANTIPSYCHOTICS USE IN PATIENTS WITH  
SCHIZOPHRENIA, SCHIZOTYPAL AND DELUSIONAL  
DISORDER IN PSYCHIATRIC HOSPITAL IDRIJA**

Ljubljana, 2013

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm. in somentorstvom Cvetke Bačar Bole, mag. farm., spec. klin. farm.

### **Zahvala**

Zahvaljujem se mentorju prof. dr. Alešu Mrharju, mag. farm. in somentorici Cvetki Bačar Bole, mag. farm., spec. klin. farm. za usmerjanje, strokovno pomoč in spodbudne besede pri izdelavi magistrske naloge ter Mitji Pišlarju, mag. farm. za neprecenljive nasvete, predloge in pomoč pri izdelavi magistrskega dela.

Zahvaljujem se družini, ki mi je stala ob strani tekom celotnega študija, me spodbujala in zaupala vame. Iskrena hvala tudi prijateljem za pomoč, spodbudo in podporo. Hvala!

### **Izjava**

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm. in somentorstvom Cvetke Bačar Bole, mag. farm., spec. klin. farm.

Ljubljana, december 2013

Metka Šen

Predsednik komisije: prof. dr. Janko Kos, mag.farm.

Član komisije: doc. dr. Matej Sova, mag. farm.

## VSEBINA

1. UVOD .....	1
1.1. SHIZOFRENIJA .....	1
1.1.1. EPIDEMIOLOGIJA .....	1
1.1.2. ETIOLOGIJA IN PATOGENEZA .....	1
1.1.3. KLINIČNA SLIKA .....	3
1.1.4. KLINIČNI TIPI .....	3
1.1.5. DIAGNOZA .....	5
1.1.6. ZDRAVLJENJE .....	6
1.2. ANTIPSIHOTIKI .....	7
1.3. UPORABA ANTIPSIHOTIKOV .....	12
2. NAMEN DELA .....	16
3. MATERIALI IN METODE .....	17
3.1. ZBIRANJE PODATKOV .....	17
3.2. METODOLOGIJA PRETVORBE DNEVNIH ODMERKOV ANTIPSIHOTIKOV .....	17
3.3. ANALIZA PODATKOV .....	18
4. REZULTATI .....	19
5. RAZPRAVA .....	51
6. SKLEP .....	58
7. LITERATURA .....	60
8. PRILOGE .....	63

## SEZNAM PREGLEDNIC

Preglednica I: Razdelitev AP glede na farmakološke skupine.....	8
Preglednica II: Karakteristike AP - vezava na receptorje .....	9
Preglednica III: Ekvivalentni odmerki klorpromazina.....	10
Preglednica IV: Najpogostejši NU AP .....	11
Preglednica V: Jakost AP .....	18
Preglednica VI: Število in deleži bolnikov, ki jim je bil predpisan posamezen AP, ter število in deleži hospitalizacij, v katerih je bil predpisan posamezen AP....	23
Preglednica VII: Število in deleži AP, ki so se pri bolnikih uporabljali kot prva terapija	25
Preglednica VIII: Število in deleži AP, ki so bili pri bolnikih predpisani PP v prvi terapiji .....	26
Preglednica IX: Število in deleži bolnikov ter hospitalizacij, ki jim je bil predpisan AP PP .....	27
Preglednica X: Uporabljeni AP, ki so bili predpisani PP .....	28
Preglednica XI: Število sprememb FO AP .....	29
Preglednica XII: Število in deleži AP, ki so bili zamenjani .....	31
Preglednica XIII: Število in deleži AP, ki so zamenjali drug AP.....	33
Preglednica XIV: Število in deleži AP, ki so se pri bolnikih uporabljali za prvo zamenjavo.....	34
Preglednica XV: Število in deleži AP, ki so se pri bolnikih uporabljali za drugo zamenjavo.....	35
Preglednica XVI: Število in deleži AP, ki so se pri bolnikih uporabljali za tretjo zamenjavo.....	35
Preglednica XVII: Števili in deleža AP, ki sta se pri bolnikih uporabljala za četrto zamenjavo.....	36
Preglednica XVIII: Števili in deleža AP, ki sta se pri bolnikih uporabljala za peto zamenjavo.....	36
Preglednica XIX: Števili in deleža AP, ki sta se pri bolnikih uporabljala za šesto zamenjavo.....	36
Preglednica XX: Število in deleži zamenjav enega AP z drugim .....	38
Preglednica XXI: Zamenjave AP pri bolnikih, ki so bili prvič hospitalizirani .....	39
Preglednica XXII: Število uvedenih AP (podanih po stolpcih) glede na ukinjene AP (podani po vrsticah) pri zamenjavi .....	40
Preglednica XXIII: Deleži (%) uvedenih AP (podanih po stolpcih) glede na ukinjene AP (podani po vrsticah) pri zamenjavi .....	41
Preglednica XXIV: Zamenjave klasičnih AP z atipičnimi AP.....	42
Preglednica XXV: Zamenjave atipičnih AP s klasičnimi AP .....	42
Preglednica XXVI: Število in deleži AP, ki so bili bolnikom ponovno uvedeni .....	43
Preglednica XXVII: Zamenjave AP glede na dnevni odmerek AP .....	44
Preglednica XXVIII: Dnevni odmerki AP, ki so bili vključeni v zamenjavo .....	45
Preglednica XXIX: Število zamenjav AP glede na dnevni ekvivalentni odmerek klorpromazina za AP, ki so zamenjali predhodni AP .....	46
Preglednica XXX: Uspešnost zamenjav AP, ki so zamenjali predhodni AP.....	48

## SEZNAM SLIK

Slika 1: Shema zdravljenja psihoze .....	15
Slika 2: Diagnoze bolnikov.....	19
Slika 3: Delež moških in žensk.....	20
Slika 4: Stan bolnikov .....	20
Slika 5: Število moških in žensk, ki so kadili, uživali kavo, alkohol, droge in druge psihoaktivne snovi ter kanabinoide .....	21
Slika 6: Število hospitalizacij .....	22
Slika 7: Število bolnikov, ki so prejeli določen AP .....	23
Slika 8: AP, ki so bili predpisani bolnikom kot edini AP v prvi terapiji .....	24
Slika 9: AP, ki so bili bolnikom predpisani PP v prvi terapiji .....	26
Slika 10: Število bolnikov, ki jim je bil AP predpisan PP, in število bolnikov, ki so AP PP prejeli .....	28
Slika 11: Število hospitalizacij, v katerih je bil AP predpisan PP, in število hospitalizacij, v katerih so bolniki AP, predpisane PP, tudi prejeli .....	29
Slika 12: Število bolnikov in število zamenjav.....	30
Slika 13: Različne zamenjave AP .....	30
Slika 14: Število zamenjav posameznega AP .....	32
Slika 15: Število zamenjav posameznega AP, ko je ta zamenjal predhodni AP.....	33
Slika 16: Potek zamenjave AP .....	34
Slika 17: AP, ki so zamenjali predhodni AP.....	37
Slika 18: Zamenjave AP .....	38
Slika 19: Dnevni ekvivalentni odmerki klorpromazina za AP pred in po zamenjavi .....	46
Slika 20: Uspešnost zamenjav AP .....	47
Slika 21: Uspešnost zamenjav AP, ki so zamenjali predhodni AP .....	48
Slika 22: Povezava med številom bolnišničnih dni in številom zamenjav AP pri hospitalizacijah, v katerih so bili bolniki prvič hospitalizirani.....	49
Slika 23: Povezava med številom bolnišničnih dni in številom zamenjav AP pri hospitalizacijah, za katere velja, da so bili bolniki hospitalizirani drugič ali več kot drugič.....	50
Slika 24: Povezava med številom bolnišničnih dni in številom zamenjav AP za vse hospitalizacije.....	50

## **POVZETEK**

Shizofrenija, shizotipska in blodnjava motnja so duševne bolezni, ki prizadenejo tako bolnika, kot tudi njegove bližnje in okolico, v kateri živi. Prva izbira za zdravljenje teh bolezni so antipsihotiki, ki pa bolezni ne ozdravijo ampak samo blažijo simptome.

Zaradi kroničnega poteka bolezni, pogostih relapsov in posledično večjega števila hospitalizacij nas je zanimalo, kako poteka zdravljenje shizofrenije in podobnih psihoz v Psihiatrični bolnišnici Idrija. Pri bolnikih s shizofrenijo, shizotipsko in blodnjavo motnjo, ki so bili v Psihiatrično bolnišnico Idrija sprejeti na zdravljenje od decembra 2009 do novembra 2010, smo poskušali ugotoviti princip predpisovanja antipsihotikov in demografske značilnosti teh bolnikov.

V opazovanem obdobju je bilo v Psihiatrično Bolnišnico Idrija sprejetih na zdravljenje 311 bolnikov. Zabeležili smo 446 hospitalizacij, saj so bili nekateri bolniki hospitalizirani večkrat. Povprečni čas hospitalizacije je bil 44 dni. V opazovani populaciji so prevladovali moški (57,6%), največkrat pa so bili bolniki hospitalizirani zaradi paranoidne shizofrenije (31,5%). Najpogosteje predpisan antipsihotik je bil atipični antipsihotik olanzapin, kar je v skladu s priporočili za uporabo antipsihotikov. Spremljali smo zamenjave antipsihotikov in zabeležili zamenjavo pri 37,3% bolnikov. Najpogosteje se je antipsihotik zamenjal z atipičnim antipsihotikom. Prisotne so bile tudi take zamenjave, v katerih je bilo vključeno večje število antipsihotikov. Ugotovili smo, da je bilo samo 59,7% zamenjav uspešnih, kar ni optimalno. Opazili smo, da je bilo 9,1% zamenjav takšnih, ko so bili bolniki odpuščeni iz bolnišnice v manj kot dveh tednih po zamenjavi, kar ni optimalno, saj je potrebno za oceno uspešnosti zamenjave počakati 2 – 6 tednov. Zanimalo nas je tudi, ali zamenjave vplivajo na čas hospitalizacije. Izkazalo se je, da število zamenjav bistveno ne vpliva na čas hospitalizacije.

Pri uporabi antipsihotikov v naši populaciji bolnikov nismo opazili trendov predpisovanja zato predpostavljamo, da velja načelo, da je pristop pri zdravljenju individualni.

## **ABSTRACT**

Schizophrenia, schizotypal and delusional disorder are mental illnesses that affect not only the patient but also his friends and family and his surroundings. First in line for the treatment of psychosis are antipsychotic drugs which do not cure the illness but just reduce the symptoms.

Due to the chronic course of the illness, frequent relapses and consequently a large number of hospitalizations we were interested in how schizophrenia and related diseases are treated in the Psychiatric hospital Idrija. We tried to find trends of prescribing antipsychotics and demographic characteristics of the patients with schizophrenia, schizotypal and delusional disorders that were admitted to the Psychiatric hospital Idrija from December 2009 till November 2010.

311 patients were hospitalized in Psychiatric hospital Idrija during observation time. Due to the frequent relapse of the diseases, some of the patients were hospitalized several times, so we recorded 446 hospitalizations. The average time of hospitalization was 44 days. In the observation population men were the dominant group (57,6%). Most patients were hospitalized due to the paranoid schizophrenia (31,5%). The most frequently prescribed antipsychotic was atypical antipsychotic olanzapine, which is consistent with the guidelines for the treatment with antipsychotics. We were observing the switching of antipsychotics and record 37,3% patients who had at least one switch of antipsychotic. Most often the antipsychotic was switched with atypical antipsychotic. We discovered switches that included three or more antipsychotics. We found that 59,7% of the switches were not successful, which is not optimal. In 9,1% of the switches the patients were send home after less than 2 weeks after the switch, which is not optimal as for the success of the switch we have to wait 2 - 6 weeks. We wanted to know if the number of switches has an effect on the time of the hospitalization. It turns out that the number of switches does not affect the time of hospitalization.

We found no trends for prescribing the antipsychotics therefore we assume that the approach in the treatment is individual.



## SEZNAM OKRAJŠAV

AP	Antipsihotik
ATC	Anatomsko-terapevtsko-kemična klasifikacija zdravil
DDD	Definiran dnevni odmerek
DEOK	Dnevni ekvivalentni odmerek klorpromazina
DO	Dnevni odmerek
EKG	Elektrokardiogram
EKT	Elektrokonvulzivna terapija
EPS	Ekstrapiramidni sindrom
FO	Farmacevtska oblika
HIV	Virus humane imunske pomanjkljivosti
ITM	Indeks telesne mase
NMDA	<i>N</i> -metil- <i>D</i> -aspartat
NMS	Nevroleptični maligni sindrom
NP	Nizkopotenten
NU	Neželeni učinek
PBI	Psihiatrična bolnišnica Idrija
PO	Peroralna oblika
SB	Sladkorna bolezen
TD	Tardivna diskinezija
VP	Visokopotenten

## **1. UVOD**

Psihoze so heterogena skupina bolezenskih stanj (1), ki prizadenejo tako bolnika kot tudi njegovo družino in skupnost, zato je pomembno, da bolezen čim prej prepoznamo, pričnemo z njenim zdravljenjem in bolniku omogočimo uspešno okrevanje in vključitev v družbo (2). Med psihotične motnje sodijo tudi shizofrenija, shizotipska in blodnjava motnja, ki so v Mednarodni klasifikaciji bolezni uvrščene pod šiframi F20-F29 (3).

### **1.1. SHIZOFRENIJA**

Za shizofrenijo je značilno izkrivljeno zaznavanje, doživljanje in izražanje realnosti ter neustrezno ali otopelo čustvovanje. Zavest in intelektualne sposobnosti so navadno ohranjene, bolezen pa se razvija v smeri postopnega propadanja osebnosti (4). Klinična slika shizofrenije lahko poteka kontinuirano ali epizodično, lahko pride le do ene epizode ali nekaj epizod, s popolno ali delno remisijo (3, 5), vendar se pri večini bolnikov prva epizoda shizofrenije ponovi (6).

#### **1.1.1. EPIDEMIOLOGIJA**

Shizofrenija je duševna motnja, za katero zbolijo 1% prebivalstva (1, 7, 8, 9). Pojavlja se večinoma med 15. in 45. letom in prizadene oba spola enako (1, 7, 9). Pri moških se prva psihotična epizoda pojavi v adolescenci ali srednjih dvajsetih letih (15 - 25 let), pri ženskah pa v kasnejših dvajsetih letih (25 - 35 let) (1, 7, 9, 10).

#### **1.1.2. ETIOLOGIJA IN PATOGENEZA**

Vzrok za nastanek shizofrenije še ni znan, vendar gre najverjetneje za prepletanje genetskih dejavnikov in dejavnikov iz okolja (4, 7, 8, 10). Če ima človek koga od bližnjih sorodnikov, ki boleha za shizofrenijo, obstaja večje tveganje, da za shizofrenijo zbolijo tudi sam. Verjetnost, da se bo bolezen pojavila, če ima človek shizofreničnega starša, brata ali sestro, je 10 - 15%, če zbolijo eden od enojajčnih dvojčkov pa 50%. Če bi bila dednost edini dejavnik, bi morala za shizofrenijo zboleti oba enojajčna dvojčka (100% verjetnost pojavnosti bolezni), tako pa je ta procent precej nižji (4, 7, 8), kar nakazuje, da je dednost pomemben dejavnik, če pa bo človek zbolel za shizofrenijo, je odvisno še od dejavnikov okolja (predporodne, obporodne, poporodne infekcije, obporodne poškodbe, poškodbe glave v otroštvu, travme, družinske obremenjenosti, neugodnih življenjskih dogodkov in zlorabe psihoaktivnih snovi) (4, 7, 9, 10).

V proces nastanka shizofrenije je vpletenih več neurotransmiterskih sistemov:

**Dopaminergični sistem**, ki je v možganih sestavljen iz štirih glavnih poti: mezolimbicne, katere povečana aktivnost je povezana s pozitivnimi simptomi shizofrenije, mezokortikalne, katere zmanjšana aktivnost je vzrok za nastanek negativnih simptomov, nigrostriatne, ki vsebuje 75% možganskega dopamina, je del ekstrapiramidne poti in kontrolira gibe (presežek dopamina lahko povzroči hiperkinetične motnje gibanja), in tuberoinfundibularne dopaminergične poti, ki pri normalni aktivnosti zavira sproščanje prolaktina iz hipofize (2, 6).

**Serotoninerični sistem** je odgovoren za številne vedenjske in somatske funkcije, ki so pri shizofreniji spremenjene (spomin, zaznavanje, pozornost, razpoloženje, agresija, spolni nagon, apetit, spanje, občutljivost za bolečino, raven energije) (2, 4, 6).

**Noradrenerični sistem**, kjer naj bi bila okvara presinaptične  $\alpha_2$  inhibicije noradrenerične aktivnosti v centralnem živčnem sistemu odgovorna za relaps psihoze, motena postsinaptična aktivacija v prefrontalni skorji pa povezana s kognitivnimi disfunkcijami (2, 6).

**Glutamatni sistem** je odgovoren za stimulacijo dopaminske aktivnosti (inhibitorna kontrola) in nevroarhitekturo, z antagoniziranjem receptorskih kompleksov NMDA lahko nastanejo vedenjske in spoznavne motenja (2, 6). Pri shizofrenih bolnikih so opazili zmanjšanje koncentracije glutamata in gostote glutamatnih receptorjev (8).

**Holinergični sistem**, katerega propadanje nevronov ali zaviranje holineričnih receptorjev vodi v motnje delovnega spomina, pozornosti in učenja (2,6).

**Gabaerični sistem**, ki prek negativne povratne zanke modulira sproščanje dopamina, serotonina in noradrenalina v nigrostriatni in mezolimbicni poti. Pri bolnikih s shizofrenijo je njegova aktivnost zmanjšana (2, 6).

Najbolj aktualna je dopaminska hipoteza nastanka shizofrenije (4, 6, 7, 8). Hipoteza predpostavlja, da je nastanek pozitivnih simptomov bolezni posledica povečane količine dopamina oziroma povečano število in občutljivost dopaminskih receptorjev, med tem ko so negativni simptomi bolezni posledica zmanjšane dopaminskega prenosa predvsem v čelnem režnju možganske skorje zaradi zmanjšane aktivnosti dopaminskih nevronov ali znižane koncentracije dopaminskih receptorjev (4, 7). Psihofarmaki, ki povečajo priliv dopamina na receptorje, povzročajo pojavljanje simptomov, ki so podobni pozitivnim simptomom shizofrenije, nasprotno pa antipsihotiki (AP) preprečujejo vezavo dopamina

na receptorje in s tem zavirajo zlasti pojavljanje pozitivnih simptomov bolezni (4, 6, 7, 8).

### 1.1.3. KLINIČNA SLIKA

Klinična slika shizofrenije zajema širok spekter simptomov na področju čustvovanja, mišljenja in vedenja (1). Pri nekaterih posameznikih so simptomi bolezni (ohlapno čustvovanje, sumničavost, nenavadno vedenje, abnormalnosti v psihomotorični aktivnosti in koordinaciji ter v socialnih spretnostih) prisotni že nekaj let pred izbruhom psihotičnih simptomov (prodromalni simptomi) (6). Bolezenske znake razdelimo v:

- **pozitivne:** motnje mišljenja, motnje zaznavanja, halucinacije, blodnje, pri katerih se bolnik počuti zasledovanega, preganjanega ali opazovanega, je prepričan, da so dogajanja v njegovi okolici povezana z njim, blodnje pri katerih se bolniku zdi, da ima posebno moč ali sposobnosti,
- **negativne:** depresivna in evforična stanja, čustvena otopelost, avtizem, brezvoljnost, upad v socialnem udejstvovanju in osebni higieni, zanemarjenost v zunanosti, pomanjkanje interesov in hotenja, depersonalizacija, kvantitativna in vsebinska govorna osiromašenost, osiromašenost mimike, motnje pozornosti ter
- **kognitivne:** stupor, voščena upogljivost, ko se bolnik ne giblje, možno pa je, da nekdo drug oblikuje njegove ude ali telo v poljubne položaje in bolnik lahko v njih dolgo vztraja, aktivni negativizem, ko bolnik naredi nasprotno od tistega, kar od njega želimo, pasivni negativizem, ko bolnik ne izpolnjuje navodil, prošenj ali ukazov, psihomotorična vzburjenost, ehopraksija, pri kateri bolnik avtomatsko posnema kretnje, eholalija, pri kateri bolnik posnema govorico (5,7).

### 1.1.4. KLINIČNI TIPI

Različni klinični tipi shizofrenije imajo mnogo skupnih značilnosti, ki pa se med seboj razlikujejo glede na simptome in glede na potek bolezni (1, 7). Pri nekaterih bolnikih lahko opazimo prehajanje enega tipa shizofrenije v drugega (7).

**Paranoidna shizofrenija** (F20.0): v klinični sliki prevladujejo paranoidne blodnje in halucinacije. Motnje čustvovanja, hotenja in govora ter katatonski simptomi pri tem tipu shizofrenije niso v ospredju (1, 3, 5, 7, 9).

**Hebefrenska shizofrenija** (F20.1): je oblika shizofrenije, pri kateri izstopajo čustvene motnje, vedenje je nezanesljivo in nepredvidljivo, manirizmi so običajni, blodnje in halucinacije so bežne (1, 3, 5, 7, 9). Pogosti so depersonalizacijski pojavi in katatonski

zanki (7). Razpoloženje je plitvo in neustrezno, mišljenje je neorganizirano, govor inkoherenten. Bolnik teži k socialni izolaciji (1, 3, 5, 7, 9).

**Katatonska shizofrenija** (F20.2): prisotne so izrazite psihomotorne motnje, stupor, hiperkinetičnost, avtomatska poslušnost in negativizem. Bolnik lahko dolgo zadržuje vsiljene drže in položaje, prisotne so epizode močnega vzbujenja. Halucinacije so lahko prisotne, vendar niso v ospredju klinične slike (1, 3, 5, 7, 9).

**Nediferencirana shizofrenija** (F20.3): v ta tip spadajo psihotična stanja, ki ustrezajo diagnostičnim kriterijem za shizofrenijo, a se ne ujemajo z nobenim drugim podtipom, ali kažejo več kot eno njihovo značilnost, brez jasnega prevladovanja določene skupine diagnostičnih značilnosti (1, 3, 5, 7, 9).

**Postshizofrenska depresija** (F20.4): po shizofreniji, ki jo je bolnik prebolel v zadnjih 12 mesecih in so po njej ostali še nekateri pozitivni ali negativni znaki shizofrenije, ki niso več v ospredju simptomatike, se pojavi depresivna epizoda (5, 7).

**Rezidualna shizofrenija** (F20.5): je kronično stanje, ki se razvije po eni ali več tipičnih shizofrenskih epizodah, kjer se pozitivni simptomi bolezni umaknejo, ostaja pa predvsem negativna simptomatika (1, 3, 7).

**Enostavna shizofrenija** (F20.6): prikrito in polagoma (ponavadi več let) se razvijajo čustvena spremenjenost, brezvoljnost, neinicativnost in opuščanje socialnih stikov. Razvijejo se značilni negativni simptomi bolezni, ne da bi pred njimi opazili kakšne očitne psihotične simptome (1, 3, 5, 7,).

Med stanja, ki so podobna shizofreniji, spadajo še:

- **shizotipska motnja** (F21): za katero je značilno bizarno mišljenje, sumničavost, nenavadno vedenje in ideje, neustrezno čustvovanje, pomanjkljivi socialni stiki, brez jasnih znakov psihoze; blodnje in halucinacije navadno niso prisotne (1, 3, 7),
- **trajne blodnjave motnje** (F22): dolgotrajna blodnjavost z redkimi halucinacijami, ki trajajo vsaj 3 mesece (1, 3, 7),
- **akutne in prehodne psihične motnje** (F23): akuten nastop psihotičnih simptomov (blodnje, halucinacije, dezorganizirano mišljenje, govor in vedenje) v 2 tednih ali manj, s popolnim okrevanjem že v nekaj dneh ali tednih, najdlje pa traja 2 do 3 mesece (3,7),
- **inducirana blodnjava motnja** (F24): blodnjava motnja, pri kateri sta udeležena dva človeka, ali tudi več ljudi, ki so tesno emocionalno povezani in se blodnje iz enega na drugega oziroma druge prenašajo z indukcijo (1, 3, 7),

- **shizoafektivne motnje** (F25): epizodične motnje, kjer pri bolniku v klinični sliki hkrati izstopajo tipični znaki shizofrenije, depresije in manije (1, 3, 7),
- **druge neorganske psihotične motnje** (F28): blodnjave ali halucinatorne motnje, ki ne opravičujejo diagnoze ostalih kliničnih tipov (3),
- **neopredeljena neorganska psihoza** (F29) (3).

### 1.1.5. DIAGNOZA

Danes še vedno ne poznamo ustreznih laboratorijskih diagnostičnih testov za odkrivanje shizofrenije. Diagnoza shizofrenije temelji na psihiatričnem pogovoru z bolnikom in člani njegove družine (11). V diferencialni diagnozi moramo misliti na najrazličnejše druge psihoze in organske bolezni osrednjega živčevja, ki povzročajo shizofreniji podobne simptome. Za shizofrensko sliko se lahko skriva možganski tumor, možganske degenerativne bolezni, epileptične psihoze, endokrine in sistemske bolezni, vnetja, intoksikacijski procesi in alkoholne psihoze (7). Pred postavitvijo diagnoze je treba zato poleg psihiatričnega pregleda opraviti tudi telesni pregled. Običajne laboratorijske preiskave so: določanje in meritev telesne mase, indeks telesne mase (ITM), laboratorijski parametri (diferencialna krvna slika, nivo glukoze, uree, kreatinina, elektrolitov, lipidov in ščitničnih hormonov v serumu, jetrni testi in pregled urina), elektrokardiografija (6, 9, 12, 13), elektroencefalografija in računalniška tomografija glave (6, 12), priporočljivo je opraviti test za prisotnost drog (9, 13), izključiti boreliozo, infekcijo z virusi HIV, hepatitisa ter sifilis (6, 9, 12).

