

MENJAVA ANTIPSIHOTIKOV

*Peter Pregelj**

Povzetek

Koristi, ki jih pacient pridobi z menjavo antipsihotika, morajo odtehtati morebitna tveganja. Glede na hitrost ukinjanja starega antipsihotika ter čas uvedbe novega, ločimo več načinov menjave antipsihotikov (menjava s prostim intervalom, menjava brez prostega intervala ter z delnim ali popolnim prekrivanjem). Glede na to, da se pojavljajo vedno novi antipsihotiki, ki se med seboj močno razlikujejo po mehanizmu delovanja, postaja pri menjavi vedno več možnih kombinacij. Različni antipsihotiki se različno močno vežejo na posamezne receptorje, vsi pa delujejo na receptorje za dopamin. Nekateri antipsihotiki se bistveno razlikujejo po svojem mehanizmu delovanja od drugih, kar je pri menjavi treba upoštevati. Iz profila delovanja antipsihotika na posamezne receptorje lahko delno sklepamo na morebitno pojavljanje zapletov ob menjavi. Ti zapleti so lahko posledica odtegnitve starega antipsihotika, neželeni učinki novega antipsihotika ali simptomi psihične motnje. Smiselna je postopnost pri menjavi antipsihotikov, če je to le mogoče. Pri določanju ciljnega odmerka novega antipsihotika si lahko pomagamo z uporabo klorpromazinskih ekvivalentov, medianih odmerkov, medianih učinkovitih odmerkov (ED50) ter maksimalnih učinkovitih odmerkov (ED85 do ED95). Izračun ciljnih odmerkov naj bo le informativen, vodilo pa naj bo klinična slika.

Uvod

Antipsihotike prvenstveno uporabljamo za zdravljenje psihičnih motenj, ki se manifestirajo s psihozo. Pri posameznem pacientu se pogosto srečujemo z nezadostnim delovanjem antipsihotika na psihopatološke fenomene ali pa antipsihotik sam povzroča neželene učinke, ki so za pacienta tako moteči, da je treba razmisliti o njegovi menjavi. Sama menjava antipsihotika prinaša za pacienta po eni strani morebitne koristi, po drugi strani pa tveganja, saj bo morda nov antipsihotik prinesel druge neželene učinke ali pa dodatno poslabšanje psihopatoloških fenomenov. Ne le pacientu, temveč tudi terapevtu, ki se za menjavo odloči, sama menjava pomeni dodatno obremenitev, kot na primer pogostejše kontrolne preglede, večjo obremenitev drugega zdravstvenega osebja, večjo verjetnost bolnišničnega zdravljenja. Vodilo ob menjavi antipsihotika naj bodo vsekakor prednosti in slabosti, ki jih menjava prinaša pacientu in šele na drugem mestu dodatne obremenitve zdravstvenega osebja. Ker gre pri menjavi antipsihotika za pomembno spremembo v zdravljenju psihične motnje, je potrebno določiti cilj in način doseganja tega cilja. Kot alternative menjavi antipsihotika obstajajo tudi druge možnosti, kot so na primer prilago-

* Doc. dr. Peter Pregelj, dr. med., Psihiatrična klinika Ljubljana, Studenec 48, 1260 Ljubljana-Polje

ditev odmerka sedanjega antipsihotika, podaljšanje časa jemanja sedanjega antipsihotika, augmentacija, nefarmakološko in farmakološko zmanjševanje neželenih učinkov. Okvir in vodilo pri menjavi antipsihotika naj bodo smernice za njihovo predpisovanje kljub nekaterim pomanjkljivostim, ki jih je prinesel čas od njihovega izida. Koristi, ki jih pacient pridobi z menjavo antipsihotika morajo odtehtati morebitna tveganja.

Določena obdobja v procesu zdravljenja psihične motnje so manj primerna za menjavo antipsihotika. Kadar čas in okoliščine dopuščajo, se je smiselno izogniti menjavi antipsihotika: ob pomembnih življenjskih dogodkih v pacientovem življenju, ob menjavi terapevtskega tima, v 3–6 mesecih zdravljenja z antipsihotikom v depojski obliki, ki je bil uspešen pri odpravljanju ponovitve zdravljenja (Webster: relapse) in ga je pred tem nesodelujoči pacient prejemal manj kot leto (Bazire, 2005; Weiden in sod., 2006; Cassano in sod., 2007).

