

NOVEJŠI ANTIPSIHOTIKI IN TELESNO ZDRAVJE

Rok Tavčar*

Uvod

Novejši antipsihotiki so prinesli bistveno izboljšanje terapevtskih možnosti pri obravnavi shizofrenije in drugih hudih duševnih motenj. Ta zdravila so bistveno učinkovitejša od starejših, klasičnih oziroma tipičnih antipsihotikov zlasti na skupine tako imenovanih negativnih, kognitivnih in afektivnih simptomov shizofrenije. Ob tem imajo manj neželenih ekstrapiramidnih učinkov kot prej uporabljana zdravila. Vendar pa tudi novejša zdravila niso idealna in imajo tudi nekatere neželene učinke. Res pa je spekter neželenih učinkov pri novejših zdravilih v glavnem drugačen od tistega pri starejših zdravilih, tako da mnogi bolniki zato lažje prenašajo atipične antipsihotike, a tudi med slednjimi obstajajo precejšnje razlike glede posameznih neželenih učinkov.

Vseeno pa ni odveč opozoriti na nekatere možne neželene učinke novejših antipsihotičnih zdravil in ustrezno ukrepanje ob pojavu posameznega učinka.

1. Antiholinergični učinki

Ločimo *neželene učinke* zaradi blokade muskarinskih holineričnih receptorjev (zmanjšano izločanje sline, bronhialne sluzi in znoja, cikloplegija, povečana srčna frekvenca, težave pri uriniranju, konstipacija, povečanje telesne temperature, motnje kognitivnih funkcij) ter *zaplete* (retenca urina, paralitični ileus, glavkomski napad, hipertermija, medikamentozni delirij). Lahko se pojavijo pri višjih odmerkih nekaterih antipsihotikov (zlasti klopazina), še zlasti v kombinaciji s tricikličnimi antidepresivi in/ali antiholinergičnimi antiparkinsoniki. Še posebej nevarna je kombinacija navedenih zdravil. Posebej ogroženi so starejši bolniki in tisti z organsko duševno motnjo. Večina atipičnih antipsihotikov (razen klopazina) nima zelo izraženega delovanja na holinerične receptorje, izjema je morda le olanzapin.

Ukrepanje ob pojavu antiholinergičnega neželenega učinka vključuje zmanjšanje odmerka ali ukinitvev zdravila z antiholinergičnimi učinki ter simptomatsko zdravljenje (npr. pri retenci urina po potrebi kateholizacija).

2. Levkopenija in agranulocitoza

Čeprav lahko znižanje koncentracije levkocitov in/ali nevtrofilnih granulocitov povzročijo vsa psihotropna zdravila, je pojav najpogostejši pri klopazinu (okoli 1 %). Spremembe v krvni sliki se lahko pojavijo kadarkoli med zdravljenjem, vendar je (pri klopazinu) največja

* prof. dr. Rok Tavčar, dr. med., Psihiatrična klinika Ljubljana, Studenec 48, 1260 Ljubljana

pojavnost (incidenca) v prvih 18 tednih po uvedbi zdravila¹. Drugi atipični antipsihotiki nimajo pomembnejšega učinka na krvno sliko. Za olanzapin obstajajo priporočila, da ga zaradi določene strukturne (kemične) podobnosti s klopazinom po možnosti ne uvajamo med fazo z olanzapinom povzročene nevtropenije, ker lahko podaljša njeno trajanje². Terapija: ukinitiv zdravil, kontrole krvne slike, pri klopazinu ukrepi po shemi proizvajalca. Ponovno uvajanje klopazina po preboleli s tem zdravilom povzročeni nevtropeniji ni priporočljivo, ker lahko ponovno nastane okvara kostnega mozga³.

3. Povečanje telesne teže

Veliko povečanje telesne teže je lahko resen zdravstveni in ne le kozmetični problem. Znano je, da je debelost dejavnik tveganja za številne druge bolezni, zlasti sladkorno bolezen, bolezni srca in ožilja in nekatere vrste raka. Teža navadno narašča prvih nekaj mesecev, kasneje pa doseže plato. Tveganje je nekoliko večje pri ženskah. Mehanizmi povečanja teže niso točno znani, morda gre za sedacijo (zmanjšanje telesne aktivnosti), zmanjšanje presnove maščob in ogljikovih hidratov, žejo (antiholinergični neželeni učinki povzročijo občutek suhih ust, bolnik pije sladke pijače), povečanje apetita prek vpliva na 5-HT_{2C}, 5-HT_{2A}, H₁, H₂ in D₂ receptorje ter CCK⁴, spremembo koncentracije leptinov⁵, retencijo tekočine ali endokrine učinke (povišanje plazemske koncentracije prolaktina). Vendar pa obstoječi podatki kažejo, da se antipsihotiki precej razlikujejo glede na potencial za povečanje telesne teže. Najmanjše povečanje telesne teže (do 2 kg) so opazovali pri amisulpridu, ziprazidonu in aripiprazolu, največjo (4–10 kg) pa pri olanzapinu⁶ in klopazinu. Skupaj z bolnikom je treba načrtovati ustrezne ukrepe za zmanjšanje teže (dieta, večja telesna aktivnost, morebitno zmanjšanje odmerka ali zamenjava antipsihotika). Obstajajo specializirani izobraževalni programi za bolnike (npr. »Pot k dobremu počutju«), ki so namenjeni zmanjšanju učinkov zdravil na telesno težo in izboljšanju splošnega zdravja in počutja.