Človek boleha za shizofrenijo, če sta prisotna dva izmed simptomov shizofrenske simptomatike: blodnje, halucinacije, dezorganiziran govor, katatonsko vedenje, negativna simptomatika na področju čustvovanja in hotenja. Če so blodnje ali halucinacije bizarne oziroma tipično shizofrenske zadostuje samo en bolezenski znak. Nepretrgani znaki bolezni morajo trajati vsaj pol leta, vsaj en mesec morajo biti izraženi simptomi iz akutne faze in v tem času mora biti prizadeto bolnikovo socialno in poklicno delovanje (socialno popuščanje in umikanje, neuspešnost pri delu in učenju, opuščanje higienskih navad, čustvena plitvost, pomanjkanje interesov itd.). Izključene morajo biti motnje razpoloženja in shizoafektivna psihoza, pervazivne razvojne motnje (npr. avtizem v otroštvu), telesne bolezni, zastrupitve ali zlorabljanja prepovedanih drog (7,9).

### 1.1.6. ZDRAVLJENJE

Shizofrenija prizadene različna področja človekovega funkcioniranja in se od posameznika do posameznika razlikuje po kliničnih tipih in poteku bolezni. Potrebno je čimprejšnje prepoznavanje, natančna diagnoza in takojšnje zdravljenje (6). Zgodnje zdravljenje ima dolgoročno boljši terapevtski učinek in zgodnejša uvedba terapije poveča možnost daljših remisij in blažjih relapsov (10).

Zdravljenje shizofrenije razdelimo v tri faze:

- **Faza akutnega zdravljenja** poteka tako pri bolnikih, ki so doživeli svojo prvo epizodo, kot tudi pri bolnikih, ki so doživeli relaps bolezni. Cilj je zmanjšanje in odprava simptomov bolezni ter drugih pridruženih simptomov (agitacija, agresivnost).
- **Stabilizacijska faza**, v kateri ohranjamo remisijo simptomov, preprečujemo relaps bolezni in omogočamo prilagoditev bolnika na življenjske razmere.
- **Dolgotrajno/vzdrževalno zdravljenje**, v katerem skušamo obdržati in nadzorovati simptome remisije, spremljamo neželene učinke (NU) zdravil, odpravljamo ponovne simptome in preprečimo ponovni izbruh psihotične motnje (6, 7, 14).

V akutni fazi bolezni so najpomembnejša zdravila za zdravljenje shizofrenije AP, ki navadno učinkovito zmanjšajo predvsem pozitivne simptome (10, 14). Izbira AP je odvisna od značilnosti vsakega bolnika in klinične slike (13). Pri prvi epizodi psihoze uporabimo navadno atipični AP, pri tistih, ki doživljajo poslabšanje bolezni pa uporabimo tisti AP, ki je bil učinkovit pri prejšnjih epizodah in ima bolnik z njim pozitivne izkušnje (14). Pri bolnikih, kjer je tveganje za samomor veliko, se priporoča zdravljenje s klopazinom (13, 15). Uporabljamo najmanjše učinkovite odmerke zdravil. Pri psihotičnih agitacijah, ko bolnik odklanja nujno potrebna peroralna zdravila, je vznemirjen, prestrašen in napet ter umirjen govor z njim ni več možen, uporabimo AP v intramuskularni obliki (1, 6, 9, 15). Pogosto pri zdravljenju shizofrenije z AP dodamo še druga zdravila: benzodiazepine pri hudi anksioznosti, nespečnosti, nemiru in agitaciji, stabilizatorje razpoloženja in antagoniste adrenergičnih receptorjev  $\beta$  pri sovražnosti in agresivnosti, antidepresive pri depresivnih in obsesivno-kompulzivnih bolnikih in antiholinergične antiparkinsonike, antagoniste adrenergičnih receptorjev  $\beta$  in benzodiazepine pri ekstrapiramidnem sindromu (EPS) (6, 9).

V stabilizacijski fazi se uporabljajo AP v terapevtskih odmerkih, ki so bili učinkoviti v

akutni fazi zdravljenja. AP v manjših odmerkih niso priporočljivi, ker lahko pride do relapsa bolezni. V vzdrževalni fazi nadaljujemo z zdravljenjem z AP iz stabilizacijske faze (6). Optimalni odmerek AP v tej fazi mora biti tako velik, da prepreči, da bi prišlo do relapsa bolezni in ponovnega pojava simptomov, vendar ne prevelik, ker veliki odmerki privedejo do NU zdravila brez večjih koristi za bolnikovo zdravje (16). Antiholinergični antiparkinsoniki in benzodiazepini so v teh dveh fazah indicirani samo ob pojavu parkinsonizma ali akatizije in pri hudi kronični anksioznosti. Nekateri bolniki tudi v teh dveh fazah potrebujejo antidepresive in stabilizatorje razpoloženja (6).

Pri bolnikih, ki slabo sodelujejo ali sploh ne sodelujejo (približno 50% do 75% bolnikov zdravil ne jemlje zaradi neučinkovitosti, NU, stigme, pozabljivosti ali pa jih jemljejo po lastni presoji), in tistih, ki potrebujejo redne stike z zdravstvenim osebjem, uporabljamo AP v depo oblikah (6, 17). Bolnik mora pred aplikacijo AP v depo obliki dobro prenašati peroralno obliko (PO) tega AP in mora biti stabiliziran s peroralnim zdravljenjem tega AP (13, 17). Preden AP, ki se aplicira v depo obliki, doseže terapevtske plazemske koncentracije, mora bolnik prejemati še polne peroralne odmerke AP (6, 17). Sočasna uporaba PO in depo oblike AP ni smiselna, razen v primerih, ko prehajamo iz PO v depo obliko AP, in izjemoma, ko pride do morebitnega akutnega poslabšanja bolezni (17).

Običajno traja zdravljenje po prvi epizodi psihoze najmanj 2 leti, po drugi epizodi 3 do 5 let, po naslednjih epizodah pa vse življenje. Bolnik potrebuje redne kontrole, spremljanje učinkovitosti in varnosti zdravljenja (6, 12, 14). Za opustitev zdravljenja z AP je potrebno odmerke AP postopoma manjšati ne več kot za eno tretjino naenkrat vsake tri mesece, saj lahko pride ob nenadni ukinitvi zdravila do odtegnitvenega sindroma (6). Pojavijo se slabost, bruhanje, potenje, nespečnost, ponovni pojav psihotičnih simptomov in pojav gibalnih motenj (EPS, akatizija, distonija, diskinezija) (6, 12, 18, 19, 20).

## **1.2. ANTIPSIHOTIKI**

AP so zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje shizofrenije in ostalih psihoz, saj z njimi zaviralno vplivamo na psihotično simptomatiko. Odpravijo simptome bolezni v akutni fazi, preprečijo relapse bolezni, pri ponavljajočih psihotičnih motnjah vplivajo na pogostost in čas trajanja ponovitve in izboljšajo kakovost bolnikovega življenja (2, 10, 16). AP bolezni ne ozdravijo, ampak samo blažijo simptome (7, 10). Terapevtski učinki zdravljenja z AP niso vidni takoj, ampak se pojavijo čez nekaj tednov (7).



AP delimo v različne skupine (kemijska delitev, glede na odmerjanje, način uporabe, NU) vendar je klinično najuporabnejša delitev na **klasične AP** in **atipične AP** (preglednica I), ki se med seboj razlikujejo predvsem po spektru NU (2, 6, 7, 8).

Klasične AP delimo v **nizkopotentne (NP)** (levomepromazin, sulpirid, promazin) in **visokopotentne (VP)** (flufenazin, flupentiksol, haloperidol, zuklopentiksol) (2, 6, 7, 9, 21). Antipsihotična potentnost je opredeljena kot minimalna količina AP v miligramih, ki je potrebna za doseganje antipsihotičnega učinka (6). NP AP za doseganje terapevtskih učinkov potrebujejo večje dnevne odmerke (DO), med tem ko VP AP za doseganje učinkov potrebujejo manjše DO. Med NP in VP AP ni pomembne razlike v učinkovitosti, so pa NP bolj sedativni, imajo manj izražen EPS in pogosto vplivajo na vegetativno živčevje, med tem ko so VP manj sedativni in imajo pogosto izražen EPS (2, 6, 7, 9).

Preglednica I: Razdelitev AP glede na farmakološke skupine (22)

ATC klasifikacija	Farmakološka skupina	Antipsihotik
<b>N05A</b>	<b>Klasični antipsihotiki</b>	
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
<b>N05A</b>	<b>Atipični antipsihotiki</b>	
N05AE	Derivati indola	ziprazidon
N05AH	Diazepini, oksazepini in tiazepini	klozapin, olanzapin, kvetiapin
N05AL	Benzamidi	amisulprid
N05AX	Drugi antipsihotiki	risperidon, paliperidon, aripiprazol
<b>N05A</b>	<b>Anorganske spojine</b>	
N05AN	Litij	litij

AP blokirajo dopaminske receptorje D<sub>2</sub> v mezolimbicni poti, kar izboljša predvsem pozitivne simptome bolezni, receptorje D<sub>2</sub> v mezokortikalni poti, kar lahko še poslabša negativne in kognitivne simptome bolezni, receptorje D<sub>2</sub> v nigrostriatni poti, kar privede do nastanka EPS, ki lahko pri dolgotrajni blokadi pripelje do tardivne diskinezije (TD), receptorje D<sub>2</sub> v tuberoinfundibularni poti, kar povzroči povečanje plazemske koncentracije prolaktina, serotoninske receptorje 5-HT<sub>2</sub>, noradrenergične receptorje α<sub>1</sub> (srčno-žilni NU), histaminske receptorje H<sub>1</sub> (zaspanost, povečanje telesne mase) in holinergične receptorje

M<sub>1</sub> (suha usta, moten vid, zaprtje, kognitivna oškodovanost).

Različne učinkovine imajo različno afiniteto vezave na receptorje (preglednica II) (2, 6, 7). Zaradi blokade 5-HT<sub>2</sub> serotoninских receptorjev predvsem atipičnih AP, ki v nigrostriatni poti kontrolira sproščanje dopamina (sproščanje serotonina zavre sproščanje dopamina), je manj EPS (blokirajo postsinaptične dopaminske receptorje). Atipični AP učinkujejo tudi na negativne in nekatere kognitivne simptome shizofrenije, saj v mezokortikalni poti, kjer je gostota 5-HT<sub>2</sub> receptorjev zelo velika, blokirajo sproščanje serotonina, zaradi česar se poveča sproščanje dopamina, kar je ugodno za ublažitev negativnih simptomov (blokirajo presinaptične dopaminske receptorje) (6, 18).

Preglednica II: *Karakteristike AP - vezava na receptorje* (2, 8, 18, 23)

Antipsihotik	Afiniteta vezave na receptor					
	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	α <sub>1</sub> adr	H <sub>1</sub>	mACh	5-HT <sub>2</sub>
amisulprid	-	+++	-	-	-	-
aripiprazol	-	+++	+	+	-	++
flufenazin	++	+++	+++	++	++	++
flupentiksol	+++	+++	+++	+	-	+++
haloperidol	+	+++	++	-	+	+
klozapin	++	++	+++	+++	+++	+++
kvetiapin	+	+	+++	+++	+	++
levomepromazin	++	++	+++	+++	+++	-
olanzapin	++	++	++	++	++	+++
paliperidon	-	+++	++	++	++	+++
promazin	++	++	++	+	++	+
risperidon	-	+++	++	++	++	+++
sulpirid	- do +*	+++	-	-	-	-
ziprazidon	-	++	+	+	-	+++
zukupentiksol	+++	+++	+++	+ do ++	-	+++

Legenda: \* - odvisno od odmerka, D<sub>1</sub> – dopaminski receptor podtip 1, D<sub>2</sub> – dopaminski receptor podtip 2, α<sub>1</sub> adr – adrenergični receptor podtip α<sub>1</sub>, H<sub>1</sub> - histaminski receptor podtip 1, mACh – muskarinski receptor, 5-HT<sub>2</sub> - serotoninский receptor podtip 2.

Odmerke različnih AP primerjamo s preračunom na ekvivalentni odmerek klorpromazina, kar je zlasti uporabno za vrednotenje odmerkov kombinacij različnih AP ter za določanje ciljnih odmerkov pri zamenjavi AP. Ekvivalentni odmerek klorpromazina (v strokovni literaturi se uporablja tudi izraz »ekvivalent klorpromazina«) se uporablja kot merilo za

potentnost (jakost) AP (24). Študije vezave AP na dopaminske receptorje so pokazale, da je jakost AP tesno povezana z afiniteto vezave na dopaminske receptorje D<sub>2</sub>. Te študije skupaj s podatki kliničnih preizkušanj so privedle do podatkov o jakosti posameznih AP, ki se v literaturi razlikujejo. Ekvivalentni odmerek klorpromazina temelji predvsem na vezavi AP na dopaminske receptorje in ne na profilu vezave na serotoninske, histaminske in holinergične receptorje, na katere imajo atipični AP kompleksno strukturo vezave. Slednje bi bilo potrebno upoštevati pri preračunu odmerkov atipičnih AP v ekvivalentni odmerek klorpromazina. Iz tega razloga predstavlja preračun odmerka AP na ekvivalentni odmerek klorpromazina le orientacijsko vrednost in je pri upoštevanju preračunane vrednosti potrebna previdnost (25, 26). Ekvivalentni odmerek klorpromazina (v miligramih) je zmnožek odmerka AP (v miligramih) in njegove jakosti, ki je definirana v kliničnih preskušanjih npr. po smernicah American Psychiatric Association (9).

Drugi način primerjave odmerkov različnih AP je primerjava definiranih dnevnih odmerkov (DDD), ki predstavlja domnevni povprečni vzdrževalni odmerek zdravila na dan za njegovo glavno indikacijo pri odraslih. DDD je določil Center svetovne zdravstvene organizacije za statistično obdelavo zdravil leta 2003 (24, 26).

Preglednica III: *Ekvivalentni odmerki klorpromazina* (17, 21, 24, 25, 27, 28, 29)

Antipsihotik	Ekvivalentni DO [mg]				Maksimalni DO [mg]	DDD [mg]	Jakost
	100	250*	500*	900*			
amisulprid	100	250*	500*	900*	1200	400	1,0
aripirazol	7,5	10	20	30	30	15	13,3
flufenazin	2	5	10	20	40	10	50,0
flupentiksol	2	5	10	20	40	6	50,0
haloperidol	3	5	10	20	60	8	33,0
levomepromazin	100	250*	500*	900*	400	300	1,0
<b>klorpromazin</b>	<b>100</b>	<b>250</b>	<b>500</b>	<b>900</b>	<b>1000</b>	<b>300</b>	<b>1,0</b>
klozapin	100	250	425	675	900	300	1,0
kvetiapin	75	325	600	900	800	400	1,3
olanzapin	5	10	20	25	20	10	20,0
paliperidon	3*	5*	10*	20*	12	6	33,0
promazin	100	250*	500*	800*	800	300	1,0
risperidon	2	3	5,5	10,5	16	5	66,0
sulpirid	200	500*	1000*	1800*	1600	800	0,5
ziprazidon	60	100	140	180	160	80	1,6
zuklopentiksol	25	60*	125*	225*	150	30	4,0

Opomba: \* - Vrednosti so bile izračunane s pomočjo razmerja jakosti.

NU AP se pojavljajo zaradi farmakološkega delovanja AP na različne nevrottransmitterske sisteme (7). Najpogostejši NU AP so: EPS, predvsem pri klasičnih AP (akatzija, parkinsonizem, distonije, TD), nevroleptični maligni sindrom (NMS) (motnja zavesti, distonija, akinezija, povišana telesna temperatura, potenje, hipertenzija ali nihanje krvnega tlaka, huda mišična rigidnost, povišanje ravni kreatinin kinaze), hiperprolaktinemija (ginekomastija, galaktoreja, motnje menstrualnega ciklusa, zmanjšana kostna gostota, poraščenost, akne), spolne motnje, srčno-žilni učinki (spremembe EKG-ja, ventrikularne aritmije, podaljšanje QT intervala, možganska kap), motena toleranca za glukozo, sladkorna bolezen (SB), hiperlipidemija, povečanje telesne mase, sedacija, antiholinergični učinki (suha usta, moten vid, upočasnjeno praznjenje želodca, zaprtje, zastoj urina), pretirano slinjenje, hematološki NU (granulocitopenija, agranulocitoza), ortostatska hipotenzija, zmanjšan prag vzdražnosti za epileptične napade, fotosenzitivne in alergične reakcije (6, 9, 12) ter venska tromboza (18). Večina NU ni zelo nevarnih (razen EPS, NMS, agranulocitoze, granulocitopenije in epileptični napadi), vendar so pomembni za sodelovanje bolnikov pri jemanju zdravil, saj vplivajo na kakovost življenja (7).

Preglednica IV: *Najpogostejši NU AP (2, 7, 8, 9, 17, 18, 23)*

Antipsihotik	EPS	Epi. napad	Sedacija, zaspanost	NMS	Pro NU	QT inter	AntiH NU	OH	↑TM
klasični AP	+++	- do +	+ do +++	+ do +++	± do +++*	- do ++	+ do +++	- do ++	- do +++
amisulprid	+ do +++*	±	±	±	++	± do +*	++	++	++
aripiprazol	++	?	++	±	-	-	++	+	+
klozapin	-	+++	+++	+	- do ±	- do ±	+++	- do +++	+++
kvetiapin	+	-	+++	±	- do ±	- do ±	++	++	++
olanzapin	++	±	+++	±	+++	+	++	++	+++
paliperidon	+ do ++	+	++	±	+++	+	+	+	++
risperidon	++*	-	++	±	+++	+	++	++	++
ziprazidon	++	+	++	?	- do ±	±	++	+	-

Legenda: +++ = zelo pogosti ( $\geq 10\%$ ), ++ = pogosti (1% do 10%), + = občasni (od 0,1% do 1%)  
 ± = redki (od 0,01 do 0,1%), - = niso prisotni, ? = pogostost neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov), \* = odvisno od odmerka, **EPS** = ekstrapiramidni sindrom, **Epi.napad** = epileptični napadi, **NMS** = nevroleptični maligni sindrom, **Pro NU** = prolaktinski NU, **QT iter** = podaljšan QT interval, **antiH** = antiholinergični NU, **OH** = ortostatska hipotenzija, **↑TM** = povišanje telesne mase.

Če se pri zdravljenju z AP pojavijo NU, lahko počakamo, da ti minejo, saj nekateri izzvenijo po nekaj tednih zdravljenja (sedacija, ortostatska hipotenzija), lahko zmanjšamo odmerek AP, AP apliciramo pred spanjem in s tem zmanjšamo sedacijo podnevi, priporočamo programe za znižanje telesne mase (zdrava prehrana, športna aktivnost) ali pa AP zamenjamo z drugim AP (23, 30).

### **1.3. UPORABA ANTIPSIHOTIKOV**

Po učinkovitosti se različni AP med seboj bistveno ne razlikujejo. Razlika med njimi je predvsem v pogostosti NU, kar je pomembno vodilo pri izboru zdravila (10). Pri zdravljenju z AP je potrebno izbrati tak AP, ki bo odpravil simptome bolezni, zagotovil dolgoročno varnost uporabe zdravila in dobro prenašanje zdravila s strani bolnika (16).

Zdravljenje akutne faze psihoze vedno poteka z AP. Kot zdravilo prve izbire v prvi epizodi uporabljamo atipične AP (razen klopazina), saj so učinkoviti tako pri pozitivnih kot tudi pri negativnih simptomih bolezni in imajo manjše tveganje za EPS (6, 13). Za hitro peroralno titracijo sta najbolj primerna olanzapin in risperidon (6, 12). Za bolnike, ki imajo veliko tveganje za pojav metabolnega sindroma in zmanjšano toleranco za glukozo, smernice iz leta 2008 odsvetujejo uporabo olanzapina v prvi terapiji prve epizode (15). V zdravljenju prve epizode začnemo z najmanjšimi učinkovitimi odmerki AP (6, 16), saj se bolniki, ki se prvič zdravijo z AP, bolj odzovejo na zdravljenje in so bolj občutljivi na NU AP (9, 15, 16). Kadar so bolniki agitirani in je pri klinični sliki močno izražena heteroagresivnost ali avtoagresivnost, je potrebno kot prvo terapijo uporabiti klasični AP, atipičnemu AP dodati anksiolitik v večjih odmerkih (6, 12) ali uporabiti klopazin (13, 15, 31). Kadar predvidimo, da bo pri vzdrževalnem zdravljenju potrebna terapija z AP v depo obliki, v akutni fazi bolezni uporabimo AP, katerega nameravamo pozneje aplicirati v depo obliki (12). Na slovenskem tržišču imajo v depo obliki dovoljenje za promet flufenazin, flupentiksol, haloperidol, olanzapin, paliperidon, risperidon in zuklopentiksol (v času raziskave olanzapina in paliperidona v depo obliki še ni bilo na razpolago) (18).

Če AP pri bolniku ni bil učinkovit oziroma ni bil dovolj učinkovit, odmerek AP povečamo (6, 13). Učinkovitost AP lahko ocenimo po 2 tednih pri hudo psihotičnih bolnikih oziroma po 6 tednih pri blago psihotičnih oziroma tistih, pri katerih je bila učinkovitost komaj zaznavna. Kadar je AP po večanju odmerka učinkovit, nadaljujemo s terapijo, če pa večanje odmerka ni prineslo zelenega rezultata, AP zamenjamo (6). Priporočljivo je, da pri zamenjavi počasi zmanjšamo odmerke starega AP in hkrati postopno povečujemo

odmerke novega AP (6, 12, 18, 19, 31), saj se s tem izognemo odtegnitvenemu sindromu, ki nastane, ker imajo različni AP različno afiniteto vezave na D<sub>2</sub> receptor (20). Če bi se pojavil odtegnitveni sindrom od prvega AP, ki bi ga naenkrat ukinili, bi lahko nov AP označili za neučinkovitega in za bolnika neprenosljivega (19). Smernice za zdravljenje priporočajo, da za zamenjavo izberemo tak AP, ki ima drugačno afiniteto vezave na receptorje kot AP, ki ga zamenjujemo (31).

Pri bolnikih, ki doživijo relaps že zdravljenje psihoze, presodimo in ocenimo, ali je bolnik zdravila sploh jemal, ali jih je jemal v predpisanih odmerkih, ali pa je za poslabšanje bolezni kriv drug dejavnik. Pri relapsu bolezni uporabljamo AP, na katerega je bolnik v prejšnjih epizodah dobro odgovoril, bodisi klasični ali atipični AP, pri čemer upoštevamo klinično sliko trenutne epizode in telesno stanje bolnika (6, 12). Če bolnik pri zdravljenju sodeluje in prejema majhne odmerke AP, lahko odmerke uporabljenega AP povečamo do največjih dovoljenih DO. Če se to izkaže za neučinkovito, je potrebno AP zamenjati (6). O zamenjavi AP je potrebno razmisliti tudi kadar zdravljenje z izbranim AP pripelje do terapevtske neprenosljivosti (trajni EPS, ki se ne odzivajo na antiparkinsonike ali na zmanjšanje odmerka, možnost TD, drugi hujši NU), zaradi relapsa kljub dobremu sodelovanju in povečanju odmerka ali zaradi preference bolnika ali svojcev (6, 12, 16, 20). Kadar pride do izraženih NU atipičnih AP (povečana telesna masa, zmanjšana toleranca za glukozo, spolne motnje), je potrebno izbrati drugi atipični AP ali pa ga zamenjati s klasičnim AP (13).

V primerih, ko bolnik odklanja PO zdravljenje, je potrebno kot prvo zdravilo (v prvi epizodi ali pri relapsu) uporabiti AP v parenteralni obliki. Odločimo se za tisti AP (klasični ali atipični), ki povzroča manj potencialno nevarnih NU. Pozneje, ko bolnik po izboljšanju klinične slike, sprejme zdravljenje v PO, lahko AP zamenjamo, pri čemer moramo biti pozorni, da ne pride ob zamenjavi do poslabšanja klinične slike (12).