Načini menjave antipsihotikov

Glede na hitrost ukinjanja starega antipsihotika ter čas uvedbe novega ločimo več načinov njihove menjave. Prvi najvarnejši, vendar v klinični praksi pogosto preveč dolgotrajen, je način menjave antipsihotikov s prostim obdobjem. Pri takšni menjavi ukinitveno prvo antipsihotik, sledi obdobje brez antipsihotika in postopna uvedba novega. Načeloma naj bi bilo ukinjanje starega antipsihotika počasno v obdobju več tednov (do 8 tednov). Prednosti take menjave antipsihotikov so: majhna verjetnost pojavljanja skupnih neželenih učinkov obeh antipsihotikov; majhna možnost ponovitve bolezni, če je pacient pred tem psihično relativno stabilen; majhna možnost součinkovanja obeh antipsihotikov; majhna verjetnost pripisovanja ukinitvenih učinkov starega antipsihotika neželenim učinkom novega; dalje, ustrezna titracija antiholinergičnih zdravil, v kolikor jih pacient prejema; majhna možnost dodatnega mielosupresivnega učinka, v kolikor je eden od antipsihotikov klopazin; majhna možnost napake pri menjavi. Glavne pomanjkljivosti take menjave antipsihotikov je dolg čas menjave, ki lahko privede do večje verjetnosti ponovitve psihične motnje. Med bolnišničnim zdravljenjem takšna menjava antipsihotikov pomeni podaljšanje bolnišničnega zdravljenja.

Naslednji način menjave antipsihotikov je menjava brez prostega intervala, ki skrajša čas njegove menjave in ne pušča pacienta brez antipsihotika, saj po postopni ukinitvi prvega sledi takojšnje uvajanje novega. Takšna menjava ohranja nekatere prednosti prvoopisane menjave, kot so: majhna možnost napake pri menjavi antipsihotika, majhna možnost pojavljanja skupnih neželenih učinkov. Tak način menjave antipsihotika je bolj primeren za bolnišnično zdravljenje, za paciente, pri katerih se je pojavil nov močan, hitro nastajajoči neželen učinek starega antipsihotika in pri menjavi antipsihotika s klopazinom pri tistih z visokim tveganjem za ponovitev psihične motnje. Lahko pa se pojavljajo skupni neželeni stranski učinki obeh antipsihotikov, ki so večinoma kratkotrajni. V kolikor je bil star antipsihotik ukinjen hitro, se lahko ob ukinitvi pojavi ponovitev bolezni. Menjava brez prostega obdobja ne omogoča tako dobrega ločevanja ukinitvenih učinkov prvega antipsihotika s stranskimi učinki novega.

Menjava antipsihotikov z delnim prekrivanjem je primerna, ko je treba zamenjati antipsihotik, ki povzroča neprenosljive stranske učinke in obstaja veliko tveganje za ponovitev

bolezni. Ta menjava omogoča postopnost pri menjavi in daljši čas menjave brez obdobja, ko pacient ne bi prejemal antipsihotika, ali bi ga prejemal v subterapevtskem odmerku. Menjavi z delnim prekrivanjem se ne moremo izogniti pri preparatih s podaljšanim sproščanjem. Takšna menjava je uporabna pri menjavi klasičnega visokopotentnega antipsihotika na atipični antipsihotik ali menjava nizkopotentnega antipsihotika, ko je pričakovati holinergični obratni odgovor. Vendar pa prehitro ukinjanje prvega antipsihotika in prepočasno uvajanje novega privede do obdobja, ko sta oba antipsihotika v subterapevtskem odmerku. Možno je tudi pojavljanje skupnih neželenih učinkov, učinkov enega antipsihotika na metabolizem drugega, večja je tudi verjetnost napak pri odmerjanju. Pri menjavi antipsihotikov s prekrivanjem obstaja tudi možnost nedokončane menjave, ko pacient med menjavo antipsihotikov doseže dobro remisijo ali pa se odpravijo neželeni učinki, ki so bili vzrok za menjavo.