4. Kardiovaskularni neželeni učinki

V klinični sliki ponavadi prevladuje (posturalna) hipotenzija zaradi zmanjšane tonusa simpatikusa, možne so tudi aritmije (tahiaritmije, ekstrasistole). Pri nekaterih antipsihotikih so opazili spremembe v EKG⁷, zlasti podaljšanje QTc intervala (npr. tioridazin, pimozid, ziprazidon). Redko lahko veliko podaljšanje QTc intervala (navadno nad 500 ms) vodi v hude ventrikularne motnje srčnega ritma⁸ in celo nenadno smrt⁹. Terapija ob hipotenziji: ležanje z dvignjenimi nogami in spuščeni vzglavjem; ne dajemo adrenalina zaradi možnega paradoksnega učinka (lahko damo noradrenalin, dopamin, dobutamin); infuzije plazma ekspanderjev. Ob aritmijah ali srčni odpovedi je potrebna ukinitiv zdravil in ustrezno simptomatsko zdravljenje. Po umiritvi akutne kardialne simptomatike priporočajo ponovno uvedbo manjših odmerkov antipsihotikov ali zamenjavo z zdravili, ki povzročajo manj kardiovaskularnih neželenih učinkov.

Pred predpisovanjem zdravil, za katere je znano, da lahko sama ali v kombinaciji z drugimi zdravili podaljšajo QTc interval (npr. ziprazidon, sertindol), je priporočljivo posneti

EKG. Med zdravljenjem je v takem primeru potrebno opraviti tudi občasne kontrolne posnetke EKG skladno s priporočili oziroma navodili proizvajalca zdravila.

5. Pretirana sedacija

V posameznih primerih, na primer ob hudi vznemirjenosti, je določena stopnja sedacije lahko celo zaželena, problem pa nastane, ko je sedacije preveč in bistveno moti vsakdanje funkcioniranje bolnika ali ga celo ogroža (možnost padca, aspiracije hrane itd). Pretirana sedacija nastane lahko tudi pri terapevtskem odmerku sedativnega antipsihotika, zlasti tistega, ki močneje zavira histaminske H_1 receptorje¹⁰. V diferencialni diagnozi je treba izključiti morebitne prevelike odmerke zdravila, druge zastrupitve (tudi z nepredpisanimi zdravili, alkoholom ali prepovedanimi drogami), stupor, nevrološke in presnovne motnje.

Ukrepi: začasna ukinitvev sedativnega antipsihotika, nadzor vitalnih funkcij, kasneje prilagoditev odmerka ali zamenjava antipsihotika. V literaturi je opisana tudi uporaba modafinila pri pretirani sedaciji, povzročeni z antipsihotikom¹¹.

6. Pretirano slinjenje

Hipersalivacija se pojavi predvsem pri zdravljenju s klozapinom in je njegov drugi najpogostejši neželeni učinek (do 80 %), takoj za sedacijo. Mehanizem hipersalivacije ni znan¹², saj ima klozapin močne antiholinergične neželene učinke in bi teoretično moral povzročati suhost ust. Nelagodje bolnika zaradi povečanega slinjenja ni neposredno povezano z objektivno izmerjeno količino izločene sline. Med ukrepi za zmanjšanje težav priporočajo amitriptilin, obliž s klonidinom, benzotropin, triheksifenidil, pirenzepin in terazosin¹³.