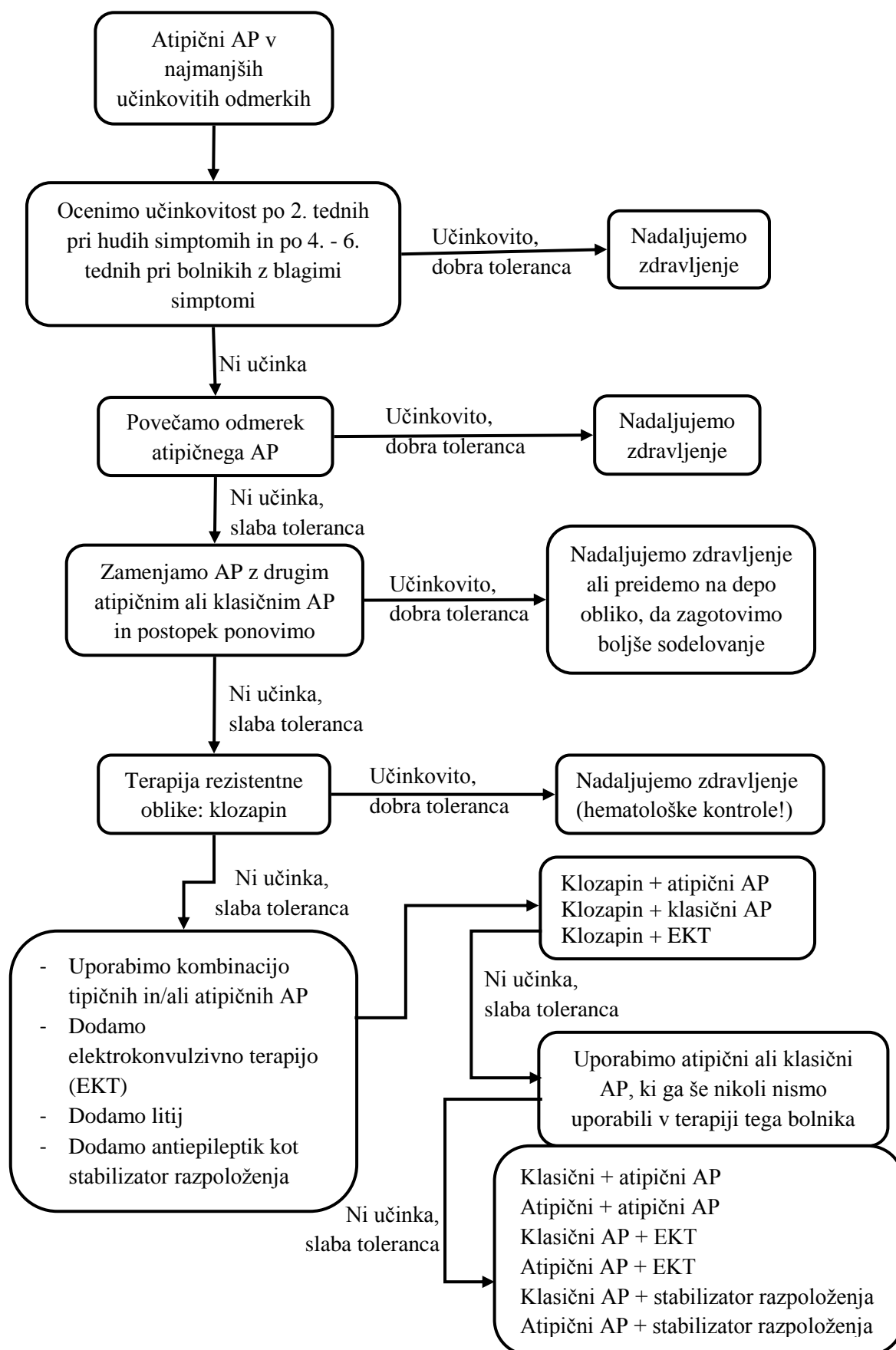
Zelo pomembno je upoštevati vse tri faze bolezni in počakati najmanj 2 tedna pri hudih simptomih in 6 tednov pri bolnikih z blažjimi simptomi bolezni, preden se odločimo za zamenjavo antipsihotične terapije (7, 15). Če dva različna AP (en atipični in en klasični AP ali dva atipična AP) nista učinkovita pri zdravljenju po najmanj 6. tednih zdravljenja z optimalnimi terapevtskimi odmerki, vodi načrt zdravljenja v uporabo klozapina (6, 12, 13, 15, 14, 32), ki je edino registrirano zdravilo za zdravljenje terapevtsko rezistentnih oblik shizofrenije (14, 16, 32). Zdravljenju s klozapinom se izogibamo pri bolnikih, ki imajo v anamnezi krvne diskrazije ali motnje srčnega ritma, in pri tistih, kjer ni mogoče opravljati

rednih kontrol krvne slike, saj je potrebno zaradi agranulocitoze, ki se pojavlja kot NU pri zdravljenju s klozapinom, redno kontrolirati belo krvno sliko (po uvedbi enkrat tedensko prvih 18 tednov, nato enkrat mesečno dokler bolnik dobiva klozapin) (12).

Pri zdravljenju psihoz se je potrebno izogibati polifarmakoterapiji. AP praviloma predpisujemo kot monoterapijo (12, 14). Pri sočasni uporabi dveh ali več AP se poveča verjetnost za nastop NU in klinično pomembnih interakcij med AP, med tem ko je zelo malo znanega o koristih zdravljenja z različnimi kombinacijami AP. Smernice za zdravljenje odsvetujejo sočasno uporabo dveh ali več AP, razen takrat, ko poteka zamenjava enega AP z drugim ter pri težjih oblikah bolezni (7, 13, 33) ob skrbnem upoštevanju farmakodinamskih lastnosti in odmerkov vsakega AP ter skrbnem spremljanju bolnika (33). Če se odločimo za zdravljenje z dvema ali več AP naenkrat, morajo za to obstajati utemeljeni razlogi (12).

Za bolnike, ki se zdravijo z atipičnimi AP, je priporočljivo, da se pred uvedbo terapije določi dejavnike tveganja za metabolni sindrom: starost  $> 45$  let, ITM  $> 27$ , obseg pasu  $\geq 94$  za moške,  $\geq 80$  za ženske, osebna in družinska anamneza SB, debelosti, hiperlipidemije, hipertenzije, srčno-žilnih obolenj, način prehranjevanja, uživanje alkohola, kajenje, jemanje drugih zdravil (2, 23). Ob uvedbi atipičnega AP je potrebno na tešče določiti glukozo v serumu. Pri bolnikih, ki imajo SB, če je le mogoče, ne izberemo AP, ki povečuje tveganje za poslabšanje obstoječe bolezni (olanzapin, klozapin). Enako velja za bolnike z dejavniki tveganja za pojav SB. Koncentracijo glukoze kontroliramo na 3 - 4 mesece v prvem letu zdravljenja in opazujemo morebitne simptome SB. Po prvem letu zdravljenja je priporočljivo pri bolnikih z velikim tveganjem za razvoj SB kontrolirati koncentracijo glukoze vsakih 6 mesecev vse dokler jemljejo AP. Pri ostalih bolnikih je potrebno to kontrolo izvajati 1-krat na leto. Če se pri bolniku med zdravljenjem z atipičnim AP pojavi SB, je potrebno zmanjšati odmerek AP ali zamenjati AP in SB zdraviti z zdravili. Bolniku je potrebno svetovati o spremembi načina življenja (ustrezna prehrana, telesna aktivnost) (34). Smernice priporočajo, da se pri bolnikih spremlja telesna masa in izračuna ITM na začetku zdravljenja z atipičnim AP, naslednjih 6 mesecev enkrat na mesec in pozneje vsake 3 mesece dokler prejemajo AP (13, 23).

Slika 1: Shema zdravljenja psihoze (2, 6, 7, 13, 14, 15, 16, 23)





## 2. NAMEN DELA

Pri večini bolnikov pride po prvi epizodi psihoze in zdravljenju z AP do ponovitve bolezni zaradi različnih vzrokov, med katerimi so najpogostejši nesodelovanje pri jemanju zdravil in njihova nepravilna uporaba ter neučinkovitost oziroma nezadostna učinkovitost. Zaradi zahtevne klinične slike je bolnike z akutnim izbruhom psihoze v večini primerov potrebno zdraviti v bolnišnici. AP, ki so zdravila izbora za zdravljenje psihoz, so po učinkovitosti med seboj primerljivi, razlikujejo pa se po pojavnosti NU, farmacevtskih oblikah (FO), potencialnih interakcijah z drugimi zdravili in ceni. Pri zdravljenju je torej potrebno izbrati optimalni AP: učinkovit, prenosljiv, varen in enostaven za uporabo (v klinični praksi ima cena minimalen vpliv na izbiro AP).

Z izbiro ustreznega AP vplivamo na čas hospitalizacije; z zamenjavo AP se namreč čas hospitalizacije podaljša, saj se uspešnost zdravljenja z AP lahko oceni šele po 2 – 6 tednih uporabe, izognemo se polifarmakoterapiji zaradi uporabe dodatnih zdravil za odpravljanje in zmanjševanje NU AP, zagotovimo boljše sodelovanje bolnikov pri jemanju zdravil ter posledično zmanjšamo število ponovitev bolezni.

V raziskavi bomo spremljali zdravljenje z AP pri bolnikih s shizofrenijo, shizotipsko in blodnjavo motnjo, ki so bili v Psihiatrično bolnišnico Idrija (PBI) sprejeti na zdravljenje od 1.12.2009 do 30.11.2010. Podatki za našo raziskavo so del podatkov, ki so bili zbrani v prospektivni klinični raziskavi, ki je potekala od decembra 2009 do marca 2011 v PBI. Zanimalo nas bo, kateri bolniki z določeno diagnozo so bili največkrat hospitalizirani, kakšna je bila njihova povprečna starost, ali med opazovano populacijo prevladujejo moški ali ženske ter koliko bolnikov kadi, uživa kavo, alkohol in prepovedane droge. Ugotovili bomo, kateri AP so bili največkrat predpisani, kateri največkrat zamenjani, kateri so največkrat zamenjali druge AP, in ali so bili DO zamenjanih AP ekvivalentni z DO tistih AP, ki so jih zamenjali (glede na preračunane vrednosti ekvivalentnih odmerkov klorpromazina). Ker zaradi narave bolezni bolniki v akutni fazi psihoze včasih odklanjajo zdravila ali jih niso sposobni zaužiti, bomo raziskali, kolikokrat je bila spremenjena terapija iz ene FO v drugo. Poskušali bomo ugotoviti, ali število zamenjav AP vpliva na čas zdravljenja v bolnišnici.

### **3. MATERIALI IN METODE**

#### **3.1. ZBIRANJE PODATKOV**

Podatki za študijo so bili pridobljeni v prospektivni, neintervencijski, nerandomizirani, kohortni raziskavi, ki jo je odobrila komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko. V raziskavo, ki je potekala od 1.12.2009 do 31.3.2011 v PBI, so bili vključeni vsi bolniki, ki so bili sprejeti na zdravljenje v PBI v obdobju od 1.12.2009 do 30.11.2010 in so bili diagnosticirani po Mednarodni klasifikaciji bolezni z boleznimi, ki spadajo pod šifre F20-F29 (shizofrenija, shizotipska in blodnjava motnja) in so se v opazovanem obdobju zdravili v PBI. Vključeni so bili tako moški kot ženske, ki so bili stari od 18 do 65 let. Nabor podatkov o bolniku je vključeval spol, starost, diagnoze, telesno maso, telesno višino, pitje alkohola in kave, kajenje, stan, uživanje prepovedanih drog, število hospitalizacij, ki jih je imel bolnik pred opazovanim obdobjem, število hospitalizacij v opazovanem obdobju, predpisano antipsihotično terapijo, odmerjanje in način uporabe AP ter informacije o zamenjavah AP.

#### **3.2. METODOLOGIJA PRETVORBE DNEVNIH ODMERKOV ANTIPSIHOTIKOV**

Ekvivalentni odmerek klorpromazina posameznega AP se preračuna na podlagi primerjave jakosti (potentnosti) AP z jakostjo klorpromazina, ki služi kot primerjalna učinkovina z jakostjo 1,0. Za primerjavo DO AP, ki so bili zamenjani in DO AP, ki so jih zamenjali, smo DO AP pretvorili v dnevne ekvivalentne odmerke klorpromazina (DEOK). Pri tistih AP, katerih jakost je enaka jakosti klorpromazina, nam ekvivalentnih odmerkov ni bilo potrebno računati (amisulprid, klozapin, levomepromazin, promazin). Za vse AP, katerih jakost ni enaka jakosti klorpromazina, pa smo morali odmerek AP preračunati na ekvivalentni odmerek klorpromazina (enačba 1), da smo tako lahko primerjali DO AP. V preglednici V je predstavljena jakost AP.

Enačba 1: Izračun DO AP, pri katerih jakost ni enaka jakosti klorpromazina

**Ekvivalentni odmerek klorpromazina (mg) = jakost AP x odmerek AP (mg)**

Preglednica V: *Jakost AP (21)*

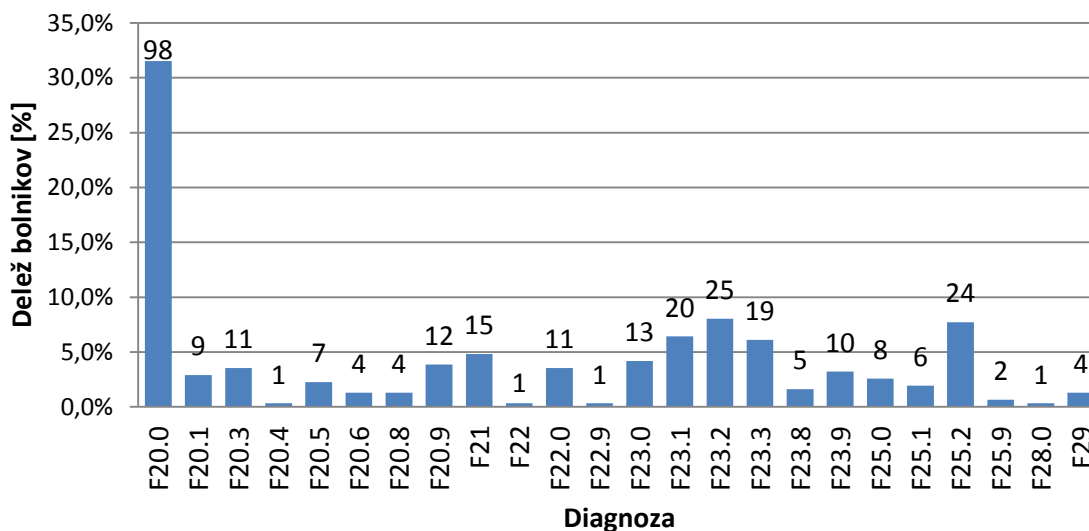
<b>Antipsihotik</b>	<b>Jakost</b>
amisulprid	1,0
aripirazol	13,3
flufenazin	50,0
flupentiksol	50,0
haloperidol	33,0
levomepromazin	1,0
klozapin	1,0
kvetiapin	1,3
olanzapin	20,0
paliperidon	33,0
promazin	1,0
risperidon	66,0
sulpirid	0,5
ziprazidon	1,6
zuklopentiksol	4,0

### **3.3. ANALIZA PODATKOV**

Podatke smo obdelali in predstavili s pomočjo programa Microsoft Office Excel 2007 in s programom IBM SPSS statistic 20. Izračunali smo osnovne statistične podatke: frekvenco, najnižjo vrednost, srednjo vrednost in najvišjo vrednost.

#### 4. REZULTATI

V raziskavo je bilo vključenih 311 bolnikov, ki so bili diagnosticirani z boleznimi, ki so v Mednarodni klasifikaciji bolezni uvrščene pod šiframi F20-F29 (shizofrenija, shizotipske in blodnjave motnje). Na sliki 2 je predstavljeno število in delež bolnikov glede na diagnozo bolezni. Največ bolnikov je bilo hospitaliziranih zaradi paranoidne shizofrenije (98; 31,5% bolnikov).

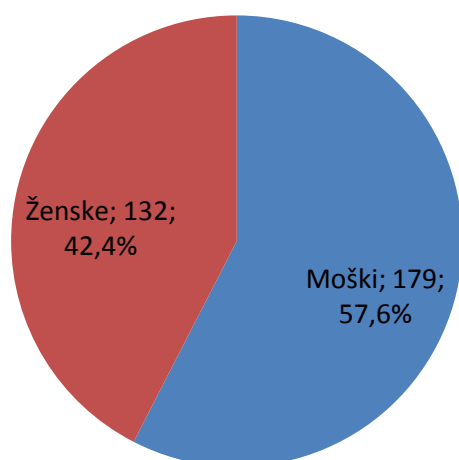


Slika 2: Diagnoze bolnikov

Legenda: **F20.0** - Paranoidna shizofrenija, **F20.1** - Hebefrenska shizofrenija, **F20.3** - Nediferencirana shizofrenija, **F20.4** - Postshizofrenska depresija, **F20.5** - Rezidualna shizofrenija, **F20.6** - Enostavna shizofrenija, **F20.8** - Druge vrste shizofrenija, **F20.9** - Shizofrenija, neopredeljena, **F21** - Shizotipska motnja, **F22** - Trajne blodnjave motnje, **F22.0** - Blodnjava motnja, **F22.9** - Trajna blodnjava motnja, neopredeljena, **F23.0** - Akutna polimorfna psihotična motnja brez simptomov shizofrenije, **F23.1**- Akutna polimorfna psihotična motnja s simptomi shizofrenije, **F23.2** - Akutna shizofreniji podobna psihotična motnja, **F23.3** - Akutne in prehodne psihotične motnje, **F23.8** - Druge akutne in prehodne psihotične motnje, **F23.9** - Akutna in prehodna psihotična motnja, neopredeljena, **F25.0** - Shizoafektivna motnja, manični tip, **F25.1** - Shizoafektivna motnja, depresivni tip, **F25.2** - Shizoafektivna motnja, mešani tip, **F25.9** - Shizoafektivna motnja, neopredeljena, **F28** - Druge neorganske psihotične motnje, **F29** - Neopredeljena neorganska psihoza.

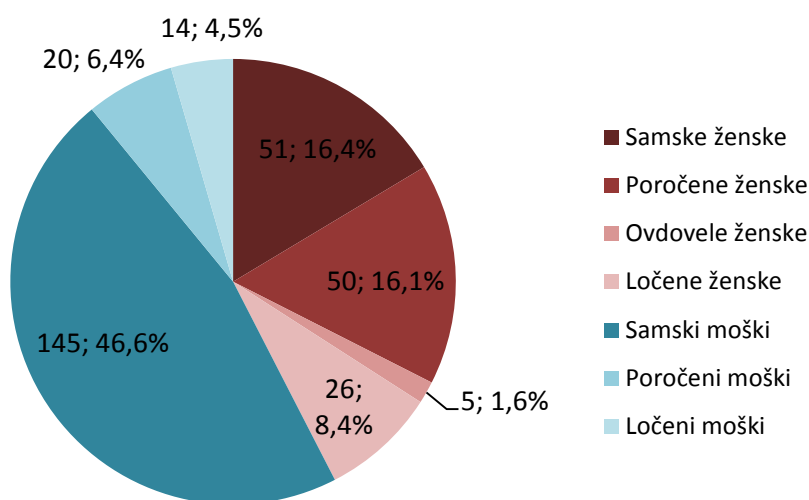
Od 311 bolnikov je bilo 57,6 % (179 bolnikov) moških in 42,4% (132 bolnikov) žensk (slika 3). Povprečna starost je bila 42 let, in sicer za moške 40,7 let in za ženske 43,9 let.

101 (32,5%) bolnikov je bila mlajših od 36 let, 273 (87,7%) bolnikov pa je bilo mlajših od 51 let.



Slika 3: Delež moških in žensk

196 (63,0%) bolnikov, 145 (81,0%) moških in 51 (38,6%) žensk, je bilo samskih. 70 (22,5%) bolnikov, 20 (11,2%) moških in 50 (37,9%) žensk, je bilo poročenih. 40 (12,9%) bolnikov, 14 (7,8%) moških in 26 (19,7%) žensk, je bilo ločenih. 5 (3,8%) bolnic je bilo ovdovelih (slika 4).

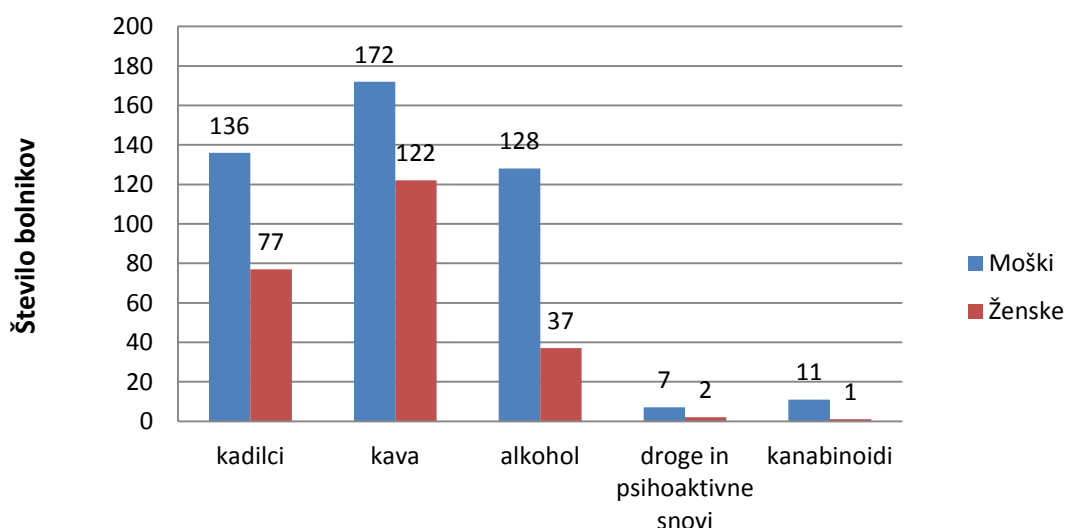


Slika 4: Stan bolnikov

Od 311 bolnikov je bilo 213 (68,5%), 136 (76,0%) moških in 77 (58,3%) žensk, kadilcev. 294 (94,5%) bolnikov, 172 (96,1%) moških in 122 (92,4%) žensk, je uživalo kavo. 165

(53,1%) bolnikov, 128 (71,5%) moških in 37 (28,0%) žensk, je uživalo alkohol. 9 (2,9%) bolnikov, 7 (3,9%) moških in 2 (1,5%) ženski, je uživalo droge in druge psihoaktivne snovi. Povprečna starost bolnikov, ki so uživali droge in druge psihoaktivne snovi, je bila 32,5 let, najmlajši je bil star 27 let, najstarejši pa 44 let, samo eden izmed njih je bil poročen, ostali so bili samski (88,8%). 12 bolnikov (3,9%), 11 (6,1%) moških in 1 (0,8%) ženska, je uživalo kanabinoide. Povprečna starost bolnikov, ki so uživali kanabinoide, je bila 29,3 let, najmlajši je bil star 19 let, najstarejši pa 41 let, trije izmed njih so bili poročeni, ostali so bili samski (75,0%).

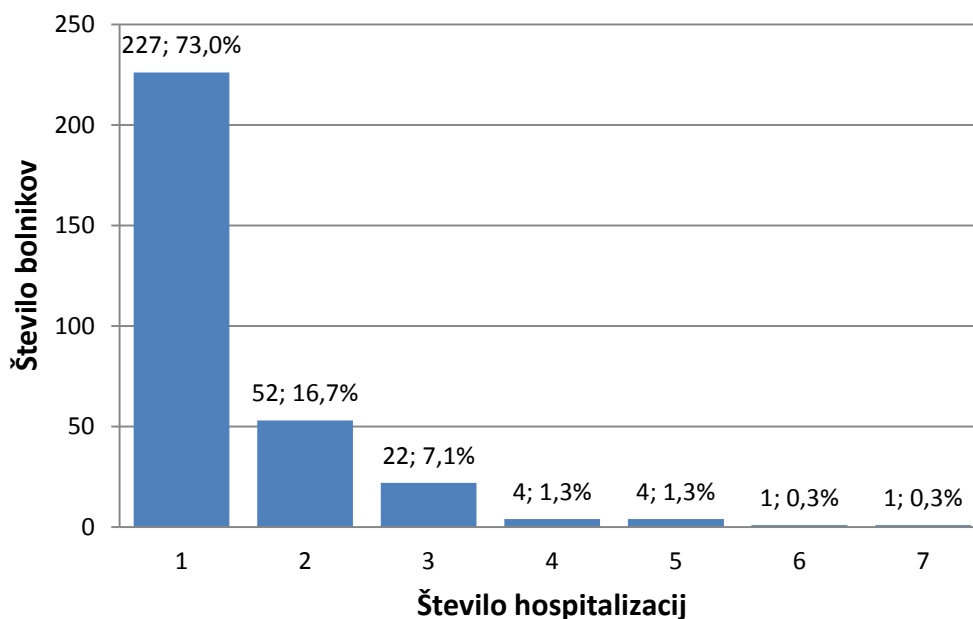
Na sliki 5 je predstavljeno število moških in žensk, ki so kadili, uživali kavo, alkohol, droge in druge psihoaktivne snovi ter kanabinoide.



Slika 5: Število moških in žensk, ki so kadili, uživali kavo, alkohol, droge in druge psihoaktivne snovi ter kanabinoide

V opazovanem obdobju je bilo skupno število hospitalizacij 446. 72 (23,1%) bolnikov je bilo hospitalizirano v opazovanem obdobju prvič, 31 (10,0%) bolnikov drugič, 33 (10,6%) bolnikov tretjič, 13 (4,2%) bolnikov četrtič, 24 (7,7%) bolnikov petič, 138 (44,4%) bolnikov pa je bilo hospitalizirano pred opazovanim obdobjem najmanj petkrat (v opazovanem obdobju so bili hospitalizirani šestič ali več kot šestič). Za enega bolnika je bila prva hospitalizacija v opazovanem obdobju že sedemdeseta po vrsti. 227 (73,0%) bolnikov je bilo hospitaliziranih v opazovanem obdobju enkrat, 52 (16,7%) bolnikov dvakrat, 22 (7,1%) bolnikov trikrat, ostali bolniki (10 bolnikov) so bili v opazovanem

obdobju hospitalizirani več kot trikrat. V povprečju so bili bolniki hospitalizirani 44 dni, najkrajša hospitalizacija je trajala en dan, najdaljša pa 286 dni. Na sliki 6 je prikazano število hospitalizacij glede na število bolnikov.