Menjava antipsihotikov s popolnim prekrivanjem je najvarnejša glede preprečevanja ponovitve bolezni ob menjavi, je pa povezana z največjim tveganjem součinkovanja antipsihotikov in pojavljanja skupnih neželenih učinkov. Večja je tudi verjetnost pojavljanja zapletov, kot so maligni nevroleptični in serotoninergični sindrom. Takšna menjava je najprimernejša, če je od zadnje ponovitve minilo manj kot 3 mesece, saj zagotavlja majhno možnost ukinitvenih učinkov prvega antipsihotika in boljše sodelovanje ob menjavi iz depojskih preparatov. Omogoča postopno zniževanje odmerka starega antipsihotika, če ima ta visoko antiholinergično aktivnost. Takšna menjava omogoča, da se osrednje živčevje postopno prilagodi na nov antipsihotik brez vmesnega obdobja prekinitve. Primer na je zlasti pri menjavi prejšnjega antipsihotika z aripiprazolom, ki je delni agonist na dopaminskih receptorjih (Davis in Chen, 2004; Bazire, 2005; Weiden in sod., 2006; Cassano in sod., 2007).

Določanje odmerka novega antipsihotika

Pri določanju ciljnega odmerka novega antipsihotika si pomagamo z uporabo klorpromazinskih ekvivalentov, medianih odmerkov (Davis in Chen, 2004), medianih učinkovitih odmerkov (ED50), maksimalnih učinkovitih odmerkov (ED85 do ED95). Vendar pa je glede določanja teh ekvivalentov nekaj metodoloških težav, ki se kažejo pri pomanjkanju soglasja; tako je mogoče v literaturi zaslediti tudi do petkratna odstopanja in njihovo spreminjanje v poteku časa (Buckley, 2004). Taka odstopanja povzročajo različni metodološki pristopi v medsebojni primerjavi antipsihotikov. Najmanj težav je pri primerjavi klasičnih visokopotentnih antipsihotikov. Ugotovili so, da izrivanje ligandov iz D2 receptorjev korelira z jakostjo antipsihotika (Creese in sod., 1976; Peroutka in Snyder, 1980). Pri atipičnih antipsihotikih, ki imajo manjšo afiniteto za vezavo na dopaminske D2 receptorje je takšno primerjanje oteženo. Uporabljajo se klinične raziskave, pri katerih pa nastajajo večja odstopanja. Izračun ciljnih odmerkov naj bo zato le informativen, vodilo pa naj bo klinična slika (odmerek novega antipsihotika je ekvivalentni odmerek novega antipsihotika, pomnožen z odmerkom starega antipsihotika podeljen z ekvivalentnim odmerkom starega antipsihotika – tabeli 1 in 2 na strani 5).

Tabela 1: Ekvivalenti antipsihotikov. Prikazan je ekvivalentni odmerek in območje navedeno v literaturi (prirejeno po Davis in Chen 2004, Bazire 2005).

Antipsihotik	mg/d (območje)
Klopromazin	100
Flufenazin (Moditen)	2 (1,25–5)
Haloperidol (Haldol)	3 (1–5)/1,5–20im
Amisulprid (Solian)	100 (40–150)
Aripiprazole (Abilify)	10
Klozapin (Leponex)	100 (30–150)
Olanzapine (Zyprexa)	5
Kvetiapin (Seroquel)	100 (75–150)
Risperidon (Risperdal)	1,5 (0,5–3)
Promazin (Prazine)	100 (50–200)
Tioridazin (Melleril)	100 (75–104)
Flupentiksol (Fluanxol)	2
Sulpirid (Eglonyl)	200 (200–333)
Ziprazidon (Zeldox)	40/20 im
Cuklopentiksol (Clopixol)	25 (25–60/150)

Tabela 2: Ekvivalenti antipsihotikov v depojskih preparatih. Prikazan je ekvivalentni odmerek in območje navedeno v literaturi (prirejeno po Davis in Chen, 2004; Bazire, 2005).