7. Povišanje koncentracije prolaktina

Nekateri antipsihotiki lahko povečajo plazemsko koncentracijo prolaktina prek blokade dopaminskih receptorjev v tuberoinfundibularni poti¹⁴. Povečana plazemska koncentracija prolaktina (ki mora biti izmerjena večkrat) se lahko odrazi v spolnih motnjah¹⁵, pri ženskah pa tudi v motnjah menstruacijskega ciklusa in galaktoreji¹⁶. Poleg tega povezujejo hiperprolaktinemijo s povečano možnostjo osteoporoze. Po drugi strani pa je dolgoročnih podatkov za vpliv zmerno povišanih koncentracij prolaktina na zdravje razmeroma malo, saj je večina znanih posledic hiperprolaktinemije dobljena z opazovanjem bolnikov s tumorji hipofize – prolaktinomi, ki so imeli izjemno povišan prolaktin. Ob tem se postavi vprašanje, katero antipsihotično zdravilo izbrati ob že prej povišani koncentraciji prolaktina, npr. zaradi prolaktinoma. Obstaja opis bolnice s katatonsko shizofrenijo in prolaktinomom, ki je bila uspešno zdravljena z aripiprazolom brez poslabšanja endokrinološkega statusa¹⁷. Znane so tudi določene tehnične težave pri meritvi koncentracije prolaktina,

saj večina merilnih metod zazna tudi polimere prolaktina, ki pa niso fiziološko aktivni¹⁸. Nekateri podatki kažejo, da hiperprolaktinemija povzroča okvare kosti le ob nezdravljeni amenoreji pri ženskah in pomanjkanju testosterona pri moških. Le redko pomaga znižanje odmerka antipsihotika, navadno je potrebno zamenjati antipsihotik z drugim, ki ima manj endokrinoloških neželenih učinkov. Najbolj povečata koncentracijo prolaktina amisulprid ter risperidon in tudi večina klasičnih antipsihotikov, vsi ostali atipični antipsihotiki pa mnogo manj ali le neznantno¹⁹.

8. Povišanje koncentracije krvnega sladkorja in metabolni sindrom

Metabolni sindrom²⁰ je skupina presnovnih (metabolnih) motenj, ki se klasično kažejo kot povišanje koncentracije glukoze v krvi, insulinska rezistenca, kopičenje maščobnega tkiva v predelu trebuha (moški, abdominalni ali centralni tip debelosti), povišanje koncentracije (zlasti LDL) holesterola in trigliceridov v krvi ter visok krvni tlak, v zadnjem času pa k zgornjemu seznamu dodajajo tudi motnje hemostaze²¹. Priporočljivo je izmeriti obseg pasu pred začetkom zdravljenja in občasno med zdravljenjem. Tu velja opozoriti, da obstajata dve priporočili²² glede mejnih vrednosti obsega pasu (za Evropejce veljajo pri moških 94 ali 102 cm, pri ženskah pa 80 ali 88 cm).

Pri vseh antipsihotikih je povečano tveganje za razvoj sladkorne bolezni in nastanka zapletov, zlasti ketoacidoze, ki je sicer redka, a potencialno smrtno nevarna. Nekateri podatki kažejo, da je tveganje še nekoliko večje pri atipičnih antipsihotikih (zlasti klozapinu in olanzapinu) v primerjavi s klasičnimi, a je vsaj pri dveh starejših antipsihotičnih zdravilih (klorpromazinu in tioridazinu) prav tako višja možnost nastanka metaboličnega sindroma²³. Glede razlik med posameznimi zdravili je sicer na voljo manj zanesljivih podatkov, vseeno pa je nekaj raziskav opozorilo na večjo možnost povišanja koncentracije krvnega sladkorja in nastanka sladkorne bolezni pri klozapinu in olanzapinu²⁴, manj pri kvetiapinu, risperidonu in amisulpridu, zelo malo verjetno pa pri aripiprazolu in ziprazidonu²⁵. Velja pa opozoriti, da obstoječi podatki zaenkrat še ne zadoščajo za celovito oceno tveganja pri katerem koli zdravilu, zato se pri zdravljenju priporoča previdnost in občasne kontrole koncentracije krvnega sladkorja ter spodbujanje bolnikov k izvajanju ukrepov za izboljšanje zdravja²⁶. V nekaterih opisanih primerih je po ukinitvi antipsihotika prišlo do popolnega okrevanja, torej izginotja hiperglikemije in sladkorne bolezni. Seveda pa v takem primeru ni vedno možno ukiniti antipsihotika zaradi nevarnosti poslabšanja shizofrenije. Avtorji priporočajo zamenjavo antipsihotika, ki je bil pri posameznem bolniku povezan z nastankom hiperglikemije z drugim, ki manj vpliva na presnovo glukoze²⁷.