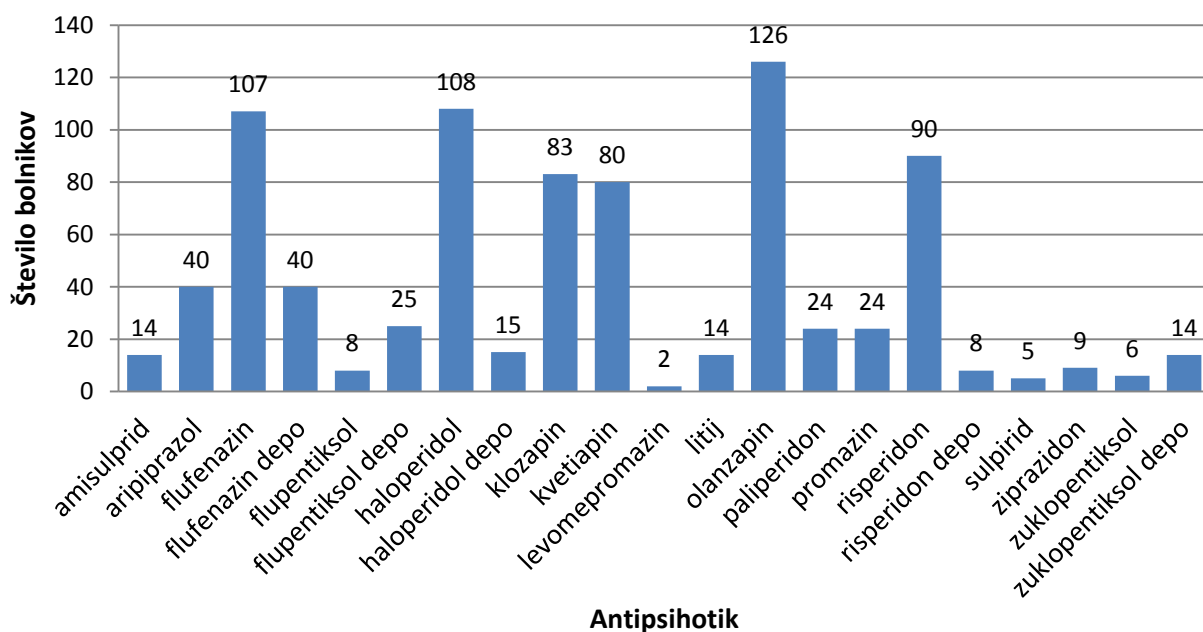


Slika 6: Število hospitalizacij

Največkrat predpisan AP je bil olanzapin, prejemale ga je 126 (40,5%) bolnikov, sledi mu haloperidol, ki je bil predpisan 108 (34,7%) bolnikom, flufenazin je prejemale 107 (34,4%) bolnikov, risperidon je prejemale 90 (28,9%) bolnikov, klozapin je prejemale 83 (26,7%) bolnikov, kvetiapin je prejemale 80 (25,7%) bolnikov, ostali AP pa so bili predpisani pri manj kot 46 (15%) bolnikih. Podrobnejši podatki so razvidni iz preglednice VI, na sliki 7 pa je grafično predstavljeno število bolnikov, ki so prejemale določen AP.

Preglednica VI: Število in deleži bolnikov, ki jim je bil predpisan posamezen AP, ter število in deleži hospitalizacij, v katerih je bil predpisan posamezen AP

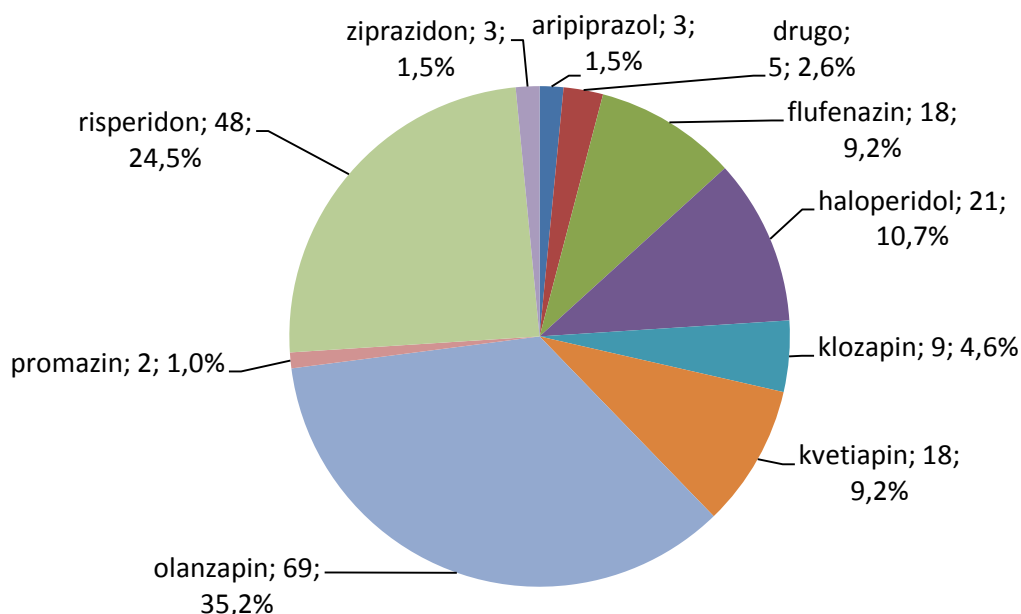
Antipsihotik	Število bolnikov	Delež bolnikov	Število hospitalizacij	Delež hospitalizacij
olanzapin	126	40,5%	150	33,6%
haloperidol	108	34,7%	139	31,2%
flufenazin	107	34,4%	148	33,2%
risperidon	90	28,9%	108	24,2%
klozapin	83	26,7%	113	25,3%
kvetiapin	80	25,7%	111	24,9%
aripirazol	40	12,9%	48	10,8%
flufenazin depo	40	12,9%	65	14,6%
flupentiksol depo	25	8,0%	36	8,1%
paliperidon	24	7,7%	26	5,8%
promazin	24	7,7%	32	7,2%
haloperidol depo	15	4,8%	21	4,7%
amisulprid	14	4,5%	20	4,5%
zuklopentiksol depo	14	4,5%	19	4,3%
litij	14	4,5%	18	4,0%
ziprazidon	9	2,9%	9	2,0%
flupentiksol	8	2,6%	8	1,8%
risperidon depo	8	2,6%	11	2,5%
zuklopentiksol	6	1,9%	7	1,6%
sulpirid	5	1,6%	5	1,1%
levomepromazin	2	0,6%	3	0,7%



Slika 7: Število bolnikov, ki so prejeli določen AP



Najpogosteje (196; 63,0%) je bil za prvo terapijo opazovanega obdobja izbran samo en AP, pri 81 (26,0%) bolnikih sta bila za prvo terapijo zdravljenja izbrana dva AP, pri 31 (10,0%) bolnikih trije AP, pri 3 (1,0%) bolnikih pa za prvo terapijo zdravljenja ni bil izbran noben AP oziroma so bili AP predpisani po potrebi (PP). Pri 196 bolnikih, kjer je bil za prvo terapijo izbran samo en AP, je bil pri 69 (35,2%) bolnikih izbran olanzapin, pri 48 (24,5%) bolnikih risperidon, pri 21 (10,7%) bolnikih haloperidol, pri 18 (9,2%) bolnikih flufenazin, enako velja za kvetiapin, pri 9 (4,6%) bolnikih klozapin. Ostali AP pa so bili pristni v prvi terapiji pri manj kot 5% bolnikov (slika 8).



Slika 8: AP, ki so bili predpisani bolnikom kot edini AP v prvi terapiji

Pri 15 (18,5%) bolnikih, ki so pri prvi terapiji opazovanega obdobja hkrati prejeli dva AP, sta bila predpisana flufenazin in klozapin, pri 6 (7,4%) bolnikih flufenazin in olanzapin ter haloperidol in olanzapin, ostali pari AP pa so bili prisotni v prvi terapiji pri manj kot 5,0% bolnikov. Tisti bolniki, ki so v svoji prvi terapiji opazovanega obdobja prejeli tri AP naenkrat, sta bila pri večini (27; 90,0% bolnikov) dva AP predpisana v PO obliki, eden pa v depo obliki. Pri 7 (23,3%) bolnikih, ki so pri prvi terapiji prejeli tri AP naenkrat, so bili to flufenazin, flufenazin depo in klozapin, pri 2 (6,7%) bolnikih zyklopentiksol depo, flufenazin in klozapin, enako velja za flufenazin, flufenazin depo in kvetiapin ter za flufenazin, flufenazin depo in olanzapin, ostali pa so imeli predpisane tri različne AP v prvi terapiji.

V preglednici VII so predstavljeni AP, ki so bili pri bolnikih predpisani kot prva terapija zdravljenja. Izračunali smo deleže predpisanih AP, ki so bili uporabljeni pri prvi terapiji glede na bolnika, ki predstavlja prvo terapijo prve hospitalizacije v opazovanem obdobju in ki so bili predpisani pri prvi terapiji glede na hospitalizacijo, ki predstavlja prvo terapijo posameznih hospitalizacij v opazovanem obdobju. Najpogosteje je bil za prvo terapijo izbran olanzapin.

Preglednica VII: Število in deleži AP, ki so se pri bolnikih uporabljali kot prva terapija

Antipsihotik	1. terapija glede na bolnika	Delež 1. terapij glede na bolnika	1. terapija glede na hospitalizacijo	Delež 1. terapij glede na hospitalizacijo
olanzapin	89	28,6%	111	24,9%
flufenazin	68	21,9%	103	23,1%
risperidon	60	19,3%	76	17,5%
klozapin	54	17,4%	83	18,6%
haloperidol	42	13,5%	68	15,2%
kvetiapin	42	13,5%	73	16,4%
flufenazin depo	22	7,1%	45	10,1%
aripirazol	12	3,9%	22	4,9%
flupentiksol depo	12	3,9%	23	5,2%
litij	10	3,2%	13	2,9%
promazin	10	3,2%	17	3,8%
zuklopentiksol depo	7	2,3%	13	2,9%
paliperidon	5	1,6%	7	1,6%
risperidon depo	5	1,6%	9	2,0%
haloperidol depo	4	1,3%	10	2,2%
ziprazidon	3	1,0%	4	0,9%
flupentiksol	2	0,6%	2	0,4%
amisulprid	1	0,3%	7	1,6%
zuklopentiksol	1	0,3%	3	0,7%
levomepromazin	1	0,3%	3	0,7%
sulpirid	1	0,3%	1	0,2%

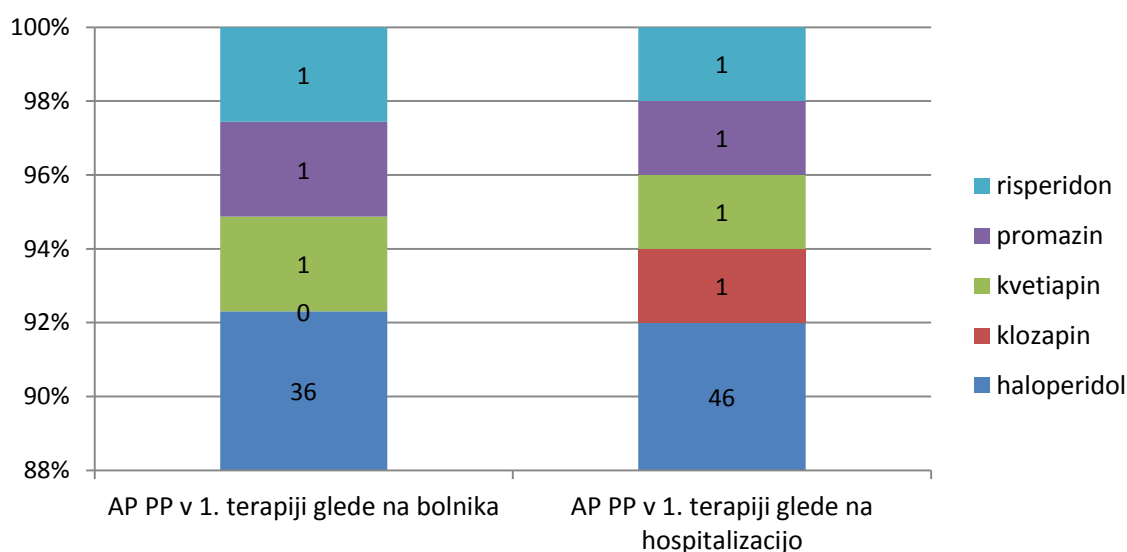
Od 311 bolnikov, ki so bili vključeni v raziskavo, je bilo 72 (23,2%) takih, ki so bili hospitalizirani prvič. Večina bolnikov (64; 88,9%) je prvi dan prve hospitalizacije prejela en AP, 4 (5,6%) bolniki so prejeli dva AP, 3 (4,2%) bolniki niso prejeli AP oziroma so prejeli AP PP, 1 (1,4%) bolnik pa je prejel tri AP v prvi terapiji prve hospitalizacije. 37 (52,1%) bolnikov je prejelo v prvi terapiji prve hospitalizacije olanzapin, 21 (29,6%) bolnikov risperidon, 4 (5,6%) bolniki haloperidol, 2 (2,8%) bolnika

kvetiapin, 2 (2,8%) bolnika kombinacijo aripiprazola in risperidona, 1 (1,4%) bolnik kombinacijo klozapina in sulpirida, 1 bolnik (1,4%) kombinacijo klozapina in haloperidola in 1 bolnik (1,4%) kombinacijo haloperidola, haloperidola depo in olanzapina v prvi terapiji prve hospitalizacije.

V preglednici VIII in na sliki 9 so predstavljeni AP, ki so bili bolnikom predpisani v prvi terapiji kot zdravila PP. Izračunali smo deleže predpisanih AP, ki so bili v prvi terapiji predpisani PP glede na bolnika, ki predstavlja prvo terapijo prve hospitalizacije v opazovanem obdobju, in ki so bili predpisani v prvi terapiji glede na hospitalizacijo, ki predstavlja prvo terapijo posameznih hospitalizacij v opazovanem obdobju. Največkrat je bil za AP PP v prvi terapiji uporabljen haloperidol, prejelo ga je 36 bolnikov v 46 prvih terapijah hospitalizacij.

Preglednica VIII: Število in deleži AP, ki so bili pri bolnikih predpisani PP v prvi terapiji

Antipsihotik	AP PP v 1. terapiji glede na bolnika	Delež AP PP v 1. terapiji glede na bolnika	AP PP v 1. terapiji glede na hospitalizacijo	Delež AP PP v 1. terapiji glede na hospitalizacijo
haloperidol	36	92,3%	46	92,0%
klozapin	0	0%	1	2,0%
kvetiapin	1	2,7%	1	2,0%
promazin	1	2,7%	1	2,0%
risperidon	1	2,7%	1	2,0%



Slika 9: AP, ki so bili bolnikom predpisani PP v prvi terapiji

124 (39,9%) bolnikom je bil predpisan AP PP. V preglednici IX so zbrani podatki AP, ki so bili bolnikom predpisani PP. Predstavljeni so samo tisti AP, ki so bili predpisani PP. Izračunali smo deleže AP, ki so bili predpisani PP glede na bolnika, ki predstavlja vse hospitalizacije bolnika v opazovanem obdobju, in glede na hospitalizacijo, ki predstavlja vsako hospitalizacijo v opazovanem obdobju posebej. Največkrat je bil PP predpisan haloperidol, saj je bil predpisan pri terapijah 84 bolnikov in pri 97 hospitalizacijah.

Preglednica IX: *Število in deleži bolnikov ter hospitalizacij, ki jim je bil predpisan AP PP*

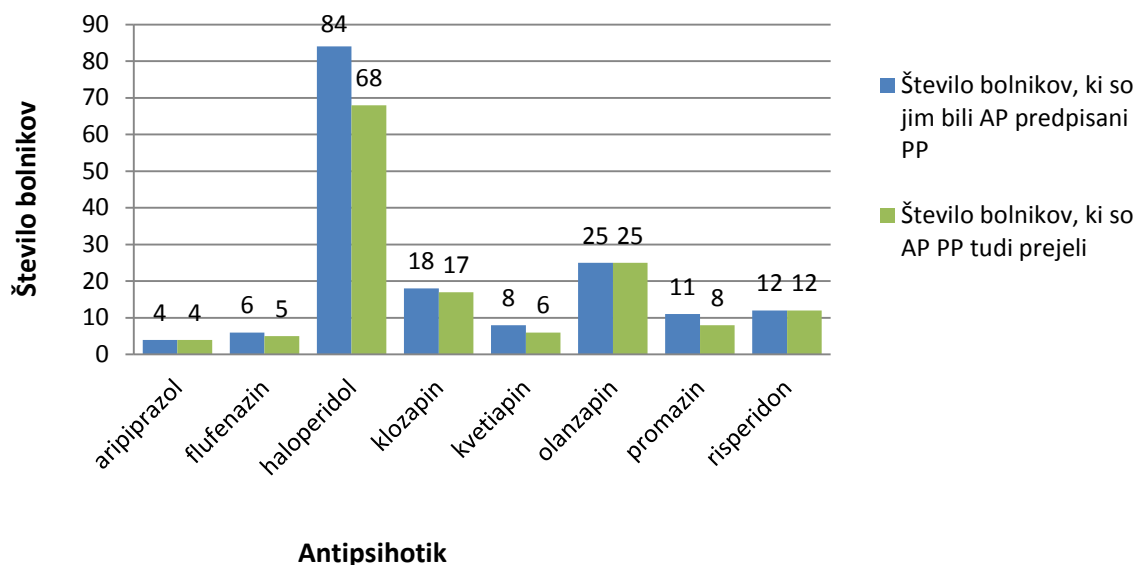
<b>Antipsihotik</b>	<b>Število bolnikov</b>	<b>Delež bolnikov</b>	<b>Število hospitalizacij</b>	<b>Delež hospitalizacij</b>
<b>haloperidol</b>	84	27,0%	97	21,7%
<b>olanzapin</b>	25	8,0%	25	5,6%
<b>klozapin</b>	18	5,8%	19	4,3%
<b>risperidon</b>	12	3,9%	13	2,9%
<b>promazin</b>	11	3,5%	11	2,5%
<b>kvetiapin</b>	8	2,6%	8	1,8%
<b>flufenazin</b>	6	1,9%	7	1,6%
<b>aripiprazol</b>	4	1,3%	5	1,1%

Od 124 bolnikov, ki jim je bil predpisan AP PP, je bilo 109 (87,9%) takih, ki so AP PP tudi dobili. Nekateri bolniki so prejeli več različnih AP PP. V preglednici X so zbrani podatki o uporabi AP PP. Izračunali smo deleže AP, ki so bili uporabljeni PP glede na bolnika, ki predstavlja vse hospitalizacije bolnika v opazovanem obdobju, in glede na hospitalizacijo, ki predstavlja vsako hospitalizacijo v opazovanem obdobju posebej. Največkrat je bil PP uporabljen haloperidol, saj je bil uporabljen pri terapijah 68 bolnikov in pri 77 hospitalizacijah.

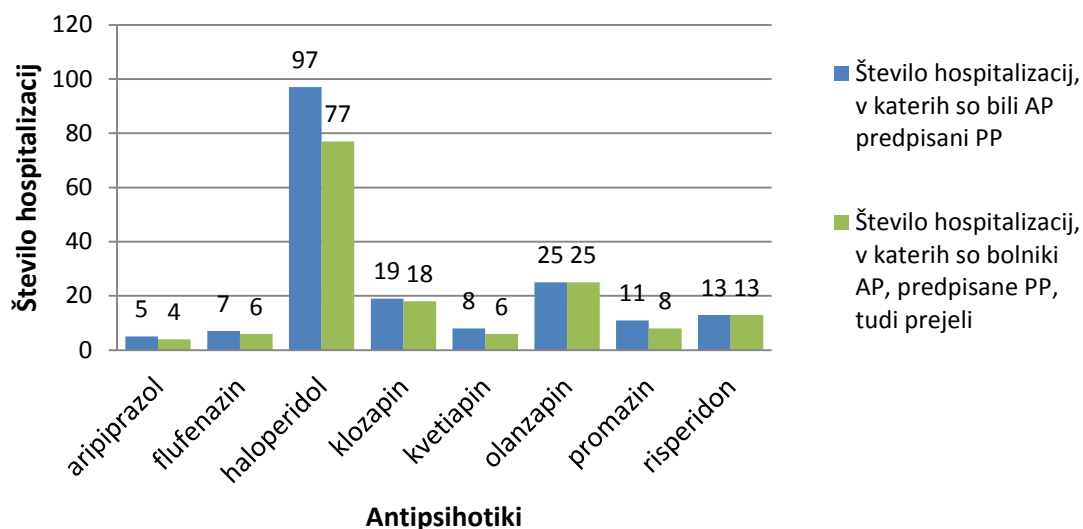
Preglednica X: Uporabljeni AP, ki so bili predpisani PP

Antipsihotik	Število bolnikov	Delež bolnikov	Število hospitalizacij	Delež hospitalizacij
haloperidol	68	21,9%	77	17,3%
olanzapin	25	8,0%	25	5,6%
klozapin	17	5,5%	18	4,0%
risperidon	12	3,9%	13	2,9%
promazin	8	2,6%	8	1,8%
kvetiapin	6	1,9%	6	1,3%
flufenazin	5	1,6%	6	1,3%
aripiprazol	4	1,3%	4	0,9%

Na sliki 10 je grafično prikazano število bolnikov, ki so jim bili AP predpisani PP, in število bolnikov, ki so AP PP tudi prejeli. Na sliki 11 pa je grafično prikazano število hospitalizacij, v katerih so bili AP predpisani PP, in število hospitalizacij, v katerih so bolniki AP, predpisane PP, tudi prejeli.



Slika 10: Število bolnikov, ki jim je bil AP predpisan PP, in število bolnikov, ki so AP PP tudi prejeli



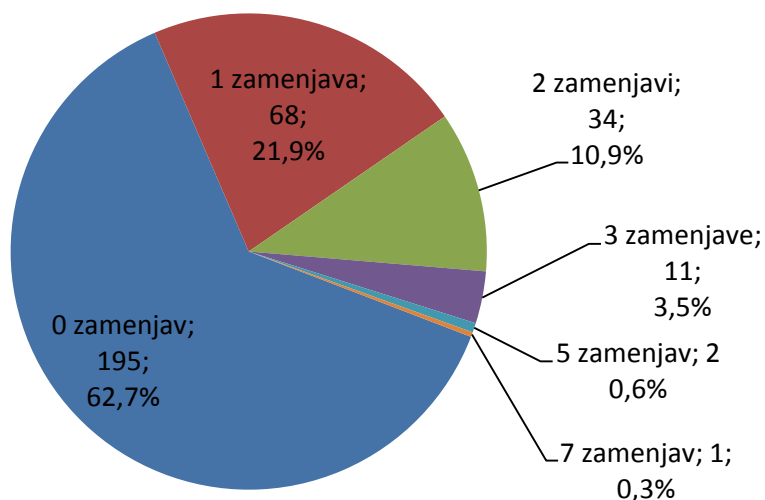
Slika 11: Število hospitalizacij, v katerih je bil AP predpisan PP, in število hospitalizacij, v katerih so bolniki AP, predpisane PP, tudi prejeli

Na razpolago so različne FO AP: PO tablete, PO tablete s podaljšanim sproščanjem, PO kapsule, PO raztopine, raztopine za injiciranje, raztopine in suspenzije za injiciranje s podaljšanim sproščanjem (depo). Izračunali smo število in deleže sprememb FO AP glede na bolnika, ki predstavlja vse hospitalizacije, ki jih je imel bolnik v opazovanem obdobju, in glede na hospitalizacijo, ki predstavlja vsako hospitalizacijo v opazovanem obdobju posebej. To je predstavljeno v preglednici XI, kjer je razvidno tudi koliko različnih FO je bilo na voljo za določen AP na slovenskem tržišču v opazovanem obdobju. Predstavljeni so samo tisti AP, pri katerih je prišlo do spremembe FO. Največkrat je prišlo do zamenjave FO pri haloperidolu, ki ima na razpolago največ FO.

Preglednica XI: Število sprememb FO AP

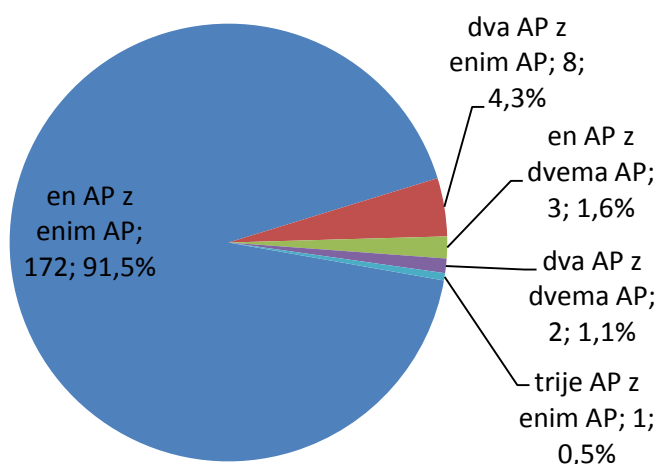
Antipsihotik	Sprememba FO glede na bolnika	Sprememba FO glede na hospitalizacijo	Število različnih FO
haloperidol	26	26	4
kvetiapin	24	19	2
flufenazin	16	16	2
flupentiksol	6	6	2
litij	4	4	2
risperidon	4	4	2
zuklopentiksol	2	1	2

Pri 195 (62,7%) bolnikih ni prišlo do zamenjave AP, pri 116 (37,3%) bolnikih pa je prišlo do zamenjave AP. Pri 68 (21,9%) bolnikih je prišlo do zamenjave AP enkrat, pri 34 (10,9%) bolnikih dvakrat, pri 11 (3,5%) bolnikih trikrat, pri 2 (0,6%) bolnikih petkrat in pri 1 (0,3%) bolniku sedemkrat (slika 12).