Antipsihotik	mg/t (območje)
Flufenazin (Moditen)	5–10 (1–12,5)
Haloperidol (Haldol)	15 (5–25)
Flupentiksol (Fluanxol)	10 (8–20)
Cuklopentiksol (Clopixol)	100 (40–100)

Delovanje antipsihotikov na ravni receptorjev

Antipsihotiki delujejo na osrednje živčevje z vezavo na receptorje. Različni antipsihotiki se različno močno vežejo na različne receptorje, vsi pa delujejo na receptorje za dopamin. Vendar pa med antipsihotiki obstajajo razlike tudi pri delovanju na dopaminske receptorje: nekateri antipsihotiki imajo večjo, drugi manjšo afiniteto za dopaminske D2 receptorje. Tako imajo klasični antipsihotiki bistveno večjo afiniteto do teh receptorjev kot pa nekateri atipični antipsihotiki (npr. klozapin in kvetiapin). Naslednja lastnost antipsihotikov je njihovo delovanje na dopaminske D2 receptorje. Večina antipsihotikov izraža antagonistično delovanje na te receptorje, izjema je aripiprazol, ki je zanje delni agonist in jih torej ob

vezavi nanje delno aktivira. Akuten vpliv antipsihotika na osrednje živčevje tako nastopi zaradi vezave na receptorje. Po daljšem delovanju antipsihotikov nastopijo spremembe v delovanju nevronov zaradi njihovega odgovora na vezavo antipsihotika, ki vsaj pri nekaterih antipsihotikih privedejo do strukturnih sprememb v osrednjem živčevju – tudi na makroskopski ravni. Spremembe, ki se pojavljajo v delovanju osrednjega živčevja ob uvajanju antipsihotika, so obratne tistim, ki se pojavljajo ob ukinjanju istega antipsihotika. Ob menjavi dveh antipsihotikov se osrednje živčevje hkrati prilagaja na ukinjanje enega antipsihotika in na uvajanje novega. Ker se profila delovanja starega in novega antipsihotika na receptorski ravni razlikujeta, ne prihaja do prilagajanja le v delovanju dopaminergičnega sistema, ampak tudi sistemov z drugimi živčnimi prenašalci. Kadar so spremembe hitre, je verjetnost pojavljanja zapletov večja. Pri menjavi antipsihotikov je treba upoštevati razlike v profilih delovanja obeh antipsihotikov na receptorski ravni, saj je mogoče vsaj delno predvidevati morebitne neželene učinke, ki bi se pojavili ob menjavi (Sutton in sod., 2007).

Zapleti ob menjavi

Zapleti ob menjavi antipsihotikov se kažejo v poslabšanju pacientovega psihičnega stanja zaradi nezadostnega učinkovanja antipsihotikov ter v pojavljanju neželenih učinkov psihofarmakoterapije, ki so tako psihični kot telesni.

Že v predkliničnih raziskavah so pokazali, da kronično dajanje klasičnih antipsihotikov živalim povzroči povečanje števila receptorjev za dopamin in vedenjsko občutljivost na dopaminske agoniste (Muller in Seeman, 1978; Sutton, 2007). Odtegnitev klasičnega antipsihotika lahko po tem mehanizmu povzroči poslabšanje psihoze. Tako poslabšanje se lahko pojavi v nekaj dneh po prenehanju prejemanja antipsihotika. Tudi nespečnost in nemir po nagli prekinitvi klasičnega antipsihotika sta lahko odraz povečane občutljivosti osrednjega živčevja na dopamin. Tako iz predkliničnih kot kliničnih raziskav je znano, da povečana občutljivost na dopamin korelira s trajanjem prejemanja klasičnih antipsihotikov. Tudi ekstrapiramidna simptomatika, ki se pojavi ob odtegnitvi antipsihotika, je odraz povečane občutljivosti osrednjega živčevja na dopamin. Te simptome in znake je možno napačno pripisati novemu antipsihotiku.

Zamenjava bolj sedirajočega antipsihotika z manj sedirajočim lahko privede do prehodne pretirane aktivacije osrednjega živčevja, ki se klinično kaže s pretirano aktivacijo pacienta in nespečnostjo. Antipsihotiki z visoko afiniteto do histaminskih receptorjev H1 (npr. klopazapin, olanzapin) so zaradi tega bolj sedativni od drugih. Podobno so lahko sedativni antipsihotiki s šibko vezavo na dopaminske D2 receptorje v visokih odmerkih. Pri menjavi bolj sedativnega antipsihotika z manj sedativnim je smiselno razmisliti o postopnem ukinjanju prejšnjega antipsihotika in/ali prehodnem dodajanju sedativov in hipnotikov v času menjave antipsihotikov (Lambert in Castle, 2003; Edlinger in sod., 2005).