Zaključek

Novejša antipsihotična zdravila so nedvomno prinesla nove možnosti zdravljenja duševnih motenj, ob mnogo manjših ali celo odsotnih ekstrapiramidnih neželenih učinkih. Vendar pa tudi novejša zdravila niso povsem brez vsakih neželenih učinkov, v zadnjem času

omenjajo predvsem njihove vplive na presnovo. Na nek način je to za vsakega terapevta lahko celo izziv, saj se s tem še dodatno potrди pomembnost skrbi za bolnika kot celoto, torej tako za »duševno« kot »telesno« zdravje. Mnogo bolnikov z duševnimi motnjami slabo skrbi za svoje telesno zdravje, so telesno neaktivni, se neredno in manj ustrezno prehranjujejo, redko obiskujejo svojega izbranega zdravnika, ne zdravijo redno morebitnih že ugotovljenih telesnih bolezni. Naloga psihiatra zato ni le skrb za čim boljše zdravljenje duševne motnje, ampak tudi spodbujanje pozitivnega telesnega zdravja in po potrebi opravljanje določenih preiskav. Pri tem so mu lahko v pomoč tudi podatki o vplivu novejših antipsihotikov na telesno zdravje.

Literatura

1. Schulte PF. Risk of clozapine-associated agranulocytosis and mandatory white blood cell monitoring. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 683–8.
2. Jagadheesan K, Mehrtens J. Prolongation of clozapine-induced neutropenia with olanzapine. *Aust NZ J Psychiatry* 2007; 41: 192.
3. Whiskey E, Taylor D. Restarting clozapine after neutropenia: evaluating the possibilities and practicalities. *CNS Drugs* 2007; 21: 25–35.
4. Reynolds GP, Zhang ZJ, Zhang XB. Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT_{2C} receptor gene polymorphism. *Lancet* 2002; 359: 2086–7.
5. Herrán A, García-Unzueta MT, Amado JA, De La Maza MT, Álvarez C, Vázquez-Barquero JL. Effects of long-term treatment with antipsychotics on serum leptin levels. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 59–62.
6. Newcomer JW. Metabolic risk during antipsychotic treatment. *Clin Ther* 2004; 26: 1936–46.
7. Titier K, Girodet PO, Verdoux H, et al. Atypical antipsychotics: from potassium channels to torsade de pointes and sudden death. *Drug Saf* 2005; 28: 35–51.
8. Vieweg WV. Mechanisms and risks of electrocardiographic QT interval prolongation when using antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (Suppl 9): 18–24.
9. Glassman AH, Bigger JT. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1774–82.
10. Miller DD. Atypical antipsychotics: sleep, sedation, and efficacy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6 (Suppl 2): 3–7.
11. DeQuardo JR. Modafinil and antipsychotic-induced sedation. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 278–9.
12. Praharaj SK, Arora M, Gandotra S. Clozapine-induced sialorrhea: pathophysiology and management strategies. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 185: 265–73.
13. Rogers DP, Shramko JK. Therapeutic options in the treatment of clozapine-induced sialorrhea. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 1092–5.
14. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *Drugs* 2004; 64: 2291–314.
15. Olfson M, Uttaro T, Carson WH, Tafesse E. Male sexual dysfunction and quality of life in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 331–8.

16. Hummer M, Huber J. Hyperprolactinaemia and antipsychotic therapy in schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 189–97.
17. Freeman B, Levy W, Gorman JM. Successful monotherapy treatment with aripiprazole in a patient with schizophrenia and prolactinoma. *J Psychiatr Pract* 2007; 13: 120–4.
18. Hattori N. The frequency of macroprolactinemia in pregnant women and the heterogeneity of its etiologies. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 586–90.
19. Misra M, Papakostas GI, Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1607–18.
20. Stone NJ, Schmeitz LR. Metabolic syndrome management. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 2059–75.
21. Mavri A. Povezava med metaboličnim sindromom, inhibitorjem aktivatorja plazminogena (PAI-1) in aterosklerozi. *Zdrav Vestn* 2005; 74: 375–9.
22. Monami M, Marchionni N, Masotti G, Mannucci E. IDF and ATP-III definitions of metabolic syndrome in the prediction of all-cause mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab*. 2007; 9: 350–3.
23. Sernyak MJ. Implementation of monitoring and management guidelines for second-generation antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 Suppl 4: 14–8.
24. Henderson DC. Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus. How strong is the evidence? *CNS Drugs* 2002; 16: 77–89.
25. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs*. 2005; 19 Suppl 1: 1–93.
26. Barnett AH, Mackin P, Chaudhry I, et al. Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia: diabetes, obesity and dyslipidaemia. *J Psychopharmacol* 2007; 21: 357–73.
27. Newcomer JW, Fucetola R, Haupt DW, et al. Glucose metabolism during antipsychotic treatment in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 49 Suppl: 288.