Slika 12: Število bolnikov in število zamenjav

V opazovanem obdobju je bilo 186 zamenjav AP. Vse zamenjave so predstavljene v Prilogi 1. Večina zamenjav AP (91,5% zamenjav) je bila takih, ko se je en AP zamenjal z drugim. Prisotne pa so bile tudi take zamenjave, ko sta se dva različna AP zamenjala z enim (4,3% zamenjav), ko so se trije različni AP zamenjali z enim (0,5% zamenjav), ko se je en AP zamenjal z dvema različnima AP (1,6% zamenjav) in ko sta se dva različna AP zamenjala z dvema različnima AP (1,1% zamenjav) (slika 13).



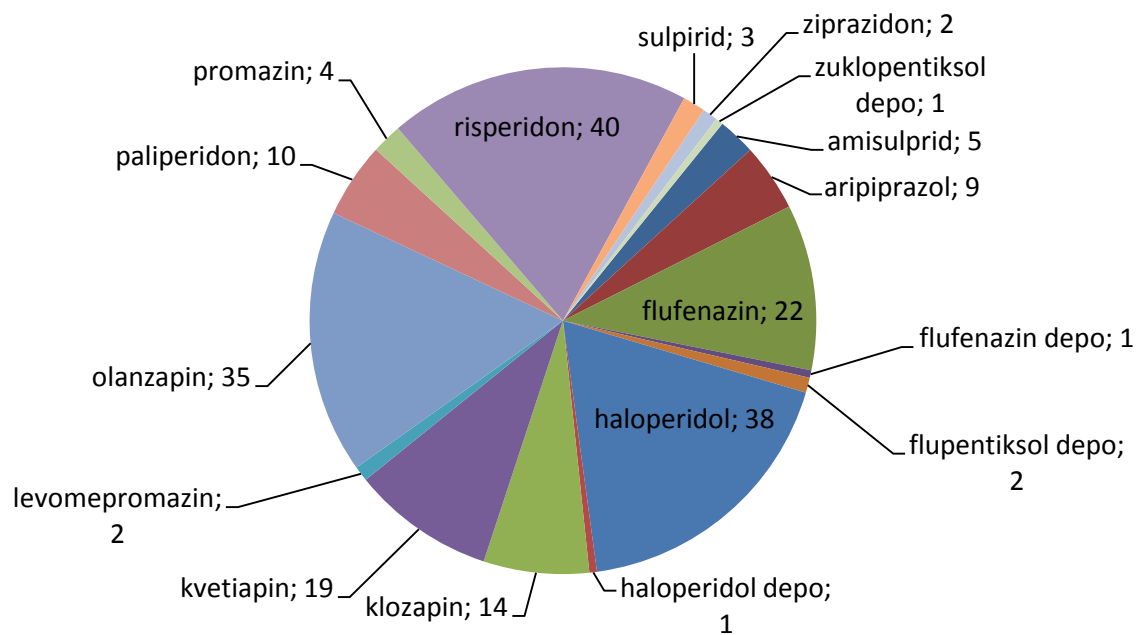
Slika 13: Različne zamenjave AP

Najpogosteje je bil zamenjan risperidon (19,2% zamenjav), sledi mu haloperidol, ki je bil zamenjan pri 18,3% zamenjav, olanzapin pri 16,8% zamenjav, flufenazin pri 10,6% zamenjav, kvetiapin pri 9,1% zamenjav, klozapin pri 6,7% zamenjav, ostali AP so bili zamenjani v manj kot 5,0% zamenjav. V preglednici XII in na sliki 14 je predstavljeno, kako pogosto so bili AP zamenjani z drugim AP. Predstavljeni so samo tisti AP, ki so bili zamenjani.

Preglednica XII: Število in deleži AP, ki so bili zamenjani

<b>Antipsihotik</b>	<b>Število zamenjav</b>	<b>Delež zamenjav</b>
risperidon	40	19,2%
haloperidol	38	18,3%
olanzapin	35	16,8%
flufenazin	22	10,6%
kvetiapin	19	9,1%
klozapin	14	6,7%
paliperidon	10	4,8%
aripiprazol	9	4,3%
amisulprid	5	2,4%
promazin	4	1,9%
sulpirid	3	1,4%
flupentiksol depo	2	1,0%
levomepromazin	2	1,0%
ziprazidon	2	1,0%
zuklopentiksol depo	1	0,5%
flufenazin depo	1	0,5%
haloperidol depo	1	0,5%



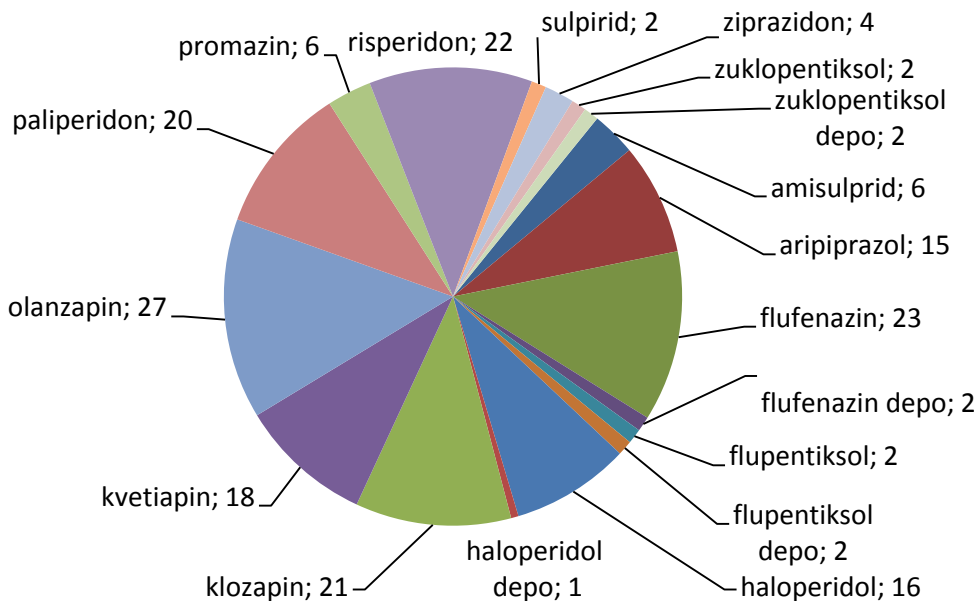


Slika 14: Število zamenjav posameznega AP

Največkrat je druge AP zamenjal olanzapin (14,1% zamenjav). V preglednici XIII in na sliki 15 je predstavljeno, kako pogosto je AP zamenjal drug AP. Predstavljeni so samo tisti AP, ki so zamenjali predhodni AP.

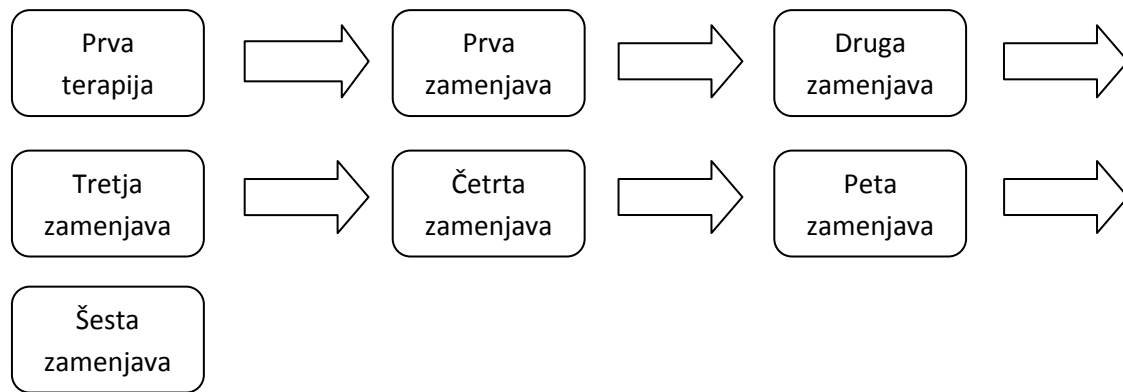
Preglednica XIII: Število in deleži AP, ki so zamenjali drug AP

Antipsihotik	Število zamenjav	Delež zamenjav
olanzapin	27	14,1%
flufenazin	23	12,0%
risperidon	22	11,5%
klozapin	21	11,0%
paliperidon	20	10,5%
kvetiapin	18	9,4%
haloperidol	16	8,4%
aripiprazol	15	7,9%
amisulprid	6	3,1%
promazin	6	3,1%
ziprazidon	4	2,1%
zuklopentiksol	2	1,0%
zuklopentiksol depo	2	1,0%
flufenazin depo	2	1,0%
flupentiksol	2	1,0%
flupentiksol depo	2	1,0%
sulpirid	2	1,0%
haloperidol depo	1	0,5%



Slika 15: Število zamenjav posameznega AP, ko je ta zamenjal predhodni AP

Na sliki 16 je predstavljeno, kako so potekale zamenjave AP. Pri enem bolniku je prišlo do šestih zamenjav AP, največkrat (48,9% zamenjav) pa je bila učinkovita že prva zamenjava.



Slika 16: *Potek zamenjave AP*

Najpogostejši AP, ki je bil izbran za **prvo zamenjavo**, je bil olanzapin (19; 13,9%), sledijo risperidon (18; 13,1%), flufenazin (17; 12,4%), paliperidon (16; 11,7%). Ostali AP so bili izbrani za prvo zamenjavo v manj kot 10,0%. V preglednici XIV so predstavljeni AP, ki so bili predpisani kot prva zamenjava za predhodni AP. Predstavljeni so samo tisti AP, ki so bili izbrani za prvo zamenjavo.

Preglednica XIV: *Število in deleži AP, ki so se pri bolnikih uporabljali za prvo zamenjavo*

Antipsihotik	1. izbira	Delež 1. izbire
olanzapin	19	13,9%
risperidon	18	13,1%
flufenazin	17	12,4%
paliperidon	16	11,7%
klozapin	13	9,5%
kvetiapin	12	8,8%
haloperidol	11	8,0%
aripiprazol	10	7,3%
promazin	6	4,4%
amisulprid	4	2,9%
flufenazin depo	2	1,5%
ziprazidon	2	1,5%
zuklopentiksol	2	1,5%
zuklopentiksol depo	2	1,5%
flupentiksol	1	0,7%
flupentiksol depo	1	0,7%
haloperidol depo	1	0,7%

Najpogostejši AP, ki je bil izbran za **drugo zamenjavo**, je bil olanzapin (6; 15,0%), sledita mu flufenazin in klozapin (5; 12,5%), haloperidol in aripiprazol (4; 10%). Ostali

AP so bili izbrani za drugo zamenjavo v manj kot 10,0%. V preglednici XV so predstavljeni AP, ki so bili predpisani kot druga zamenjava za predhodni AP. Predstavljeni so samo tisti AP, ki so bili izbrani za drugo zamenjavo.

Preglednica XV: Število in deleži AP, ki so se pri bolnikih uporabljali za drugo zamenjavo

Antipsihotik	2. izbira	Delež 2. izbire
olanzapin	6	15,0%
flufenazin	5	12,5%
klozapin	5	12,5%
haloperidol	4	10,0%
aripirazol	4	10,0%
risperidon	3	7,5%
paliperidon	3	7,5%
kvetiapin	3	7,5%
amisulprid	2	5,0%
ziprazidon	2	5,0%
sulpirid	2	5,0%
flupentiksol	1	2,5%

Najpogostejši AP, ki je bil izbran za **tretjo zamenjavo**, je bil kvetiapin (2; 25,0%), olanzapin, klozapin, haloperidol, risperidon, paliperidon in flupentiksol depo so bili izbrani enkrat (12,5%). V preglednici XVI so predstavljeni AP, ki so bili predpisani kot tretja zamenjava za predhodne AP. Predstavljeni so samo tisti AP, ki so bili izbrani za tretjo zamenjavo.

Preglednica XVI: Število in deleži AP, ki so se pri bolnikih uporabljali za tretjo zamenjavo

Antipsihotik	3. izbira	Delež 3. izbire
kvetiapin	2	25,0%
olanzapin	1	12,5%
klozapin	1	12,5%
haloperidol	1	12,5%
risperidon	1	12,5%
paliperidon	1	12,5%
flupentiksol depo	1	12,5%

AP, ki sta bila izbrana za **četrti zamenjavo**, sta bila olanzapin in aripirazol (1; 50,0%). V preglednici XVII sta predstavljena AP, ki sta bila edina predpisana kot četrti zamenjava za predhodne AP.

Preglednica XVII: Števili in deleža AP, ki sta se pri bolnikih uporabljala za četrto zamenjavo

Antipsihotik	4. izbira	Delež 4. izbire
olanzapin	1	50,0%
aripiprazol	1	50,0%

Kvetiapin in klozapin (1; 50%) sta bila izbrana za **peto zamenjavo**. V preglednici XVIII sta predstavljena AP, ki sta bila edina predpisana kot peta zamenjava za predhodne AP.

Preglednica XVIII: Števili in deleža AP, ki sta se pri bolnikih uporabljala za peto zamenjavo

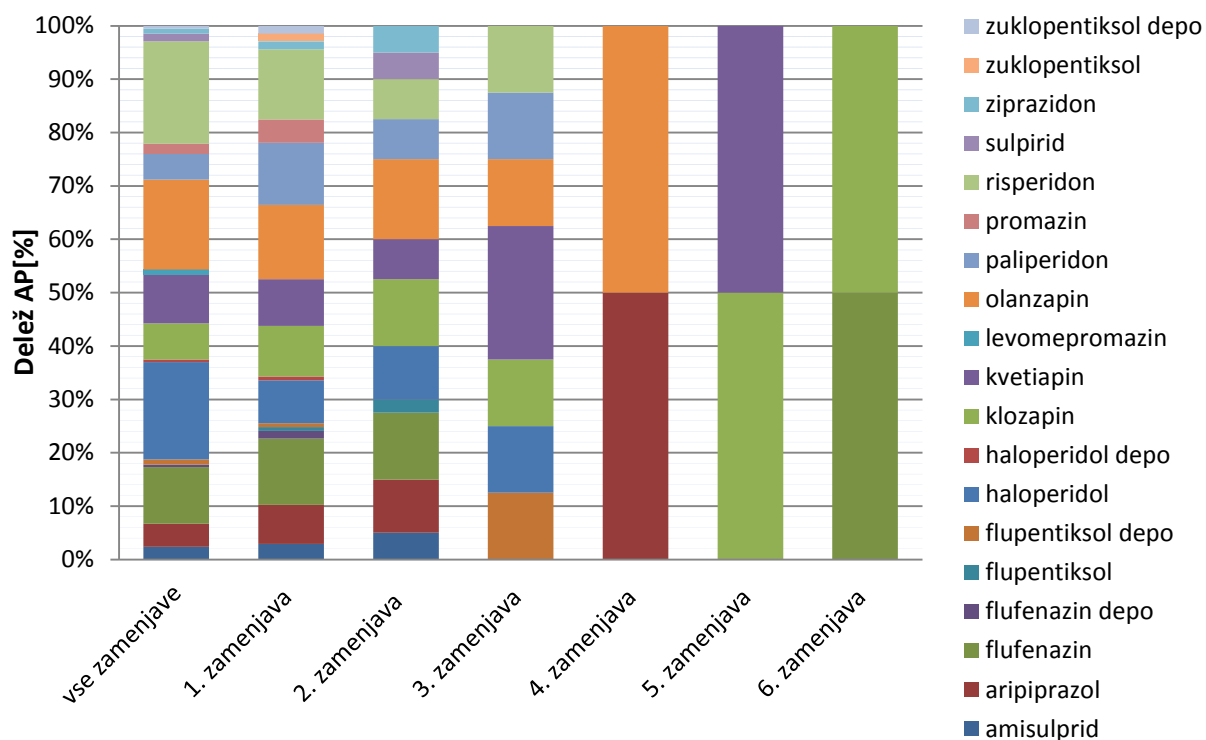
Antipsihotik	5. izbira	Delež 5. izbire
kvetiapin	1	50,0%
klozapin	1	50,0%

Flufenazin in klozapin (1; 50%) sta bila izbrana za **šesto zamenjavo**. V preglednici XIX sta predstavljena AP, ki sta bila edina predpisana kot šesta zamenjava za predhodne AP.

Preglednica XIX: Števili in deleža AP, ki sta se pri bolnikih uporabljala za šesto zamenjavo

Antipsihotik	6. izbira	Delež 6. izbir
klozapin	1	50,0%
flufenazin	1	50,0%

Na sliki 17 so zbrani podatki o AP, ki so zamenjali predhodne AP. Prikazane so vse zamenjave. Predstavljeni so samo tisti AP, ki so bili prisotni pri zamenjavah.

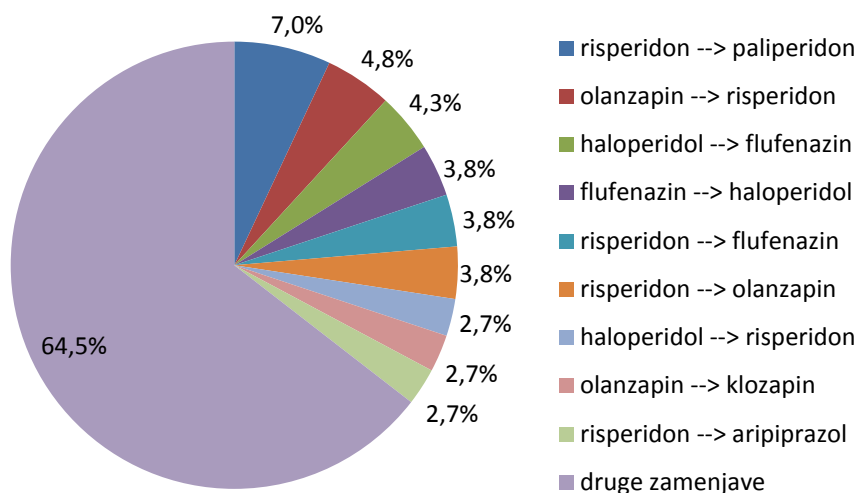


Slika 17: AP, ki so zamenjali predhodni AP

Najpogostejša zamenjava je bila zamenjava risperidona s paliperidonom (do zamenjave je prišlo 13-krat), sledijo zamenjava olanzapina z risperidonom (9-krat), zamenjava haloperidola s flufenazinom (8-krat), flufenazina s haloperidolom (7-krat), risperidona s flufenazinom (7-krat) in risperidona z olanzapinom (7-krat). Do ostalih zamenjav je prišlo 5-krat ali pa manj kot 5-krat. V preglednici XX so predstavljene najpogostejše zamenjave enega AP z drugim, na sliki 18 pa so zamenjave predstavljene grafično. V prilogi 2 je predstavljeno število in deleži zamenjav.

Preglednica XX: Število in deleži zamenjav enega AP z drugim

Zamenjava	Število zamenjav	Delež zamenjav
risperidon → paliperidon	13	7,0%
olanzapin → risperidon	9	4,8%
haloperidol → flufenazin	8	4,3%
flufenazin → haloperidol	7	3,8%
risperidon → flufenazin	7	3,8%
risperidon → olanzapin	7	3,8%
haloperidol → risperidon	5	2,7%
olanzapin → klozapin	5	2,7%
risperidon → aripiprazol	5	2,7%



Slika 18: Zamenjave AP

Od 311 bolnikov, ki so bili vključeni v raziskavo, je bilo 72 (23,2%) takih, ki so bili hospitalizirani prvič. Med njimi pri 45-ih (62,5%) bolnikih ni prišlo do zamenjave AP, pri 16-ih (22,2%) bolnikih je prišlo do ene zamenjave, pri 9-ih (12,5%) bolnikih do dveh zamenjav in pri dveh (2,8%) bolnikih do treh zamenjav AP.

Najpogostejša zamenjava je bila zamenjava olanzapina z risperidonom (7-krat), sledi zamenjava risperidona z olanzapinom (5-krat) in risperidona s paliperidonom (4-krat). Do ostalih zamenjav je prišlo manj kot 3-krat. V Preglednici XXI so predstavljene zamenjave AP, do katerih je prišlo pri bolnikih, ki so bili prvič hospitalizirani.

Preglednica XXI: Zamenjave AP pri bolnikih, ki so bili prvič hospitalizirani

ZAMENJAVA	Število zamenjav
olanzapin → risperidon	4
haloperidol → flufenazin	2
olanzapin → aripiprazol	2
olanzapin → risperidon → olanzapin	2
risperidon → flufenazin	2
risperidon → olanzapin	2
risperidon → paliperidon	2
haloperidol → paliperidon → olanzapin	1
haloperidol → paliperidon → sulpirid	1
olanzapin → klozapin → ziprazidon	1
olanzapin → haloperidol	1
olanzapin + haloperidol → risperidon	1
olanzapin → risperidon → aripiprazol	1
risperidon → aripiprazol → paliperidon	1
risperidon → kvetiapin → klozapin	1
risperidon → olanzapin → aripiprazol	1
risperidon → paliperidon → aripiprazol	1
risperidon → paliperidon → olanzapin	1
sulpirid → amisulprid	1
sulpirid → paliperidon	1



V preglednici XXII so predstavljene zamenjave enega AP z drugim (uvadeni AP so podani po stolpcih, ukinjeni AP pa po vrsticah). Kjer do zamenjave ni prišlo, je kvadratac prazen. V preglednici so zajeti samo tisti AP, ki so bili vključeni v zamenjavo.

Preglednica XXII: Število uvedenih AP (podanih po stolpcih) glede na ukinjene AP (podani po vrsticah) pri zamenjavi

ANTIPSIHOTIK	AMI	ARI	FLU	FLU depo	FLUP	FLUP depo	HAL	HAL depo	KLO	KVE	OLA	PALI	PRO	RIS	SUL	ZIPRA	ZUKLO	ZUKLO depo
amisulprid			1						2		2							
aripiprazol			1				2		1	2	1	2						
flufenazin	1	1			1	1	7		4	1	2			4				
flufenazin depo						1												
flupentiksol depo				1				1										
haloperidol		2	9		1				3	5	5	4	1	5			1	2
haloperidol depo										1								
klozapin	2	1	3							1	3		1	1		1	1	
kvetiapin		1	2				1		6		4		1	3	1			
levomepromazin										1			1					
olanzapin	1	3	1				2		5	6		2	1	11		3		
paliperidon		2	1				2			1	3				1			
promazin									1	1	1			1				
risperidon		5	7				2		1	3	9	13						
sulpirid	1											1	1					
ziprazidon	1									1								
zuklopentiksol depo				1														

Legenda: AMI-amisulprid, ARI-aripiprazol, FLU-flufenazin, FLUP-flupentiksol, HAL-haloperidol, KLO-klozapin, KVE-kvetiapin, OLA-olanzapin, PALI-paliperidon, PRO-promazin, RIS-risperidon, SUL-sulpirid, ZIPRA-ziprazidon, ZUKLO-zuklopentiksol.

V preglednici XXIII je predstavljena pogostost zamenjave enega AP z drugim (uvedeni AP so podani po stolpcih, ukinjeni AP pa po vrsticah). Kjer do zamenjave ni prišlo, je kvadratega prazen. V preglednici so zajeti samo tisti AP, ki so bili vključeni v zamenjavo.

Preglednica XXIII: *Deleži (%) uvedenih AP (podanih po stolpcih) glede na ukinjene AP (podani po vrsticah) pri zamenjavi*

ANTIPSIHOTIK	AMI	ARI	FLU	FLU depo	FLUP	FLUP depo	HAL	HAL depo	KLO	KVE	OLA	PALI	PRO	RIS	SUL	ZIPRA	ZUKLO	ZUKLO depo
amisulprid			20						40		40							
aripiprazol			11				22		11	22	11	22						
flufenazin	5	5			5	5	32		18	5	9			18				
flufenazin depo						100												
flupentiksol depo				50				50										
haloperidol		5	24		3				8	13	13	11	3	13			3	5
haloperidol depo										100								
klozapin	14	7	21							7	21		7	7		7	7	
kvetiapin		5	11				5		32		21		5	16	5			
levomepromazin										50			50					
olanzapin	3	9	3				6		14	17		6	3	31		9		
paliperidon		20	10				20			10	30				10			
promazin									25	25	25			25				
risperidon		13	18				5		3	8	23	33						
sulpirid	33											33	33					
ziprazidon	50									50								
zuklopentiksol depo				100														

Legenda: AMI-amisulprid, ARI-aripiprazol, FLU-flufenazin, FLUP-flupentiksol, HAL-haloperidol, KLO-klozapin, KVE-kvetiapin, OLA-olanzapin, PALI-paliperidon, PRO-promazin, RIS-risperidon, SUL-sulpirid, ZIPRA-ziprazidon, ZUKLO-zuklopentiksol.