Menjava antipsihotika s pomembnim antiholinérgičnim delovanjem (npr. klopazapin, olanzapin) z antipsihotikom, ki takega delovanja nima, lahko privede do holinérgičnega obratnega odgovora. Simptomi holinérgičnega obratnega odziva so podobni gripi (npr. slabo počutje, slabost, bruhanje, agitacija, pospešena prebava, vrtenje, nemir, povečana

anksioznost, nespečnost). Akatizija in anksioznost se lahko pojavita v prvih nekaj dneh po zamenjavi antipsihotika. Akatizija zaradi obratnega holinergičnega odziva je podobna poslabšanju psihoze ali povečani anksioznosti. Podobno se slabost, bruhanje, pospešena prebava in slabo počutje lahko pojavijo v prvih nekaj dneh po zamenjavi. Tudi ob menjavi antipsihotika s pomembnim delovanjem na holinergični sistem z antipsihotikom, ki takega delovanja nima, je treba pred menjavo razmisliti o smiselnosti postopne ukinitve prejšnjega antipsihotika in/ali kratkotrajni uvedbi antiholinergika (biperiden) za obdobje menjave (Miller, 2004; Edlinger in sod., 2005; Travis in sod., 2005).

Pogosto je težko ločiti med psihopatološkimi fenomeni, ki so posledica psihične motnje in neželenimi učinki psihofarmakov. Okrepitev produktivne psihopatološke simptomatike ob menjavi antipsihotika, ki je lahko posledica njegovega nezadostnega delovanja na dopaminergični sistem, je po klinični sliki podobna siceršnjemu ojačanju produktivne psihopatološke simptomatike, ki je posledica samega poteka psihične motnje. Neželeni učinki delovanja antipsihotikov na holinergični sistem so podobni kognitivnemu sindromu pri shizofreniji, sedacija zaradi delovanja na histaminske receptorje je lahko napačno prepoznana kot negativna simptomatika te bolezni. Nasprotno je aktivacijo pacienta zaradi akatizije, povzročene z antipsihotikom, težko ločiti od agitacije pacienta zaradi psihotičnega doživljanja. Inhibicija dopaminergičnega sistema z antipsihotiki v prefrontalni skorji, ki se kaže s hipobulijo, je podobna depresivnosti pacienta po psihotični epizodi (Borison, 1996; Lambert in Castle, 2003; Edlinger in sod., 2005).

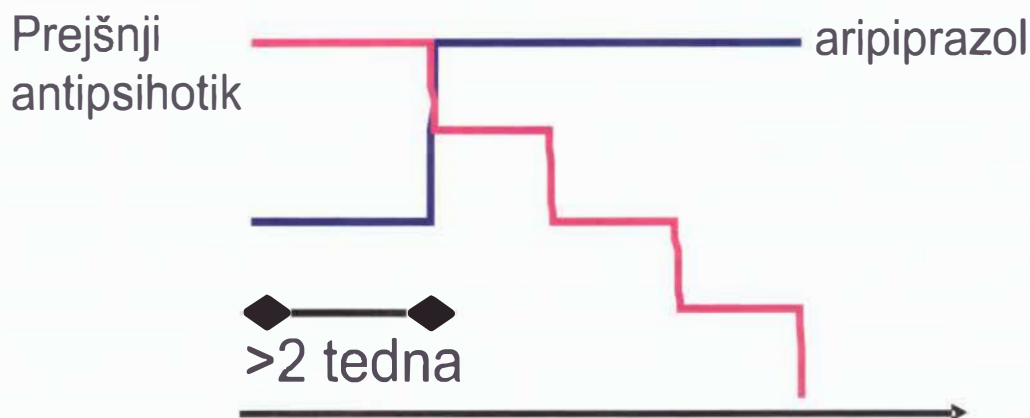
Nekatere posebnosti pri menjavi

Menjava antipsihotika z aripiprazolom

Specifičen mehanizem delovanja aripiprazola na dopaminske D2 receptorje in velika afiniteta aripiprazola do teh receptorjev, ob hkratnem delovanju drugega antipsihotika, privede do izrivanja prejšnjega antipsihotika iz D2 receptorjev z aripiprazolom in, ob njegovi vezavi, delno aktivacijo D2 receptorjev. Pri zaviranju delovanja dopaminergičnega sistema npr. s klasičnimi antipsihotiki, hitra menjava antipsihotika z aripiprazolom povzroči aktivacijo dopaminergičnega sistema na okrog 30% in obratni odgovor. Pri pacientih, ki so dlje časa prejeli antipsihotik, postane dopaminergični sistem dodatno bolj občutljiv na agoniste dopaminskih receptorjev zaradi njihovega povečanega števila. Smiselna je postopna menjava s prekrivanjem na način, da se sprva ohrani odmerek prejšnjega antipsihotika in le doda nižji odmerek (5–10 mg) aripiprazola (vsaj 2 tedna). Ob hkratnem dajanju starega antipsihotika in nižjih odmerkih aripiprazola, bo aripiprazol zaradi večje afinitete do dopaminskih D2 receptorjev izpodrinil prejšnji antipsihotik iz teh receptorjev in jih delno aktiviral. Postopno zviševanje odmerka aripiprazola do ciljnega odmerka povzroči vse večje izpodrivanje starega antipsihotika in postopno le delovanje aripiprazola na dopaminske D2 receptorje. Šele, ko dosežemo ciljni odmerek aripiprazola, začnemo s postopnim zniževanjem prejšnjega antipsihotika. S tem zmanjšamo verjetnost pojavljanja ukinitvenih neželenih učinkov prejšnjega antipsihotika, ki bi nastali zaradi delovanja tega antipsihotika na živčne sisteme z drugimi prenašalci (Slika 1). V kolikor

se zaradi delne aktivacije dopaminergičnega sistema ali odpravljanja sedativnega učinka prejšnjega antipsihotika pojavlja pretirana aktivacija pacienta, je treba razmisliti o sočasni uporabi sedativov (glej klinični primer).

Aripiprazol ne poveča sproščanja dopamina v tubero infundibularni poti in ne zvišuje prolaktina. Zato je pričakovati normalizacijo prolaktina, v kolikor je bil ta zvišan in ureditev menstrualnega ciklusa (Casey in sod., 2003; Bazire, 2005).



Slika 1: Menjava antipsihotika z aripiprazolom s prekrivanjem (prirejeno po Cesey in sod., 2003).

Menjava antipsihotika s klozapinom in klozapina z drugimi antipsihotiki

Ko je le mogoče, je smiselna menjava s prostim intervalom, saj obstaja ob menjavi povečano tveganje za diskrežije, zlasti s fenotiazini. Podaljšan je tudi očistek depojskih preparatov (zlasti RC). Ob uvajanju klozapina je smiselno postopno titriranje in spremljanje morebitnih neželenih učinkov (npr. hipotenzija, hipersalivacija in sedacija). Potrebno je spremljanje krvne slike. Menjava klozapina z drugim antipsihotikom je problematična (Shiovitz in sod., 1996) zaradi visoke stopnje ponovitev bolezni in ukinitvenih simptomov. Ob odločitvi za zamenjavo klozapina z drugim antipsihotikom je smiselno postopno zniževanje klozapina, če je to le mogoče (Bazire, 2005; Weiden in sod., 2006).

Zaključki

Pomembno je prilagajati zdravljenje pacientu, glede na prenosljivost morebitnih neželenih učinkov in izraženost psihične motnje. Antipsihotiki se pomembno razlikujejo v mehanizmu delovanja na receptorski ravni, s čimer je povezan tudi različen profil neželenih učinkov. Smiselna je postopnost pri menjavi antipsihotikov, če je to le mogoče. Pretehtati je treba prednosti in slabosti menjave, upoštevati mehanizem delovanja starega in novega antipsihotika. Ob upoštevanju profila delovanja antipsihotika na receptorski ravni je mogoče predvidevati možne zaplete ob menjavi in ukrepati. Zapleti pri menjavi so

lahko: posledica odtegnitve starega antipsihotika; neželeni učinki novega antipsihotika ali simptomi psihične motnje.