V preglednici XXIV so predstavljene zamenjave klasičnih AP z atipičnimi AP. Takih zamenjav je bilo 45. Največkrat se je z atipičnim AP zamenjal haloperidol (24-krat). Kjer do zamenjave ni prišlo, je kvadrateg prazen. V preglednici so zajeti samo tisti AP, ki so bili vključeni v zamenjavo.

Preglednica XXIV: Zamenjave klasičnih AP z atipičnimi AP

Antipsihotik	AMI	ARI	KLO	KVE	OLA	PALI	RIS
flufenazin	1 (5%)	1 (5%)	4 (18%)	1 (5%)	2 (9%)		4 (18%)
haloperidol		2 (5%)	3 (8%)	5 (13%)	5 (13%)	4 (11%)	5 (13%)
haloperidol depo				1 (100%)			
levomepromazin				1 (50%)			
promazin			1 (25%)	1 (25%)	1 (25%)		1 (25%)
sulpirid	1 (33%)					1 (33%)	

Legenda: **AMI**-amisulprid, **ARI**-aripirazol, **KLO**-klozapin, **KVE**-kvetiapin, **OLA**-olanzapin, **PALI**-paliperidon, **RIS**-risperidon.

V preglednici XXV so predstavljene zamenjave atipičnih AP s klasičnimi AP. Takih zamenjav je bilo 31. Največkrat se je s klasičnim AP zamenjal risperidon (9-krat). Kjer do zamenjave ni prišlo, je kvadrateg prazen. V preglednici so zajeti samo tisti AP, ki so bili vključeni v zamenjavo.

Preglednica XXV: Zamenjave atipičnih AP s klasičnimi AP

Antipsihotik	flufenazin	haloperidol	promazin	sulpirid	zuklopentiksol
amisulprid	1 (20%)				
aripirazol	1 (11%)	2 (22%)			
klozapin	3 (21%)		1 (7%)		1 (7%)
kvetiapin	2 (11%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	
olanzapin	1 (3%)	2 (6%)	1 (3%)		
paliperidon	1 (10%)	2 (20%)		1 (10%)	
risperidon	7 (18%)	2 (5%)			

Nekateri AP so bili bolnikom ponovno predpisani, kljub temu, da so bili predhodno ukinjeni. Največkrat (pri 17 bolnikih) je bil ponovno predpisan flufenazin. Izračunali smo število in deleže ponovno uvedenih AP glede na bolnika. Upoštevali smo število ponovno uvedenih AP v isti hospitalizaciji, kot je bil AP ukinjen, in število tistih AP, ki so bili ponovno uvedeni v naslednjih hospitalizacijah. Izračunali smo tudi število in deleže

ponovno uvedenih AP glede na hospitalizacijo. Upoštevali smo samo ponovno uvedene AP v isti hospitalizaciji, kot je bil AP ukinjen. Ponovne uvedbe AP so predstavljene v preglednici XXVI. Predstavljeni so samo tisti AP, ki so bili ponovno uvedeni.

Preglednica XXVI: Število in deleži AP, ki so bili bolnikom ponovno uvedeni

Antipsihotik	Ponovno uveden glede na bolnika	Delež ponovno uvedenega glede na bolnika	Ponovno uveden glede na hospitalizacijo	Delež ponovno uvedenega glede na hospitalizacijo
flufenazin	17	23,0%	9	22,0%
haloperidol	16	21,6%	8	19,5%
olanzapin	11	14,9%	6	14,6%
klozapin	10	13,5%	5	12,2%
risperidon	6	8,1%	5	12,2%
kvetiapin	4	5,4%	2	4,9%
paliperidon	4	5,4%	4	9,8%
aripiprazol	2	2,7%	1	2,4%
promazin	2	2,7%	0	0,0%
flupentiksol	1	1,4%	1	2,4%
litij	1	1,4%	0	0,0%

Preglednica XXVII prikazuje, pri katerih DO so bili AP zamenjani. Flufenazin je bil največkrat zamenjan pri 7,5 mg/dan, flufenazin depo pri 50 mg/4 tedne, flupentiksol depo pri 20 mg/4 tedne, haloperidol pri 30 mg/dan, haloperidol depo pri 50 mg/3 tedne, klozapin pri 150 mg/dan, olanzapin pri 10 mg/dan, paliperidon pri 6 mg/dan, promazin pri 50 mg/dan, sulpirid pri 100 mg/dan, zuklopentiksol depo pri 200 mg/4 tedne, ostali AP pa so bili zamenjani pri več različnih DO.

Preglednica XXVII: Zamenjave AP glede na dnevni odmerek AP

AP	Odmerek [mg]	Število zamenjav	Delež zamenjav	AP	Odmerek [mg]	Število zamenjav	Delež zamenjav
AMI	100	1	25%	KLO	50	2	14,3%
AMI	400	1	25%	KLO	75	3	21,4%
AMI	700	1	25%	KLO	100	2	14,3%
AMI	800	1	25%	KLO	150	4	28,6%
ARI	10	3	33,3%	KLO	300	1	7,1%
ARI	15	2	22,2%	KVE	50	2	11,8%
ARI	19,5	1	11,1%	KVE	75	2	11,8%
ARI	20	3	33,3%	KVE	100	2	11,8%
FLU	3	1	4,8%	KVE	150	1	5,9%
FLU	5	1	4,8%	KVE	200	1	5,9%
FLU	6	1	4,8%	KVE	300	2	11,8%
FLU	7,5	6	28,6%	KVE	350	1	5,9%
FLU	10	1	4,8%	KVE	400	3	17,6%
FLU	12,5	1	4,8%	KVE	600	3	17,6%
FLU	15	4	19,0%	LEVO	25	1	11,8%
FLU	22,5	2	9,5%	LEVO	100	1	11,8%
FLU	30	4	19,0%	OLA	5	3	8,8%
FLU depo	50/4 tedne	1	100%	OLA	10	16	47,1%
				OLA	15	6	17,6%
FLUP depo	20/4 tedne	2	100%	OLA	20	9	26,5%
				PALI	3	1	11,1%
HAL	5	1	2,8%	PALI	6	4	44,4%
HAL	6	2	5,6%	PALI	9	3	33,3%
HAL	7,5	2	5,6%	PALI	12	1	11,1%
HAL	10	2	5,6%	PRO	50	2	50%
HAL	10,5	1	2,8%	PRO	150	1	25%
HAL	11	1	2,8%	PRO	300	1	25%
HAL	12	1	2,8%	RIS	0,5	3	7,5%
HAL	15	6	16,7%	RIS	1	2	5,0%
HAL	18	1	2,8%	RIS	2	10	25,0%
HAL	20	1	2,8%	RIS	3	6	15,0%
HAL	22,5	2	5,6%	RIS	4	8	20,0%
HAL	25	2	5,6%	RIS	5	1	2,5%
HAL	30	11	30,6%	RIS	6	10	25,0%
HAL	36	1	2,8%	SUL	100	2	66,77%
HAL	37,5	1	2,8%	SUL	300	1	33,3%
HAL	45	1	2,8%	ZIPRA	120	1	50%
HAL depo	50/3 tedne	1	100%	ZIPRA	160	1	50%
				ZUKLO depo	200/4 tedne	1	100%
KLO	25	2	14,3%				

Legenda: AMI-amisulprid, ARI-aripirazol, FLU-flufenazin, FLUP-flupentiksol, HAL-haloperidol, KLO-klozapin, KVE-kvetiapin, LEVO-levomepromazin, OLA-olanzapin, PALI-paliperidon, PRO-promazin, RIS-risperidon, SUL-sulpirid, ZIPRA-ziprazidon, ZUKLO-zukloentiksol.

Preglednica XXVIII prikazuje, pri katerih DO AP (pred zamenjavo) je bil AP zamenjan in pri katerih DO AP (po končani zamenjavi), je AP zamenjal predhodni AP. Predstavljenih je 11 najpogostejših zamenjav.

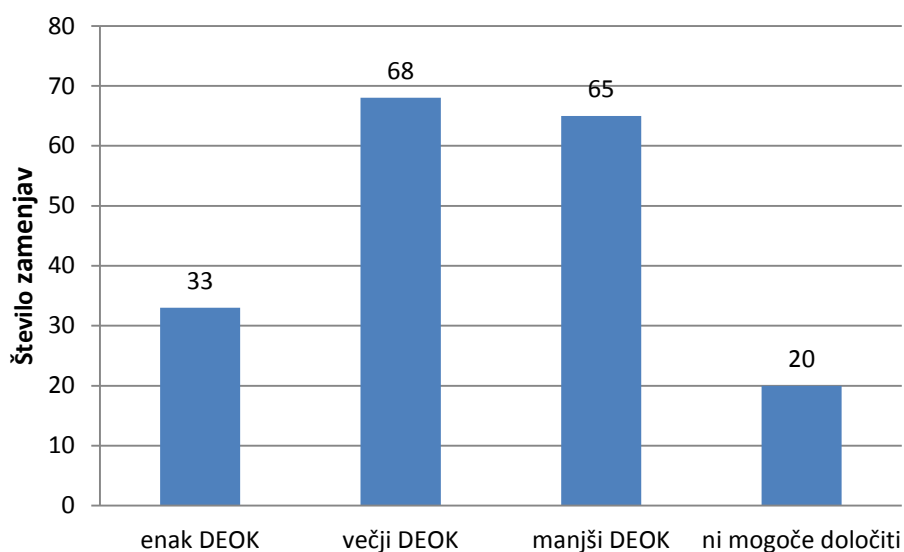
Preglednica XXVIII: Dnevni odmerki AP, ki so bili vključeni v zamenjavo

1. AP	Min DO [mg]	Max DO [mg]	Povprečni DO [mg]	Največkrat uporabljen DO [mg]		2. AP	Min DO [mg]	Max DO [mg]	Povprečni DO [mg]	Največkrat uporabljen DO [mg]
RIS	2	6	3,9	4	→	PALI	3	12	8,3	9
HAL	10,5	37,5	27	37,5	→	FLU	7,5	30	22,5	30
FLU	10	30	23,6	30	→	HAL	15	37,5	29,1	37,5
RIS	1	6	5,3	6	→	FLU	5	30	22,1	30
RIS	1	6	3,9	2x6, 2x3, 2x4	→	OLA	10	20	16,4	3x20, 3x15
OLA	10	20	15	3x10, 3x15, 3x20	→	RIS	2	6	3,8	2
HAL	30	45	33	30	→	OLA	15	20	18	20
OLA	15	25	20	20	→	KLO	100	500	210	100
RIS	1	6	2,8	2x1, 2x3	→	ARI	10	30	20	2x 10, 1x30
HAL	15	30	26,6	30	→	RIS	4	6	5,5	6
KVE	75	400	281,6	75, 300, 350, 400	→	KLO	100	450	256,3	100, 175, 300, 450

**Legenda:** **Min DO** – najmanjši dnevni odmerek, **Max DO** – največji dnevni odmerek, **ARI** - aripiprazol, **FLU** - flufenazin, **HAL** - haloperidol, **KLO** - klozapin, **KVE** - kvetiapin, **OLA**- olanzapin, **PALI** – paliperidon, **RIS**-risperidon.

Izračunali smo DEOK za tiste AP, ki so bili zamenjali, in za tiste AP, ki so zamenjali drug AP, in jih primerjali med seboj. Največ zamenjav (68; 35,5% zamenjav) je bilo takih, da je bil DEOK zamenjanega AP večji od DEOK AP, ki ga je zamenjal. 65 (34,9%) zamenjav je bilo takih, da je bil DEOK zamenjanega AP manjši od DEOK AP, ki ga je zamenjal. 33 (18,8%) zamenjav je bilo takih, da sta bila DEOK zamenjanega AP in AP, ki ga je zamenjal, enaka. Pri 20 (10,7%) zamenjavah DEOK AP ni bilo mogoče primerjati med seboj, ker so bile ali izvedene netipične zamenjave AP npr. en AP z dvema, dva AP z enim, trije AP z enim, dva AP z dvema AP ali pa so se PO AP zamenjali z depo AP in depo AP z drugim depo AP (slika 19). V preglednici XXIX so prikazani DEOK za posamezen AP, ki je zamenjal predhodni AP. Predstavljeni so samo tisti AP, ki so

zamenjali predhodni AP.



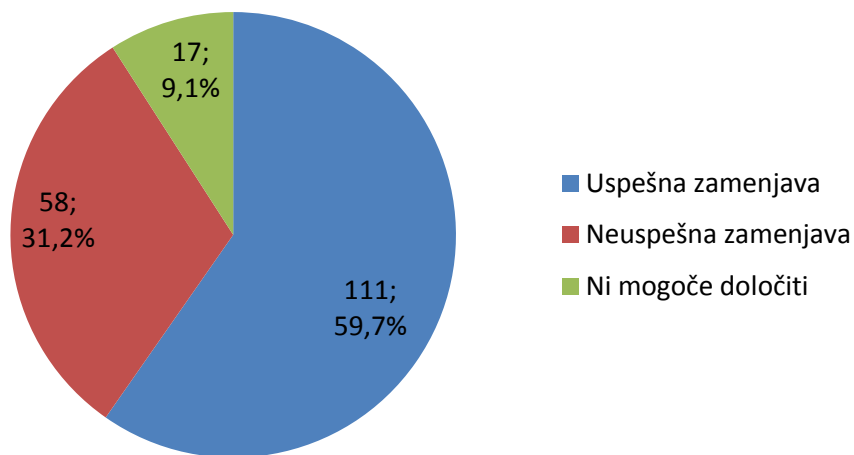
Slika 19: Dnevni ekvivalentni odmerki klorpromazina za AP pred in po zamenjavi

Preglednica XXIX: Število zamenjav AP glede na dnevni ekvivalentni odmerek klorpromazina za AP, ki so zamenjali predhodni AP

Antipsihotik	Enak DEOK	Večji DEOK	Manjši DEOK
amisulprid	2	4	0
aripirazol	3	5	6
flufenazin	0	10	10
flupentiksol	0	2	0
haloperidol	0	11	5
klozapin	3	2	15
kvetiapin	2	8	5
olanzapin	8	12	5
paliperidon	8	4	6
promazin	2	1	3
risperidon	2	4	12
sulpirid	1	0	1
ziprazidon	2	1	0
zuklopentiksol	1	0	0

Ocenjevali smo tudi uspešnost posameznih zamenjav AP. Zamenjava je bila uspešna, če je bil bolnik po končani zamenjavi hospitaliziran vsaj še 14 dni ter se pri tem niso pojavili NU AP, bolnik je AP jemal in bolezensko stanje bolnika se ni poslabšalo. Zamenjava ni bila uspešna, če so se pojavili NU, klinična slika bolnika se je poslabšala, bolnik zdravil ni jemal in bolnik je moral biti hospitaliziran vsaj še 14 dni po končani zamenjavi.

Uspešnosti nekaterih zamenjav nismo mogli oceniti, ker so bili bolniki prej kot v 14 dneh odpuščeni iz bolnišnice. Največ (111; 59,7%) zamenjav je bilo uspešnih. Na sliki 20 je predstavljena uspešnost zamenjav AP.



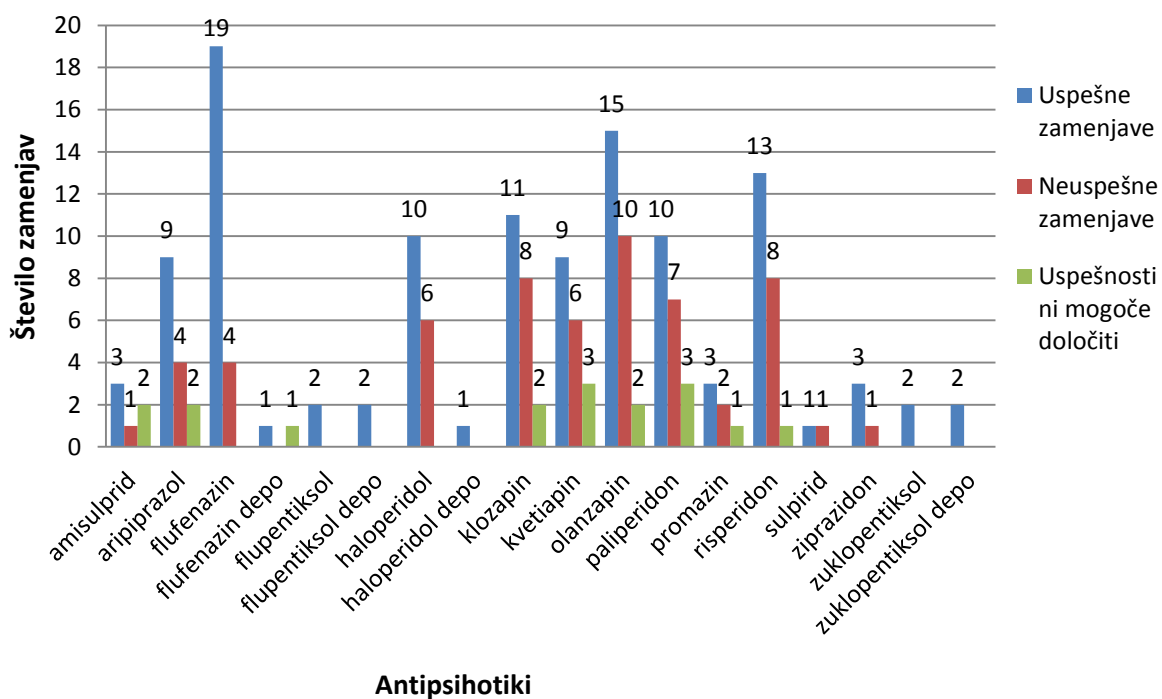
Slika 20: *Uspešnost zamenjav AP*

V preglednici XXX in na sliki 21 so predstavljeni AP, ki so zamenjali predhodne AP, število njihovih zamenjav in uspešnost zamenjave. Največ uspešnih zamenjav je bilo s flufenazinom, ki je bil tudi drugi po številu AP, ki jih je zamenjal.



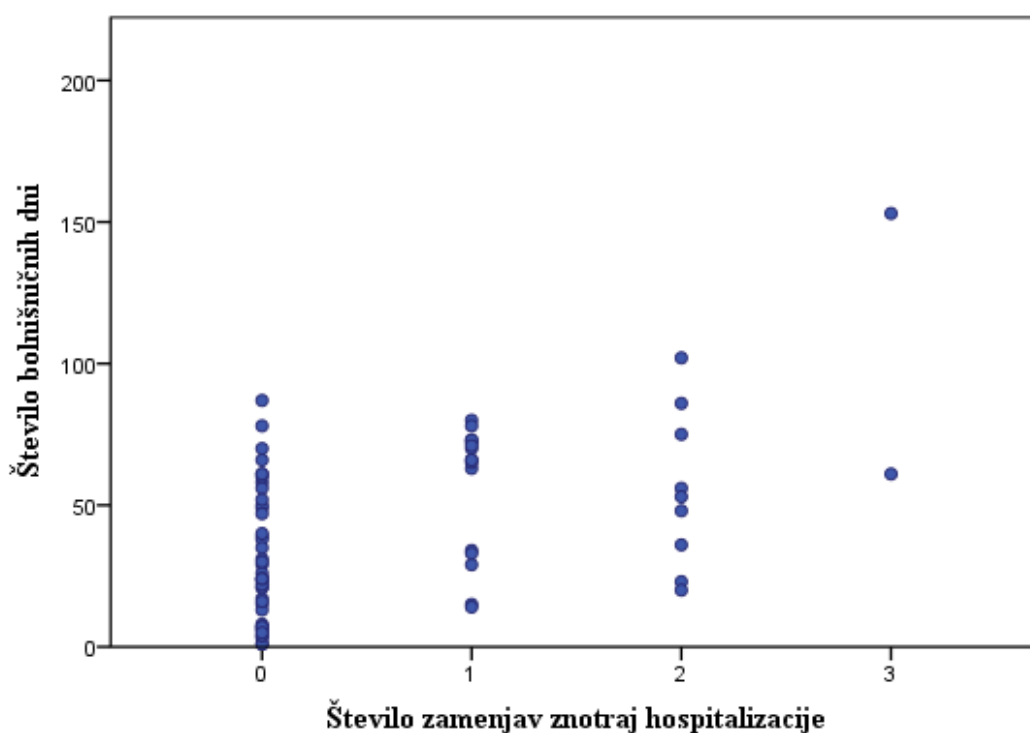
Preglednica XXX: Uspešnost zamenjav AP, ki so zamenjali predhodni AP

Antipsihotik	Število zamenjav	Uspešne zamenjave	Neuspešne zamenjave	Uspešnosti ni mogoče določiti
flufenazin	23	19	4	0
olanzapin	27	15	10	2
risperidon	22	13	8	1
klozapin	21	11	8	2
haloperidol	16	10	6	0
paliperidon	20	10	7	3
aripirazol	15	9	4	2
kvetiapin	18	9	6	3
amisulprid	6	3	1	2
promazin	6	3	2	1
ziprazidon	4	3	1	0
zuklopentiksol	2	2	0	0
zuklopentiksol depo	2	2	0	0
flupentiksol	2	2	0	0
flupentiksol depo	2	2	0	0
flufenazin depo	2	1	0	1
haloperidol depo	1	1	0	0
sulpirid	2	1	1	0

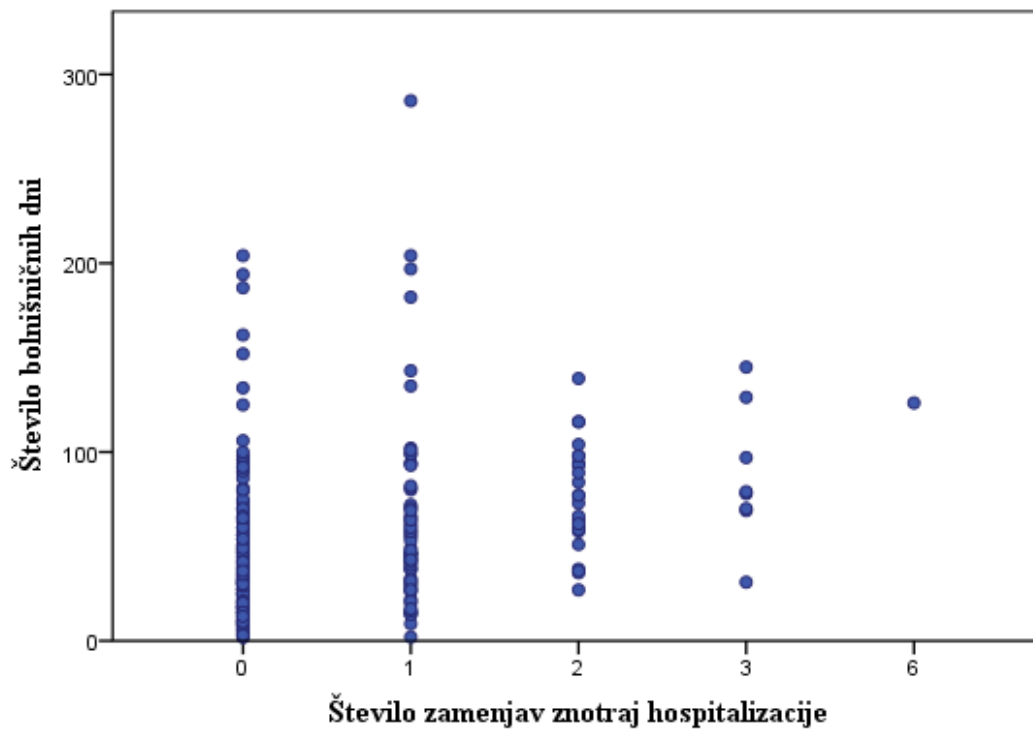


Slika 21: Uspešnost zamenjav AP, ki so zamenjali predhodni AP

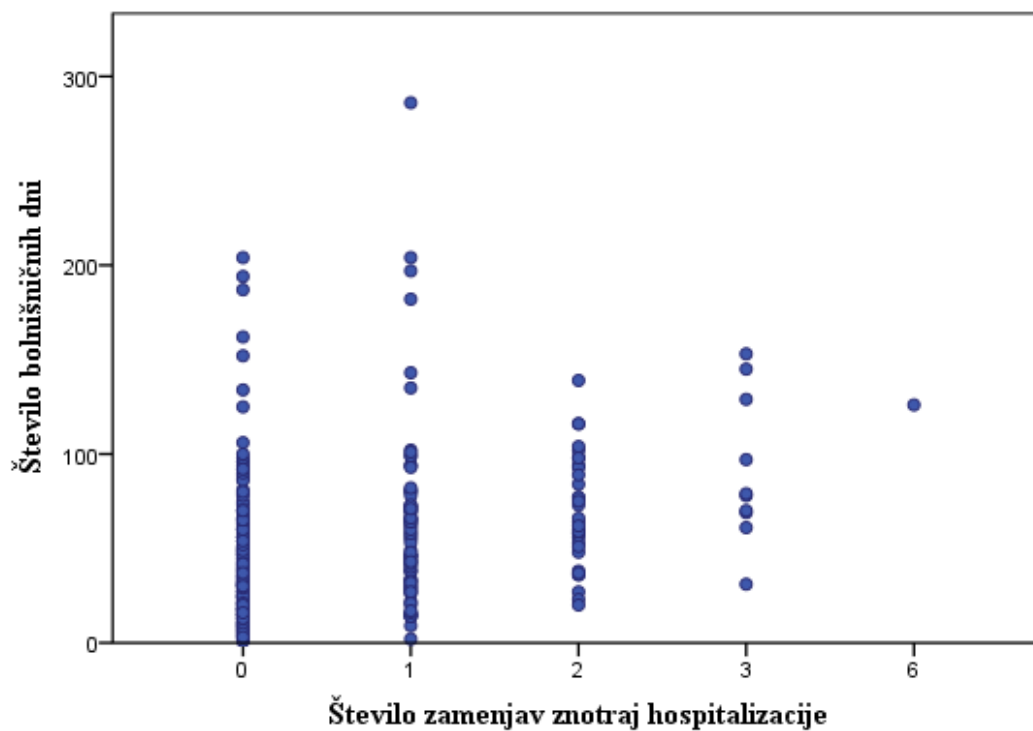
Na spodnjih slikah je predstavljena povezava med številom bolnišničnih dni in številom zamenjav znotraj hospitalizacije. Spremljali smo 311 bolnikov, ki so bili v opazovanem obdobju hospitalizirani tudi več kot enkrat, zato smo zabeležili 446 hospitalizacij. Za vsako hospitalizacijo je predstavljeno število bolnišničnih dni in število zamenjav, ki so se zgodile med hospitalizacijo. Na sliki 22 so predstavljene samo tiste hospitalizacije, za katere velja, da je bila to za bolnika prva hospitalizacija nasploh. Takih hospitalizacij je bilo 72. Na sliki 23 so predstavljene samo tiste hospitalizacije, za katere velja, da so bili bolniki hospitalizirani drugič ali več kot drugič nasploh. Takih hospitalizacij je bilo 374. Na sliki 24 pa so predstavljene vse hospitalizacije.