Literatura

1. Bazire S. Psychotropic drug directory. Fivepin, Salisbury 2005.
2. Borison RL. Changing antipsychotic medication: guidelines on the transition to treatment with risperidone. The Consensus Study Group on Risperidone Dosing. *Clin Ther.* 1996 Jul–Aug;18(4):592–607; discussion 591.
3. Buckley PF. Effective dosing and dose equivalency of second-generation antipsychotic medications. *CNS Spectr.* 2004 Sep;9(9 Suppl 9):24–31.
4. Cassano GB, Fagiolini A, Lattanzi L, Monteleone P, Niolu C, Sacchetti E, Siracusano A, Vita A. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: a consensus report produced by schizophrenia experts in Italy. *Clin Drug Investig.* 2007;27(1):1–13.
5. Casey DE, Carson WH, Saha AR, Liebeskind A, Ali MW, Jody D, Ingenito GG; Aripiprazole Study Group. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multi-center randomized study. *Psychopharmacology (Berl).* 2003 Apr;166(4):391–9. Epub 2003 Feb 28.
6. Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science.* 1976 Apr 30;192(4238):481–3.
7. Davis JM, Chen N. Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol.* 2004 Apr;24(2):192–208.
8. Edlinger M, Baumgartner S, Eltanaihi-Furtmuller N, Hummer M, Fleischhacker WW. Switching between second-generation antipsychotics: why and how? *CNS Drugs.* 2005;19(1):27–42.
9. Edlinger M, Baumgartner S, Eltanaihi-Furtmuller N, Hummer M, Fleischhacker WW. Switching between second-generation antipsychotics: why and how? *CNS Drugs.* 2005;19(1):27–42.
10. Lambert TJ, Castle DJ. Pharmacological approaches to the management of schizophrenia. *Med J Aust.* 2003 May 5;178 Suppl:S57–61.
12. Miller DD. Atypical antipsychotics: sleep, sedation, and efficacy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2004;6(Suppl 2):3–7.
13. Muller P, Seeman P. Dopaminergic supersensitivity after neuroleptics: time-course and specificity. *Psychopharmacology (Berl).* 1978 Dec 15;60(1):1–11.
14. Peroutka SJ, Snyder SH. Relationship of neuroleptic drug effects at brain dopamine, serotonin, alpha-adrenergic, and histamine receptors to clinical potency. *Am J Psychiatry.* 1980 Dec;137(12):1518–22.
15. Shiovitz TM, Welke TL, Tigel PD, Anand R, Hartman RD, Sramek JJ, Kurtz NM, Cutler NR. Cholinergic rebound and rapid onset psychosis following abrupt clozapine withdrawal. *Schizophr Bull.* 1996;22(4):591–5.

16. Sutton LP, Honardoust D, Mouyal J, Rajakumar N, Rushlow WJ. Activation of the canonical Wnt pathway by the antipsychotics haloperidol and clozapine involves isheveled-3. *J Neurochem*. 2007 Jul;102(1):153–69. Epub 2007 May 1.
17. Travis MJ, Burns T, Dursun S, Fahy T, Frangou S, Gray R, Haddad PM, Hunter R, Taylor DM, Young AH. Aripiprazole in schizophrenia: consensus guidelines. *Int J Clin Pract*. 2005 Apr; 59(4): 485–95.
18. Weiden PJ. Switching in the era of atypical antipsychotics. *Postgrad Med*. 2006 Sep; Spec No:27–44.

Klinični primer: HIPERSOMNIJA OB ZDRAVLJENJU Z ANTIPSIHOTIKI

Uvod

Hipersomnija je opredeljena kot stanje bodisi pretirane zaspanosti v dnevnem času in napadov spanja (ki ne gredo na račun neustrezne količine spanja) ali podaljšanega prehoda v povsem budno stanje po prebujenju. Pojavljati se mora vsak dan vsaj mesec dni in mora imeti negativen vpliv na človekovo življenje. Pri odsotnosti organskega ali jatrogenega dejavnika kot vzroka hipersomnije je to stanje navadno povezano z duševnimi motnjami.