Slika 22: Povezava med številom bolnišničnih dni in številom zamenjav AP pri hospitalizacijah, v katerih so bili bolniki prvič hospitalizirani



Slika 23: Povezava med številom bolnišničnih dni in številom zamenjav AP pri hospitalizacijah, za katere velja, da so bili bolniki hospitalizirani drugič ali več kot drugič



Slika 24: Povezava med številom bolnišničnih dni in številom zamenjav AP za vse hospitalizacije

## 5. RAZPRAVA

Podatke za magistrsko nalogo smo pridobili iz podatkov, ki so bili zbrani v perspektivni klinični raziskavi, ki je potekala od decembra 2009 do marca 2011 v PBI, in v katero so bili vključeni bolniki s shizofrenijo, shizotipsko motnjo in blodnjavo motnjo (F20-F29). Osredotočili smo se na demografske značilnosti bolnikov in na njihovo zdravljenje z AP med zdravljenjem v psihiatrični bolnišnici.

Največ bolnikov (146; 46,9%) se je zdravilo zaradi ene izmed oblik shizofrenije, med njimi so bili najpogosteje hospitalizirani bolniki s paranoidno shizofrenijo (98; 31,5%), sledijo jim bolniki z akutnimi in prehodnimi psihotičnimi motnjami (92; 29,6%). Katatonska oblika shizofrenije, ki je danes v razvitem svetu redka, ni bila diagnosticirana pri nobenem od bolnikov. Prav tako ni bila pri nobenem bolniku diagnosticirana inducirana blodnjava motnja.

Pri paranoidni shizofreniji in pri akutnih psihotičnih motnjah prevladuje pozitivna klinična simptomatika. Bolniki pod vplivom halucinacij in blodenj težko normalno funkcionirajo. Ko postanejo simptomi bolezni za bolnika in njegovo okolico izraziti in moteči (zlasti avto/heteroagresivnost), je nujna napotitev bolnika na bolnišnično zdravljenje.

Pri oblikah bolezni, kjer prevladuje negativna simptomatika, je bolezenske znake zelo težko pripisati psihotičnim motnjam. Pogosto so ti znaki zamenjani za adolescentno krizo ali s kriznimi stanji v zrelejših letih in niso prepoznani kot simptomi bolezni, kar je lahko vzrok, da se v bolnišničnem okolju z njimi redkeje srečujemo.

V opazovani populaciji so prevladovali moški (179; 57,6%), ki so bili v povprečju stari 40,7 let. Ženske, ki jih je bilo manj (132; 42,4%), so bile v povprečju nekoliko starejše, njihova povprečna starost je bila 43,9 let. Da so bile ženske v populaciji starejše kot moški, lahko delno pripišemo temu, da ženske za shizofrenijo zbolijo v povprečju kasneje kot moški.

273 (87,7%) bolnikov je bilo mlajših od 51 let. Ker v klinično raziskavo niso bili vključeni bolniki mlajši od 18 let in starejši od 65 let, ne moremo potrditi, da za shizofrenijo, shizotipsko in blodnjavo motnjo zbolevalo mlajši.

Večina bolnikov (241; 77,5%) ni imela stalnega partnerja, 196 (63,0%) bolnikov je bilo samskih, 40 (12,9%) bolnikov je bilo ločenih in 5 (1,6%) bolnikov je bilo ovdovelih. Samo 70 (22,5%) bolnikov je bilo takih, ki so bili poročeni, kar kaže na to, da si psihiatrični bolniki težko najdejo stalnega partnerja in da so socialni odnosi z drugimi ljudmi pri njih oteženi. Ugotovili smo, da so med samskimi prevladovali moški. Od 196

samskih je bilo kar 145 (74,0%) moških, med tem ko so med poročenimi prevladovala ženske, od 70 poročenih je bilo 50 (71,4%) žensk. Rezultati naše raziskave so pričakovani. Psihiatrični bolniki imajo težave v medosebnih odnosih, saj niso empatični, do drugih oseb imajo površinski odnos s spremenljivo naklonjenostjo, so nezaupljivi in sumničavi, poleg tega imajo težave pri izražanju čustev, govoru, mišljenju in hotenju, kar otežuje ohranjanje dolgotrajnejših partnerskih zvez. Partnerstvo pri teh bolnikih je bistvenega pomena, saj imajo tisti, ki so vključeni v družbo, boljšo prognozo kot tisti, ki živijo sami. Partner in svojci so pomembna podpora bolniku, ker ga spodbujajo in spremljajo in so večinoma prvi, ki opazijo ponoven pojav simptomov bolezni.

213 (68,5%) bolnikov je bilo takih, ki so kadili, skoraj vsi (294; 94,5%) pa so uživali kavo. 165 (53,1%) bolnikov je bilo takih, ki so uživali alkohol. 9 (2,9%) bolnikov je uživalo droge in druge psihoaktivne snovi, 12 (3,9%) bolnikov pa je uživalo kanabinoide. Povprečna starost tistih, ki so uživali droge, je bila 32,5 let, kanabinoide pa 29,3 let, kar predstavlja mlajšo populacijo. Večina bolnikov (17; 81,1%), ki so uživali prepovedane substance, je bila samskih. Pitje alkohola, kajenje in zloraba prepovedanih substanc zmanjšujejo učinkovitost zdravljenja z AP. Nikotin zmanjša plazemske koncentracije večine AP, zato so pri kadilcih potrebni večji odmerki AP.

Bolniki, vključeni v raziskavo, so bili hospitalizirani 446 krat. Večina bolnikov (239; 76,8%) je bila pred opazovanim obdobjem hospitalizirana vsaj enkrat, 72 (23,2%) bolnikov pa je bilo v opazovanem obdobju hospitaliziranih prvič. 1 bolnik izstopa po številu hospitalizacij, saj je bil hospitaliziran 70-krat. Rezultati kažejo na to, da so psihotične motnje večinoma kronične in ponavljajoče. Večina bolnikov (227; 73,0%) je bila v opazovanem obdobju hospitalizirana samo enkrat, 84 (27,0%) bolnikov pa je bilo v o obdobju od decembra 2009 do novembra 2010 hospitaliziranih več kot enkrat.

Čas hospitalizacije se od bolnika do bolnika razlikuje. V povprečju so bili bolniki hospitalizirani 44 dni, najkrajša hospitalizacija je trajala en dan, najdaljša pa 286 dni. Na čas hospitalizacije vplivajo različni dejavniki; od težavnosti klinične slike, komorbidnosti, uspešnosti zdravljenja z zdravili in psihoterapijo, sodelovanja bolnika do socialne podpore. Pri bolnikih, ki so prisilno hospitalizirani in pri tistih, ki zavračajo zdravila, je lahko čas hospitalizacije daljši.

Največkrat predpisan AP je bil olanzapin, prejemale ga je 126 (40,5%) bolnikov. Rezultat je pričakovan, saj smernice za zdravljenje shizofrenije priporočajo atipične AP, katerih uporaba predstavlja manjše tveganje za bolnika. Kljub temu pa je 108 (34,7%) bolnikov

prejemalo klasični AP haloperidol in 107 (34,4%) bolnikov klasični AP flufenazin, kar ni v skladu s priporočili za zdravljenje shizofrenije. Levomepromazin sta prejemale samo 2 (0,6%) bolnika, kar kaže na to, da se ta AP v klinični praksi zelo malo uporablja.

Ob sprejemu v psihiatrično bolnišnico je prvi predpis terapije največkrat enak terapiji, ki jo je bolnik prejemal pred sprejemom. Podatke o tem, katera zdravila bolnik jemlje, pridobimo na različne načine; najpogosteje iz kartice zdravstvenega zavarovanja, liste bolnikovih zdravil iz doma starejših občanov ali informacije svojcev ter osebnega zdravnika. Kadar je bolnik prvič sprejet v bolnišnico in bolezen ni diagnosticirana, se dodeli začasno diagnozo. Takemu bolniku se po priporočilih predpiše atipični AP.

Večina bolnikov (196; 63,0%) je imela predpisan v prvi terapiji prve hospitalizacije samo en AP, 81 (26,0%) bolnikov kombinacijo dveh AP, 31 (10,0%) bolnikov kombinacijo treh AP, 3 (1,0%) bolniki pa so imeli v prvi terapiji prve hospitalizacije predpisan samo AP PP. Smernice za zdravljenje ne priporočajo uporabo več AP hkrati, pri naši populaciji bolnikov pa je imelo 112 (36,0%) bolnikov že v prvi terapiji prve hospitalizacije predpisan več kot en AP. Glede na rezultate lahko sklepamo, da je uporaba več različnih AP hkrati pri psihiatričnih bolnikih pogosta. Smernice za zdravljenje izjemoma dovoljujejo možnost uporabe dveh AP pri rezistentni shizofreniji, kadar je klopazin neučinkovit oziroma premalo učinkovit. Ker v naši populaciji prevladujejo bolniki, ki so bili že večkrat hospitalizirani, lahko sklepamo, da so to kronični bolniki z rezistentnimi oblikami bolezni. Najpogosteje predpisan AP za prvo terapijo je bil olanzapin, sledi pa mu flufenazin. Večina bolnikov ni bila prvič hospitalizirana v opazovalnem obdobju, zato sklepamo, da je to razlog za velik delež flufenazina v prvi terapiji.

Pri bolnikih, ki sta jim bila pri prvi terapiji predpisana dva AP, je bila pri 40 (49,4%) bolnikih to kombinacija klasičnega in atipičnega AP, pri 14 (17,3%) bolnikih kombinacija dveh atipičnih AP, pri 19 (23,5%) bolnikih kombinacija PO AP in depo AP: pri 7 (8,6%) bolnikih klasičen AP in depo AP, pri 11 (13,6%) bolnikih atipični AP in depo AP, pri 1 (1,2%) bolniku litij in depo AP, in pri 6 (7,4%) bolnikih kombinacija klasičnega ali atipičnega AP z litijem. Samo pri 1 (1,2%) bolniku sta bila predpisana 2 klasična AP, iz česar sklepamo, da je sočasna uporaba dveh različnih klasičnih AP redka. Pri bolnikih, ki so jim bili v prvi terapiji predpisani trije AP, sta bila pri večini bolnikov (28; 90,3%) dva PO AP in en depo AP.

Pri 72 bolnikih, ki so bili v opazovanem obdobju hospitalizirani prvič, je večina bolnikov (60; 84,7%) v prvi terapiji prejemale atipični AP, 4 (5,6%) bolniki so prejeli klasični AP

(vsi haloperidol), 2 (2,8%) bolnika kombinacijo dveh atipičnih AP, 2 (2,8%) bolnika kombinacijo klasičnega in atipičnega AP, 1 (1,4%) bolnik pa je prejel kombinacijo klasičnega in atipičnega AP ter depo obliko klasičnega AP. Rezultat je pričakovan, saj smernice za zdravljenje shizofrenije pri prvi epizodi bolezni priporočajo uporabo atipičnih AP. Bolniki, ki so ob prvi terapiji prve hospitalizacije, prejeli kombinacijo AP, so bili lahko že prej zdravljeni pri ambulantnem psihiatru ali pa so bili že prej hospitalizirani v preostalih štirih psihiatričnih bolnišnicah v Sloveniji in to zanje ni bila prva hospitalizacija.

39 (12,5%) bolnikom je bil v prvi terapiji prve hospitalizacije predpisan AP PP. Največkrat (92,3%) je bil to haloperidol, ki ima poleg različnih FO to prednost, da je indiciran tudi za zmanjševanje agitacije. Kljub temu, da predpisovanje AP PP ni v skladu z navodili proizvajalcev za uporabo AP (uporaba izven odobrenih indikacij), so bili kar 124 (39,9%) bolnikom predpisani AP PP. Največkrat je bil predpisan haloperidol (84; 27,0%), sledi mu olanzapin (25; 8,0%). Kadar so bili AP predpisani PP, ni njuno, da so jih bolniki tudi dobili. Od 124 (39,9%) bolnikov, ki jim je bil AP predpisan PP, je bilo 109 (87,9%) bolnikov takih, ki so AP PP tudi dobili. Največkrat so PP prejeli haloperidol (68; 54,8%), sledi mu olanzapin (25; 20,2%). Olanzapin PP so dobili vsi bolniki, ki jim je bil predpisan. PP so bili predpisani še aripiprazol, flufenazin, klopazapin, kvetiapin, promazin in risperidon.

Večina AP (12; 75%) je na slovenskem tržišču prisotna v več kot eni FO. Možnost izbire ustrezne FO AP ima pomembno vlogo pri zdravljenju psihotičnih bolnikov, zlasti tistih, ki jim je potrebno zaradi različnih razlogov (zavračajo zdravljenje z AP, imajo težave pri požiranju trdnih FO, želijo enostavnejše odmerjanje, v akutni fazi bolezni slabo sodelujejo pri jemanju zdravil) predpisati AP v zanje sprejemljivi FO. Kot je bilo že uvodoma povedano, so bili v času raziskave na tržišču v Sloveniji registrirani klasični depo AP flufenazin, flupentiksol, haloperidol in zuklopentiksol ter risperidon kot predstavnik atipičnih depo AP. Novembra 2011 je bil registriran v depo obliki še olanzapin ter v prvi polovici leta 2012 še paliperidon. Slednjih bolniki, vključeni v našo raziskavo, niso prejeli.

Največkrat je bil iz ene FO v drugo zamenjan haloperidol (26-krat). Haloperidol ima tudi največ različnih FO na tržišču (tablete, PO raztopina, raztopina za injiciranje in raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem). Sledi kvetiapin, pri katerem je v 24-ih primerih prišlo do zamenjave tablet s takojšnjim sproščanjem s tabletami s podaljšanim

sproščanjem in obratno. Več različnih FO določenega AP predstavlja prednost pri izbiri AP npr., ko je bolnik vznemirjen in/ali ne sodeluje pri zdravljenju, se lahko uporabi AP v raztopini, namenjeni za intramuskularno aplikacijo, ko pa se njegovo stanje izboljša, se lahko zamenja FO.

Pri 195 (62,7%) bolnikih ni prišlo do zamenjave AP, pri 116 (37,3%) bolnikih pa je do zamenjave AP prišlo. Največkrat (68; 58,6%) je prišlo do ene zamenjave, pri enem (0,9%) bolniku pa je prišlo do 7 različnih zamenjav, iz česar sklepamo, da je izbira pravega AP zelo zahtevna. Zabeležili smo 186 zamenjav AP. Večina zamenjav (172; 91,5%) je potekala iz enega AP v drugega, izvedene pa so pa bile tudi zamenjave, o katerih strokovna literatura ne poroča, niti niso v skladu s priporočili za zamenjavo AP, npr. ko se je en AP zamenjal z dvema, ko sta se dva AP zamenjala z enim, ko so se trije AP zamenjali z enim in ko sta se dva AP zamenjala z dvema.

Risperidon je bil največkrat zamenjan AP, med tem ko je bil olanzapin tisti, ki je največkrat zamenjal predhodni AP. Flupentiksol, risperidon depo in zuklopentiksol niso bili nikoli zamenjani. Levomepromazin pa ni nikoli zamenjal predhodnega AP. Najpogostejša zamenjava je bila zamenjava iz risperidona v paliperidon. Paliperidon, aktivni presnovek risperidona, je na tržišču v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem. V času raziskave je bil ta AP novost v Sloveniji. Zlasti zaradi enostavnega odmerjanja (1x/dan), naj bi izboljšal sodelovanje psihiatričnih bolnikov pri zdravljenju z zdravili.

V 119 (64,0%) primerih se je AP zamenjal z atipičnim AP: v 86 (72,3%) primerih je bila izvedena zamenjava atipičnega AP ter v 33 (27,7%) primerih klasičnega AP.

V 47 (24,2%) primerih se je AP zamenjal s klasičnim AP: v 26 (55,3%) primerih je bila izvedena zamenjava atipičnega AP ter v 21 (44,7%) primerih klasičnega AP.

Smernice za zdravljenje psihoz z AP priporočajo uporabo atipičnih AP pred klasičnimi. Ugotovili smo, da so se ta priporočila pri zamenjavah AP večinoma upoštevala, saj so prav atipični AP večinoma zamenjali atipične in klasične AP.

V 14 (7,5%) primerih zamenjav so bili v zamenjavo vključeni najmanj trije AP.

Depo AP smo obravnavali ločeno od ostalih. V 6 (3,2%) primerih se je AP zamenjal v depo AP: v 4 (66,7%) primerih je bila izvedena zamenjava klasičnega depo AP ter v 2 (33,3%) primerih klasičnega PO AP. Risperidon depo ni bil nikoli zamenjan, prav tako pa ni nikoli zamenjal predhodnega AP. Ostali depo AP so bili približno enakokrat (1-2 krat) zamenjani in enakokrat (1-2 krat) so zamenjali predhodni AP.

Pri bolnikih, ki so bili v opazovanem obdobju hospitalizirani prvič, smo zabeležili 40



zamenjav. Najpogostejša zamenjava je bila zamenjava olanzapina z risperidonom (7; 17,5%). V 33 (82,5%) primerih se je AP zamenjal z atipičnim AP: v 29 (72,5%) primerih je bila izvedena zamenjava atipičnega AP in v 4 (10,0%) primerih klasičnega AP. V 6 (15,0%) primerih se je AP zamenjal s klasičnim: v 4 (10,0%) primerih je bila izvedena zamenjava atipičnega AP ter v 2 (5,0%) primerih klasičnega AP. Pri eni zamenjavi sta se dva AP zamenjala z enim, kar ni skladno s priporočili strokovne literature za zamenjavo AP. Zamenjave depo AP nismo zabeležili, kar je bilo pričakovano. Zamenjave AP pri bolnikih, ki so bili v opazovanem obdobju prvič hospitalizirani, smo primerjali s smernicami za zdravljenje psihoz, ki priporočajo, da se po prvem neuspešnem zdravljenju z izbranim AP uporabi drug atipični ali klasični AP in šele nato vodi terapija v zdravljenje rezistentne shizofrenije s klopazinom. Pri bolnikih, ki so bili v opazovanem obdobju prvič hospitalizirani, smo poleg zamenjave, v kateri so bili prisotni trije AP, ugotovili samo še eno neskladnost, ko je bila prva izbira za zamenjavo klopazina. Pred uvedbo klopazina bi glede na smernice morali uporabiti ali drug atipični AP ali klasični AP. V primeru, da bi se ta izkazal za neučinkovitega oziroma premalo učinkovitega, bi ga bilo potrebno zamenjati s klopazinom.

Pri bolnikih so bili nekateri AP zaradi različnih razlogov ukinjeni, kasneje v procesu zdravljenja pa ponovno uvedeni. Najpogosteje je bil po ukinitvi ponovno uveden flufenazin, in sicer v 9-ih različnih hospitalizacijah in pri 17-ih bolnikih. Sledi mu haloperidol, ki je bil ponovno uveden pri 8-ih hospitalizacijah in pri 16-ih bolnikih. Vzrokov, zakaj so bili v terapijo ponovno uvedeni, nismo raziskovali.

Poskušali smo ugotoviti, pri katerih DO posameznih AP pride največkrat do zamenjave. AP so bili zamenjani pri več različnih DO. Glede na rezultate ni jasnega trenda, pri katerem DO pride največkrat do zamenjave.

Po izračunu DEOK za AP pred in po zamenjavi smo ugotovili, da so bili pri 33 (17,7%) zamenjavah DEOK zamenjanega AP in AP, ki ga je zamenjal, enaki, pri 133 (71,5%) zamenjavah pa so se DEOK obeh AP razlikovali. Pri 20 (10,8%) zamenjavah DEOK AP nismo računali, ker so bili v zamenjavah udeleženi najmanj trije AP ali pa so bili v zamenjavo vključeni depo AP. Največ zamenjav z enakim DEOK je po zamenjavi predhodnega AP imel paliperidon (8; 44,4%). Kadar je haloperidol zamenjal drug AP, je bil pri 11 (68,8%) zamenjavah njegov DEOK večji od DEOK zamenjanega AP. Olanzapin je imel pri 12 (48,0%) zamenjavah večji DEOK kot AP, ki ga je olanzapin zamenjal. Ko je klopazin zamenjal predhodni AP, je bil v večini primerov (15; 73,7%) njegov DEOK

manjši od DEOK AP, ki ga je klopazin zamenjal. Enako velja za risperidon, pri 12 (66,7%) zamenjavah je bil DEOK risperidona manjši od DEOK AP, ki ga je risperidon zamenjal. Kljub različnim FO in jakostim AP na tržišču ter upoštevanju navodil za pravilno uporabo AP, je pri zamenjavi AP v praksi zelo težko doseči enak DEOK pred in po zamenjavi.

Po spremljanju uspešnosti zamenjav AP smo ugotovili, da je bilo 111 (59,7%) zamenjav uspešnih, 58 (31,2%) zamenjav pa neuspešnih. Ocenjujemo, da to ni optimalno. Največ uspešnih zamenjav je bilo s flufenazinom (19; 10,2%), ki je bil tudi drugi po vrsti med AP, ki so zamenjali predhodni AP. Največ neuspešnih zamenjav je bilo z olanzapinom (10; 5,3%), ki pa je tudi največkrat zamenjal predhodni AP. Težko je izbrati najprimernejši AP za določenega bolnika, saj je pri izbiri AP potrebno upoštevati klinično sliko, uspešnost zdravljenja z AP v preteklosti, možnost pojava NU, komorbidnost, sočasno uporabo drugih zdravil in pripravljenost bolnika na sodelovanje pri zdravljenju.

Poskušali smo ugotoviti, ali število zamenjav znotraj hospitalizacije vpliva na čas zdravljenja oziroma natančneje, če število zamenjav podaljša čas hospitalizacije. Naredili smo ločene grafe za hospitalizacije, v katerih so bili bolniki prvič hospitalizirani (slika 22), in za tiste hospitalizacije, v katerih so bili bolniki hospitalizirani drugič ali več kot drugič (slika 23). Bolniki, ki so prvič hospitalizirani, še nimajo postavljene diagnoze, zaradi česar je lahko čas hospitalizacije daljši, saj je postavitve diagnoze zapleten in dolgotrajen proces. Z ločitvijo hospitalizacij na tiste, v katerih so bili bolniki prvič hospitalizirani, in na tiste, v katerih so bili bolniki drugič ali več kot drugič hospitalizirani, smo se želeli znebiti dejavnika postavitve diagnoze, ki bi lahko podaljšal čas trajanja hospitalizacije. Glede na rezultate (slike 22, 23 in 24) lahko sklepamo, da število zamenjav bistveno ne vpliva na trajanje hospitalizacije, ne glede na to, katero hospitalizacijo bolnik prestaja. Imeli smo primer hospitalizacije, v kateri ni prišlo do zamenjave, čas hospitalizacije pa je bil daljši od 200 dni, in primer hospitalizacije, ko je prišlo do 6 zamenjav AP, trajala pa je 126 dni.

Po končani zamenjavi bi bilo optimalno počakati vsaj 2 – 6 tednov, da se oceni, ali je bila zamenjava uspešna ali ne. 17 (9,1%) zamenjav je bila takšnih, ko so bili bolniki iz bolnišnice odpuščeni v manj kot 14 dneh po tem, ko se je zamenjava zaključila, zato ne moremo z zagotovostjo trditi, da število zamenjav dejansko ne vpliva na čas trajanja hospitalizacije.

## 6. SKLEP

V naši raziskavi smo prišli do naslednjih zaključkov:

- v populaciji bolnikov, ki smo jih preiskovali, so prevladovali moški. Povprečna starost bolnikov je bila 42 let. Največ bolnikov je bilo hospitaliziranih zaradi paranoidne shizofrenije. Veliko bolnikov je kadilo in uživalo alkohol, večina jih je pila kavo, manjši delež (predvsem mlajši v opazovani populaciji; starost opazovane populacije ni bila manj kot 18 let in več kot 65 let) pa so uživali prepovedane droge in kanabinoide. Večina bolnikov ni imela stalnega partnerja;
- bolniki so bili različno dolgo hospitalizirani in so v svojih terapijah prejeli različne AP. Opazili smo, da je pri velikem številu bolnikov prisotna polifarmakoterapija, da so imeli bolniki v svoji terapiji predpisan več kot en AP naenkrat, kar ni v skladu s priporočili za zdravljenje z AP. Veliko bolnikom je bil predpisan AP PP, kar ni v skladu z navodili proizvajalcev za uporabo AP;
- najpogosteje predpisan AP je bil olanzapin, najmanj pogosto pa levomepromazin;
- največkrat je bil iz ene FO v drugo zamenjan haloperidol, ki ima tudi največ različnih FO na tržišču;
- najpogosteje je bil z drugim AP zamenjan risperidon, najpogostejša izbira za zamenjavo pa je bil olanzapin. Najpogostejša zamenjava je bila zamenjava risperidona s paliperidonom;
- večina zamenjav je bila takih, da je bil AP, ki je bil izbran za zamenjavo predhodnega, atipični AP, kar je v skladu s priporočili o zdravljenju z AP, saj ti priporočajo uporabo atipičnih pred klasičnimi AP. Ugotovili smo, da so se depo AP zamenjali vedno v klasični depo AP in da noben atipični depo AP (v času raziskave je bil na voljo samo risperidon v depo obliki) ni sodeloval v zamenjavi;
- poleg zamenjav, pri katerih se je en AP zamenjal z drugim, smo v raziskavi opazili tudi zamenjave, o katerih strokovna literatura ne poroča, niti niso v skladu s priporočili za zamenjavo AP. Te zamenjave so vključevale najmanj tri AP;
- veliko zamenjav je bilo neuspešnih, kar kaže na zahtevnost izbire pravega AP pri zdravljenju psihotičnih motenj;
- priporočila predlagajo, da se učinkovitost zdravljenja z AP oceni po 2 – 6 tednih uporabe. V naši populaciji pa je bilo veliko takih primerov, ko so bili bolniki, pri katerih je prišlo do zamenjave AP, odpuščeni iz bolnišnične oskrbe prej kot v 2 tednih po končani zamenjavi;

- po izračunu DEOK smo ugotovili, da je bilo največ zamenjav takih, ko se je DEOK obeh AP razlikoval;
- glede na našo populacijo bolnikov lahko sklepamo, da število zamenjav bistveno ne vpliva na čas hospitalizacije, vendar tega z zagotovostjo ne moremo trditi, saj so bili nekateri bolniki iz bolnišnice odpuščeni v manj kot 2 tednih po zaključeni zamenjavi, kar ni v skladu s smernicami o zamenjavi AP;
- psihotične motnje so stanja, ki pri vsakem bolniku potekajo na svoj način. Pri izbiri najprimernejšega AP je zato nujen individualni pristop.

## 7. LITERATURA

1. Pregelj P, Kobentar R, Kobal M, Šušteršič O: Zdravstvena nega in zdravljenje motenj v duševnem zdravju. Učbenik. Ljubljana: Rokus Klett, Psihiatrična klinika Ljubljana, 2009: 163-178.
2. Bačar C: Uporaba antipsihotikov. Zbornik. Strokovno izpopolnjevanje za magistre farmacije v letu 2010. Ljubljana: Lekarniška zbornica Slovenije, 2010: 7-29.
3. Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene, Avstralska modifikacija (MKB-10-AM). Deseta revizija. 6. izdaja. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja RS, 2008.
4. Ribarič S.: Temelji patološke fiziologije. 1. Izdaja. Ljubljana: Littera picta, Medicinska fakulteta, 2006: 321-327.
5. Marušič A, Temnik S: Javno duševno zdravje. Celje: Celjska Mohorjeva družba, 2009: 46-53.
6. Kores Plesničar B: Osnove psihofarmakoterapije. Maribor: Medicinska fakulteta Maribor, 2007: 45-73.
7. Tomori M, Zihelr S: Psihijatrija. Ljubljana: Littera picta, Medicinska fakulteta, 1999: 169-205, 449-473.
8. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ: Pharmacology. Šesta izdaja. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2007: 545-555.
9. Lehman A, Lieberman J, Dixon L, McGlashan T, Miller A, Perkins D, Kreyenbuhl J: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia Second Edition. American Psychiatric Association; 2004: 9-113.
10. Pretnar Silvester M: Mladostnik s shizofrenijo. Zbornik. Obravnava mladostnika s psihozo. Idrija: Zbornica zdravstvene in babiške nege, 2006: 18-21.
11. <http://www.pb-idrija.si/zdravljenje-in-pomoc/katere-bolezni-zdravimo/shizofrenija> (dosegljivo: julij 2013).
12. Kocmur M, Tavčar R, Žmitek A: Shizofrenija: priporočila in smernice za zdravljenje z zdravili. Ljubljana: Littera picta, 2000: 5-25.
13. Working Group of the Clinical Practice Guideline for Schizophrenia and Incipient Psychotic Disorder. Mental Health Forum, coordination. Clinical practice guideline for schizophrenia and incipient psychotic disorder. Madrid: Quality Plan for the National Health System of the Ministry of Health and Consumer Affairs. Agency for Health Technology Assessment and Research, 2009. Clinical Practice Guideline:

CAHTA. Number 2006/05-2, 15-159.

14. Groleger U: Terapevtsko rezistentna shizofrenija. Ljubljana: Novartis, 2006: 1-46.
15. Buchanan R, Kreyenbuhl J, Kelly D, Noel J, Boggs D, Fischer B, Himelhoch S, Fang B, Peterson E, Aquino P, Keller W: The 2009 Schizophrenia PORT Psychopharmacological Treatment Recommendations and Summary Statements. Schizophrenia Bulletin. 2010; 36(1): 71-93.
16. Argo T, Crismon M, Miller A, Moore T, Bedele S, Suehs B: Texas Medication Algorithm Project Procedural Manual. Schizophrenia treatment algorithms. Texas Department of state Health Services, 2008: 7-27.
17. Bačar C: Modra psihofarmakoterapija. Ljubljana: PharmaSwiss, 2008: 45-68.
18. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Baza podatkov o zdravilih. Upravljalac: Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke. <http://www.zdravila.net> (dosegljivo: maj 2013).
19. Jordanova V, Dernovšek M: Odtegnitvena reakcija po prekinitvi zdravljenja z antidepressivi, nevroleptiki in antiholinergičnimi antiparkinsoniki. Zdravniški vestnik, 2001; 70: 291-294.
20. Golebiewski K: Antipsychotic Switching: When, How, Why. North Metropolitan Area Mental Health Service. Graylands Hospital Drug Bulletin, 2006; Vol. 14 No. 1 1-4.
21. Kroken R, Johnsen E, Ruud T, Wentzel-Larsen T, Jørgensen H: Treatment of schizophrenia with antipsychotics in Norwegian emergency wards, a cross-sectional national study. BMC Psychiatry, 2009, 9:24.
22. Register zdravil XII. Ministrstvo za zdravje, Urad RS za zdravila, Inštitut za varovanje zdravja RS, Ljubljana: 2010.
23. Stahl SM: The prescriber's guide. Cambridge: Cambridge university press, 2005: 7-12, 25-29, 91-96, 181-189, 213-217, 335-340, 401-405, 411- 416, 515-520.
24. Danivas V, Venkatasubramanian G: Current perspectives on chlorpromazine equivalents: Comparing apples and oranges!. Indian Journal of Psychiatry, 2013; 55: 207-215.
25. Atkins M, Burgess A, Bottomley C, Riccio M: Chlorpromazine equivalents: a consensus of opinion for both clinical and research applications. Psychiatric Bulletin, 1997, 21: 224-226.
26. Rijcken CA, Monster TB, Brouwers JR, de Jong-van den Berg LT: Chlorpromazine

- equivalents versus defined daily doses: how to compare antipsychotic drug doses?.  
Journal of Clinical Psychopharmacology. 2003; 23(6): 657-666.
27. Taylor D, Paton C, Kapur S: Prescribers guidelines. 10th Edition. London: Informa Healthcare, 2009: 11-14.
  28. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP: The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. Journal of Clinical Psychiatry, 2003; 64 Suppl 12:5-19.
  29. [http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=N05A](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=N05A) (dosegljivo: oktober 2013).
  30. Miller A, Hall C, Crismon L, Chiles J: Guidelines for treating schizophrenia. Michigan Implementation of Medication Algorithms Physician Procedural Manual Appendix 1, 2004: 5-45.
  31. Management of schizophrenia. A national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2013: 1-42.
  32. Englisch S, Zink M: Treatment-resistant Schizophrenia: Evidence-based Strategies. Mens Sana Monographs, 2012; 10(1): 20–32.
  33. Sagud M, Vuksan Ćusa B, Zivković M, Vlatković S, Kramarić M, Bradaš Z, Mihaljević Peleš A: Antipsychotics: to combine or not to combine?. Psychiatria Danubina, 2013; 25(3): 306-316.
  34. Žmitek A: Sladkorna bolezen, shizofrenija in antipsihotično zdravljenje. Ljubljana: Janssen-Cilag Division of Johnson & Johnson S.E, 2003: 21-46.
  35. Chuang W, Crismon L: Evaluation of a schizophrenia medication algorithm in a state hospital. American Journal of Health-System Pharmacy, 2003; 60: 1459-1467.

## 8. PRILOGE

### PRILOGA 1

Št.	Bolnik/ hospitalizacija	AP pred zamenjavo	DO	AP po zamenjavi	DO	Učinkovitost
1	001/1	olanzapin	10	ziprazidon	120	NE
2	001/1	ziprazidon	120	amisulprid	200	DA
3	005/2	haloperidol	30	risperidon	6	DA
4	006/1	olanzapin	20	klozapin	100	NE
5	006/1	klozapin	75	amisulprid	300	-
6	007/1	risperidon	3	paliperidon	9	NE
7	007/1	paliperidon	9	flufenazin	15	NE
8	007/1	amisulprid	100	olanzapin	10	DA
9	008/1	klozapin	300	flufenazin	7,5	NE
10	008/1	flufenazin	7,5	klozapin	100	DA
11	010/2	olanzapin	20	klozapin	150	NE
12	010/2	haloperidol	15	flufenazin	7,5	DA
13	012/2	haloperidol	35	kvetiapin	400	NE
14	012/2	kvetiapin	400	haloperidol	45	DA
15	013/1	sulpirid	100	promazin	25	DA
16	016/1	aripirazol	15	flufenazin	7,5	DA
17	018/2	risperidon	6	flufenazin	22,5	DA
18	018/2	kvetiapin	400	klozapin	300	DA
19	021/1	flufenazin	30	haloperidol	37,5	NE
20	021/1	haloperidol	37,5	flufenazin	22,5	DA
21	023/2	flufenazin	10	haloperidol	25	DA
22	027/1	olanzapin	10	risperidon	5	NE
23	027/1	risperidon	4	olanzapin	10	DA
24	029/1	olanzapin	15	risperidon	4	DA
25	030/1	risperidon	4	paliperidon	9	DA
26	032/1	haloperidol	30	olanzapin	15	DA
27	044/3	flupentiksol depo	0,71	flufenazin depo	0,89	-
28	044/5	amisulprid	700	klozapin	37,5	DA
29	046/1	haloperidol	30	risperidon	6	NE
30	046/2	risperidon	6	flufenazin	30	DA
31	047/1	haloperidol	22,5	promazin	300	DA
32	047/5	flufenazin depo	1,8	flupentiksol depo	1,4	DA
33	048/1	olanzapin	10	kvetiapin	75	-
34	049/1	risperidon	3	olanzapin	15	NE
35	049/1	olanzapin	15	aripirazol	20	DA
36	051/1	risperidon	4	paliperidon	9	-
37	052/1	risperidon	4	paliperidon	9	DA
38	056/1	risperidon	4	paliperidon	3	DA
39	060/1	klozapin	150	amisulprid	200	NE
40	060/2	flufenazin	22,5	haloperidol	21	DA
41	060/2	amisulprid	800	klozapin	200	DA
42	068/1	ziprazidon	160	kvetiapin	600	NE
43	068/1	kvetiapin	600	sulpirid	400	DA
44	075/1	haloperidol	15	paliperidon	6	NE



45	075/1	paliperidon	6	sulpirid	400	NE
46	075/1	sulpirid	300	paliperidon	3	-
47	077/1	risperidon	3	paliperidon	6	-
48	079/1	flufenazin	7,5	olanzapin	20	DA
49	083/1	risperidon	1	olanzapin	20	DA
50	084/1	risperidon	3	aripiprazol	20	NE
51	084/1	aripiprazol	20	paliperidon	6	DA
52	085/1	klozapin	62,5	aripiprazol	20	NE
53	085/1	aripiprazol + haloperidol	20 + 30	paliperidon	9	DA
54	086/1	promazin	50	risperidon	5	DA
55	086/1	risperidon	4	paliperidon	6	DA
56	087/1	flufenazin	7,5	aripiprazol	15	DA
57	088/3	levomepromazin	100	promazin	100	-
58	090/1	risperidon	6	haloperidol	15	NE
59	090/1	haloperidol	15	aripiprazol	19,5	NE
60	090/1	aripiprazol	19,5	haloperidol	15	DA
61	091/1	olanzapin	20	risperidon	6	DA
62	094/2	kvetiapin	600	aripiprazol + risperidon	30 + 5	DA
63	095/1	risperidon	2	olanzapin	10	NE
64	095/1	risperidon	2	kvetiapin	400	NE
65	095/1	kvetiapin	200	risperidon	2	NE
66	095/2	risperidon	1	aripiprazol	10	NE
67	095/2	aripiprazol	10	klozapin	87,5	DA
68	097/2	haloperidol	5	kvetiapin	600	DA
69	107/1	risperidon	1,5	kvetiapin	75	NE
70	107/1	kvetiapin	75	klozapin	100	DA
71	113/1	promazin	50	olanzapin	10	NE
72	116/1	kvetiapin	150	olanzapin	20	DA
73	117/1	haloperidol	30	kvetiapin	400	DA
74	121/1	risperidon	3	aripiprazol	30	DA
75	122/1	risperidon	1	flufenazin	5	DA
76	124/1	aripiprazol	20	kvetiapin	350	-
77	127/1	kvetiapin	600	promazin	300	NE
78	127/1	promazin	300	klozapin	500	DA
79	131/1	haloperidol	18	flufenazin	15	DA
80	133/1	olanzapin	10	paliperidon	6	NE
81	133/1	paliperidon	6	kvetiapin	100	DA
82	139/1	risperidon	4	olanzapin	20	NE
83	140/1	flufenazin	30	haloperidol	30	DA
84	155/1	flufenazin	12,5	haloperidol	15	DA
85	159/1	haloperidol + olanzapin	7,5 + 20	paliperidon	9	NE
86	159/1	paliperidon	9	haloperidol	30	DA
87	159/3	haloperidol depo + haloperidol + olanzapin	2,4 + 30 + 20	kvetiapin	400	DA
88	160/1	olanzapin	10	risperidon	2	DA

89	167/1	olanzapin + haloperidol	20 + 15	risperidon	6	DA
90	170/1	olanzapin	20	kvetiapin	800	DA
91	170/1	haloperidol	37,5	flufenazin	30	DA
92	172/1	flufenazin	3	risperidon	0,5	DA
93	174/1	olanzapin	10	promazin	200	NE
94	174/1	haloperidol + promazin	15 + 200	kvetiapin	300	DA
95	180/1	flupentiksol depo	0,75	haloperidol depo	1,8	DA
96	182/1	haloperidol	30	olanzapin	20	NE
97	182/1	olanzapin	20	haloperidol	30	NE
98	182/1	haloperidol	30	olanzapin	20	DA
99	182/2	klozapin	150	promazin	300	DA
100	182/2	haloperidol	45	olanzapin	20	NE
101	183/2	haloperidol	15	zuklopentiksol depo	9,5	DA
102	184/1	risperidon	5	paliperidon	12	DA
103	185/1	olanzapin	10	risperidon	4	NE
104	185/1	risperidon	3	olanzapin	15	DA
105	186/1	olanzapin	15	risperidon	3	DA
106	190/2	haloperidol	30	klozapin	300	DA
107	190/2	zuklopentiksol depo	7,1	flufenazin depo	2,4	DA
108	191/1	risperidon	6	paliperidon	12	DA
109	193/1	haloperidol	22,5	paliperidon	12	NE
110	193/1	paliperidon	12	olanzapin	20	-
111	194/1	haloperidol	15	risperidon	4	NE
112	194/1	olanzapin	25	klozapin	200	-
113	196/1	kvetiapin	50	flufenazin	15	DA
114	197/1	klozapin + amisulprid	100 + 400	olanzapin + flufenazin	20 + 7,5	NE
115	197/1	flufenazin	15	klozapin	150	DA
116	197/2	flufenazin	15	risperidon	6	DA
117	201/1	olanzapin	20	haloperidol	15	DA
118	203/1	aripirazol	30	kvetiapin	200	DA
119	204/1	haloperidol	15	klozapin	400	-
120	206/1	risperidon	2	paliperidon	12	NE
121	206/1	paliperidon	12	olanzapin	20	DA
122	208/1	risperidon	3	paliperidon	9	DA
123	209/1	haloperidol	30	flufenazin	30	DA
124	212/1	sulpirid	100	amisulprid	600	-
125	213/1	risperidon	6	flufenazin	30	DA
126	215/1	flufenazin	30	haloperidol	37,5	DA
127	223/1	risperidon	6	aripirazol	30	DA
128	227/1	risperidon	2	kvetiapin	100	NE
129	227/1	kvetiapin	50	risperidon	2	-
130	231/1	kvetiapin	75	olanzapin	20	DA
131	235/1	flufenazin	15	olanzapin	20	DA
132	238/1	aripirazol	10	olanzapin	20	DA
133	246/1	olanzapin	20	amisulprid	500	DA

134	250/1	kvetiapin	350	klozapin	450	NE
135	250/1	flufenazin	30	haloperidol	37,5	NE
136	250/1	haloperidol	37,5	flufenazin	30	DA
137	252/1	flufenazin	6	flupentiksol	9	DA
138	258/1	risperidon	6	olanzapin	15	DA
139	259/1	olanzapin	15	risperidon	2	NE
140	259/1	risperidon	1	aripirazol	10	-
141	260/1	kvetiapin	300	klozapin	175	NE
142	261/1	risperidon	6	paliperidon	6	DA
143	262/2	risperidon	6	flufenazin	15	DA
144	262/2	flufenazin + olanzapin	15 + 10	risperidon	6	DA
145	263/2	haloperidol	30	risperidon	6	NE
146	263/2	risperidon	6	haloperidol	25	DA
147	264/1	olanzapin	15	aripirazol	20	DA
148	265/1	flufenazin	7,5	klozapin	75	NE
149	265/1	klozapin	75	flufenazin	15	NE
150	265/1	flufenazin	7,5	flupentiksol depo	0,95	DA
151	266/1	olanzapin	15	klozapin	100	NE
152	266/1	haloperidol	30	flufenazin	30	DA
153	266/1	klozapin	50	ziprazidon	160	DA
154	267/1	risperidon	6	flufenazin	22,5	DA
155	268/1	risperidon	6	flufenazin	30	DA
156	270/1	levomepromazin	25	kvetiapin	200	-
157	271/1	flufenazin	30	amisulprid	800	DA
158	275/2	klozapin	350	kvetiapin	600	DA
159	277/1	haloperidol	30	zuklopentiksol depo + zuklopentiksol	19,1 + 60	DA
160	280/1	paliperidon	12	aripirazol	15	DA
161	280/2	klozapin	150	zuklopentiksol	20	DA
162	281/2	paliperidon	6	olanzapin	20	NE
163	281/3	olanzapin	15	ziprazidon	160	DA
164	282/1	haloperidol	10,5	flufenazin	15	DA
165	283/1	risperidon	3	paliperidon	6	NE
166	283/1	paliperidon	6	aripirazol	15	DA
167	289/1	olanzapin	20	klozapin	500	DA
168	290/1	kvetiapin	450	klozapin	200	NE
169	290/1	risperidon + klozapin	3 + 200	olanzapin	20	NE
170	290/1	olanzapin	5	kvetiapin	100	DA
171	293/1	olanzapin	10	ziprazidon + flufenazin	160 + 5	DA
172	294/1	olanzapin	20	risperidon	6	DA
173	296/1	haloperidol	6	aripirazol	10	-
174	303/1	klozapin + flufenazin	25 + 15	risperidon	9	DA
175	303/2	kvetiapin	100	olanzapin	20	NE
176	303/2	olanzapin	20	risperidon	2	NE

177	303/2	risperidon	2	klozapin	75	NE
178	303/2	klozapin	75	olanzapin	20	NE
179	303/2	flufenazin + olanzapin	15 +20	kvetiapin	400	NE
180	303/2	haloperidol + kvetiapin	10 + 400	klozapin + flufenazin	200 + 30	DA
181	306/1	olanzapin	20	aripiprazol	20	DA
182	3081	risperidon	6	olanzapin	20	DA
183	308/1	aripiprazol	15	haloperidol	11	NE
184	308/1	haloperidol	11	flupentiksol	12	DA
185	311/2	paliperidon	6	haloperidol	30	NE
186	311/2	haloperidol	30	olanzapin	15	-

## PRILOGA 2

Zamenjava	Število zamenjav	Delež zamenjav [%]
risperidon → paliperidon	13	7,0
olanzapin → risperidon	9	4,8
haloperidol → flufenazin	8	4,3
flufenazin → haloperidol	7	3,8
risperidon → flufenazin	7	3,8
risperidon → olanzapin	7	3,8
haloperidol → olanzapin	5	2,7
olanzapin → klozapin	5	2,7
risperidon → aripiprazol	5	2,7
haloperidol → risperidon	4	2,2
kvetiapin → klozapin	4	2,2
flufenazin → klozapin	3	1,6
haloperidol → kvetiapin	3	1,6
kvetiapin → olanzapin	3	1,6
olanzapin → aripiprazol	3	1,6
olanzapin → kvetiapin	3	1,6
paliperidon → olanzapin	3	1,6
amisulprid → klozapin	2	1,1
aripiprazol → haloperidol	2	1,1
aripiprazol → kvetiapin	2	1,1
flufenazin → olanzapin	2	1,1
flufenazin → risperidon	2	1,1
haloperidol → aripiprazol	2	1,1
haloperidol → klozapin	2	1,1
haloperidol → paliperidon	2	1,1
klozapin → amisulprid	2	1,1
klozapin → flufenazin	2	1,1
kvetiapin → risperidon	2	1,1
olanzapin → haloperidol	2	1,1
olanzapin → ziprazidon	2	1,1
paliperidon → aripiprazol	2	1,1
paliperidon → haloperidol	2	1,1
risperidon → haloperidol	2	1,1
risperidon → kvetiapin	2	1,1
amisulprid → olanzapin	1	0,5
aripiprazol → flufenazin	1	0,5
aripiprazol → klozapin	1	0,5
aripiprazol → olanzapin	1	0,5

aripiprazol → paliperidon	1	0,5
aripiprazol + haloperidol → paliperidon	1	0,5
zuklopentiksol depo → flufenazin depo	1	0,5
flufenazin depo → flupentiksol depo	1	0,5
flufenazin → amisulprid	1	0,5
flufenazin → aripiprazol	1	0,5
flufenazin → flupentiksol	1	0,5
flufenazin → flupentiksol depo	1	0,5
flufenazin+olanzapin → kvetiapin	1	0,5
flufenazin+olanzapin → risperidon	1	0,5
flupentiksol depo → flufenazin depo	1	0,5
flupentiksol depo → haloperidol depo	1	0,5
haloperidol depo + haloperidol + olanzapin → kvetiapin	1	0,5
haloperidol → zuklopentiksol depo + zuklopentiksol	1	0,5
haloperidol → zuklopentiksol depo	1	0,5
haloperidol → flupentiksol	1	0,5
haloperidol → promazin	1	0,5
haloperidol + kvetiapin → klozapin+flufenazin	1	0,5
haloperidol + olanzapin → paliperidon	1	0,5
haloperidol + promazin → kvetiapin	1	0,5
klozapin → aripiprazol	1	0,5
klozapin → zuklopentiksol	1	0,5
klozapin → kvetiapin	1	0,5
klozapin → olanzapin	1	0,5
klozapin → promazin	1	0,5
klozapin → ziprazidon	1	0,5
klozapin + amisulprid → olanzapin + flufenazin	1	0,5
klozapin + flufenazin → risperidon	1	0,5
kvetiapin → aripiprazol + risperidon	1	0,5
kvetiapin → flufenazin	1	0,5
kvetiapin → haloperidol	1	0,5
kvetiapin → promazin	1	0,5
kvetiapin → sulpirid	1	0,5
kvetiapin + flufenazin → klozapin	1	0,5
levomepromazin → kvetiapin	1	0,5
levomepromazin → promazin	1	0,5
olanzapin → amisulprid	1	0,5
olanzapin → paliperidon	1	0,5
olanzapin → promazin	1	0,5
olanzapin → ziprazidon + flufenazin	1	0,5
olanzapin + haloperidol → risperidon	1	0,5
paliperidon → flufenazin	1	0,5

paliperidon → kvetiapin	1	0,5
paliperidon → sulpirid	1	0,5
promazin → klozapin	1	0,5
promazin → olanzapin	1	0,5
promazin → risperidon	1	0,5
risperidon → klozapin	1	0,5
risperidon + klozapin → olanzapin	1	0,5
risperidon + kvetiapin → olanzapin	1	0,5
risperidon + olanzapin → kvetiapin	1	0,5
sulpirid → amisulprid	1	0,5
sulpirid → paliperidon	1	0,5
sulpirid → promazin	1	0,5
ziprazidon → amisulprid	1	0,5
ziprazidon → kvetiapin	1	0,5