Opis primera

Sedemindvajset letni pacient s srednješolsko izobrazbo, zaposlen, v otroštvu ni imel resnejših zdravstvenih težav. V starosti 23 let se je pojavila prva psihotična epizoda s slušnimi halucinacijami imperativnih in komentirajočih vsebin ter nanašalno-preganjalnimi blodnjami delno urejenimi v sistem. Pojavila se je tudi heteroagresivnost tako verbalna kot fizična. Pacient je bil dvakrat bolnišnično zdravljen, uveden je bil klasičen antipsihotik (flufenazin, haloperidol) sprva v visokih odmerkih in intramuskularno nato p.o. Ob prejemanju klasičnih antipsihotikov so se občasno pojavljali ekstrapiramidni neželeni učinki. Ob drugi hospitalizaciji je bil uveden atipični antipsihotik olanzapin v odmerku 15 mg/dan. Produktivna psihopatološka simptomatika se leto dni po hospitalizaciji ni več pojavljala, v ospredju klinične slike pa je bilo podaljšano obdobje spanja, ki je pacienta motilo pri vsakodnevnih aktivnostih. V povprečju je pacient spal 14 ur na dan od 21h do 11h. Že ob prvi psihotični epizodi je opustil študij in iskal zaposlitev, vendar je ni našel. Menjava olanzapina z aripiprazolom je bila izvedena postopno. Sprva je pacient prejemal isti odmerek olanzapina skupaj s 5 mg aripiprazola na dan 14 dni, nato je povečal odmerek aripiprazola na 10 mg/dan za obdobje nadaljnjih 14 dni. Po povišanju odmerka aripiprazola na 15 mg/dan je pričel s postopnim opuščanjem olanzapina v obdobju meseca in pol. Pacient je po treh tednih po menjavi antipsihotikov poročal o skrajšanju obdobja spanja na 9 ur. V obdobju dveh let po menjavi antipsihotikov se produktivna simptomatika ni več pojavljala, prejema isti odmerek aripiprazola, druge psihofarmakoterapije ne prejema, v tem obdobju se je redno zaposlil in si uredil partnersko zvezo.

Razprava

Opisani pacient je ob prejemanju olanzapina dosegel dobro remisijo, moteč pa je bil neželen učinek hipersomnija, kar je bil razlog za menjavo antipsihotika. Alternativna možnost zniževanja odmerka olanzapina se zaradi relativno hudih preteklih psihotičnih

epizod s heteroagresivnostjo ni zdela smiselna, saj prednosti zmanjševanja odmerka antipsihotika ne bi odtehtale tveganja. Glede na to, da neželeni učinek prejšnjega antipsihotika ni bil ogrožajoč za pacienta, je bila najbolj smiselna postopna menjava antipsihotikov s popolnim prekrivanjem, saj je tak način najvarnejši glede na tveganje za pojavljanje relapsa. V primeru, da bi se pojavljala pretirana aktivacija pacienta ali celo nespečnost, bi bilo smiselno ob menjavi dodati benzodiazepin, v primeru pojavljanja holinergičnega obratnega odgovora pa biperiden v obdobju menjave. Glede na počasen prehod iz enega na drugi antipsihotik se pri opisanem pacientu niso pojavljali ukinitveni učinki, niti ne neželeni učinki ob uvajanju novega antipsihotika. Sprememba trajanja spanja bi lahko bila povezana z različnim mehanizmom delovanja obeh antipsihotikov. Olanzapin ima večjo afiniteto za histaminske H1 receptorje v primerjavi z aripiprazolom, dodatno pa aripiprazol delno aktivira dopaminske receptorje D2 (Richelson in Souder 2000, Seeman 2002, McQuade in sod. 2002, Burriss in sod. 2002, Lieberman in sod. 2004). Tudi v kliničnih raziskavah so pogosteje opazali somnolenco kot neželen učinek pri pacientih, ki so prejeli olanzapin (23%) v primerjavi s pacienti, ki so prejeli aripiprazol (8%) (McQuade in sod. 2004).

Literatura

1. Burriss KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T, Yocca FD, Molinoff PB. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002 Jul;302(1):381–9.
2. Lieberman JA. Dopamine partial agonists: a new class of antipsychotic. *CNS Drugs.* 2004;18(4):251–67.
3. McQuade et al. Poster presented at 23rd CINP Meeting 2002.
4. McQuade RD, Stock E, Marcus R, Jody D, Gharbia NA, Vanveggel S, Archibald D, Carson WH. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry.* 2004;65 Suppl 18:47–56.
5. Richelson E, Souder T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds. *Life Sci.* 2000 Nov 24;68(1):29–39.
6. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry.* 2002 Feb;47(1):27–38.