

KDAJ IN KAKO MENJAVAMO IN UKINJAMO PSIHOFARMAKE

WHEN AND HOW TO SWITCH OR DISCONTINUE PSYCHOTROPICS

AVTOR / AUTHOR:

Maja Tršinar, mag. farm., spec.

*Lekarna, Psihiatrična Klinika Ljubljana, Studenec 48,
1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: trsinar.maja@gmail.com

POVZETEK

Večina zdravil, ki delujejo na centralni živčni sistem, izkazujejo zakasnen terapevtski učinek, zato je za njihovo menjavo ali ukinjanje potrebna večja previdnost. Predvsem ni zaželena nenadna ukinitve zaradi povratnih učinkov in odtegnitvenih simptomov. Pri menjavi je tako v osnovi najbolj sprejemljiv način metode delnega prekrivanja. Predvsem je pa za uspešno menjavo ključnega pomena izobraževanje in sodelovanje bolnika.

KLJUČNE BESEDE:

Psihofarmaki, nenadna ukinitve, delno prekrivanje, povratni učinki, odtegnitveni simptomi

POVZETEK

Most drugs that act on the central nervous system have delayed therapeutic effect. Therefore it is a need for greater caution when switching or stopping medication. Above all, it is not desirable to abruptly discontinue any psychotropic medication because of a rebound effects and withdrawal symptoms. In principle, cross-tapering is generally the most acceptable method of switching. Overall, the most crucial factors in the effective management of medication are patient education and collaboration.

KLJUČNE BESEDE:

Psychotropic drugs, abrupt discontinuation, cross-tapering, rebound effects, withdrawal symptoms

1 UVOD

Osnovno dobro načelo v psihofarmakologiji je, da zdravil, ki delujejo na centralni živčni sistem ni dobro nenadoma ukiniti, saj je potrebno, da se biokemični milje v možganih ponovno prilagodi na stanje brez zdravil. Z izjemo benzo-diazepinov ima večina psihotropnih zdravil zakasnen terapevtski učinek, običajno šele po nekaj tednih uporabe. Ta zdravila večinoma delujejo preko sistemov sekundarnih prenašalcev, kar povzroči kompleksne kaskade učinkov na

receptorje, ostale signalne poti in funkcije v celici. Zato bi lahko rekli, da so ti počasno nastopajoči terapevtski učinki na nek način celična adaptacija na spremenjen biokemični milje v celicah. Iz povedanega sledi, da je pri ukinjanju in/ali menjavi psihofarmakov potrebna večja previdnost, upoštevati moramo tako farmakokinetiko in farmakodinamiko zdravila in potencialne interakcije med zdravili. Zato se kliniki menjave ali ukinjanje psihofarmaka lotevajo običajno v primerih hudih neželenih učinkov oz. neprenosljivosti ali nezadovoljivega terapevtskega odgovora.

2 NAJPOGOSTEJŠI PROBLEMI PRI MENJAVI / UKINITVI PSIHOFARMAKOV

Pri tem se najpogostejše srečujejo s problemi, kot so na primer:

- Uvajanje zdravila z visokimi odmerki ali prehitro višanje odmerkov, kar lahko povzroči hude neželene učinke, ki lahko vplivajo na funkcioniranje bolnika ali pa povzročijo ne-komplianco. Na primer, panični napadi se lahko povečajo, če se antidepresivi iz skupine selektivnih inhibitorjev prevzema serotonina uvedejo s previsokimi odmerki. Najpogostejši neželeni učinki psihofarmakov sedacija in ortostatska hipotenzija pa so lahko prehudi predenj se bolnik nanje prilagodi.
- Uvajanje zdravila s prenizkimi odmerki oziroma prepočasnno višanje odmerkov lahko povzroči druge težave (npr. nepotrebno trpljenje zaradi duševne bolezni, slabo funkcioniranje, daljša hospitalizacija), čeprav so neželeni učinki minimalizirani.
- Prehitra ukinitvev zdravila lahko povzroči ponovitev simptomov oziroma povratni (tako imenovani »rebound«) učinek ali odtegnitvene simptome (1). Tako se ponovni pojav psihotičnih simptomov zaradi preobčutljivosti dopaminskih receptorjev lahko ne odzove na ponovno uvedbo ukinjenega zdravila (2). Nekateri odtegnitveni simptomi pa so lahko zelo podobni stanjem zaradi katerih se zdravila uporabljajo, zato jih je težko ločiti med seboj (npr. benzodiazepini). Prehitra menjava zdravil lahko povzroči enake probleme, le da so tukaj še dodatne interakcije med zdravili (1). V tem primeru, če ima drugo zdravilo manjše antiholinergične učinke kot prvo, potem lahko pričakujemo antiholinergične odtegnitvene reakcije zaradi holinergične preobčutljivosti po dolgotrajnem zdravljenju z antiholinergičnim antipsihotikom, ki pa pogosto vodijo v ne-komplianco z novim zdravilom in s tem neuspelo menjavo (2, 3). Seveda pa so določeni primeri, ki zahtevajo hitro ukinitvev zdravila, na primer pojav agranulocitoze zaradi terapije s klozapinom. V takih slučajih pa je nujno potreben skrben nadzor bolnika (1). Klozapin je namreč še posebej problematičen, saj ima krajši razpolovni čas kot ostali antipsihotiki, kar je povezano s hitrejšim nastopom simptomov po ukinitvi. Hkrati ima tudi precejšne antiholinergične, antiadrenergične in antiserotoninergične učinke, kar poveča tveganje za odtegnitvene reakcije (2).
- Čeprav počasno ukinjanje zdravila zmanjša odtegnitvene in povratne reakcije, pa pomeni, da bolnik dalj časa trpi zaradi neželenih učinkov zdravila, ki ga ukinjamo. Prav tako je počasno ukinjanje in hkrati počasno uvajanje dru-

gega zdravila lahko dodatno povezano s farmakokinetičnimi in farmakodinamičnimi interakcijami (1).

3 SMERNICE MENJAVE PSIHOFARMAKOV

Čeprav večina proizvajalcev zdravil poda nekatere smernice za odmerjanje oziroma uvajanje zdravila, pa večinoma postopki ukinjanja ali menjave psihofarmaka niso navedeni. Tako ni enotne strategije, ki bi bila primerna za vsakega bolnika ali za vsa zdravila, in zato je potrebno vsak set smernic prikriti in prilagoditi individualnim situacijam (1). Načeloma je način postopnega ukinjanja potrebno prikriti za vsako zdravilo posebej, glede na njegovo farmakokinetiko in lastnosti delovanja zdravila v smislu odtegnitvenih reakcij ali povratnih učinkov. Ponavadi na način postopnega ukinjanja vpliva čas trajanja terapije, odmerek zdravila, razpolovni čas zdravila, odvisnost od zdravila, sočasna uporaba ostalih zdravil in ali so bolniki hospitalizirani ali vodeni ambulantno. Če to predstavimo na primeru benzodiazepinov:

Benzodiazepini s kratko razpolovno dobo z večjo verjetnostjo povzročijo povratne učinke kot benzodiazepini z dolgo razpolovno dobo. Začetni povratni učinki lahko nastopijo že 24 ur po ukinitvi benzodiazepina s kratko razpolovno dobo, medtem ko z dolgo razpolovno dobo to nastopi šele 3 do 8 dni po ukinitvi. Postopno ukinjanje benzodiazepinov se priporoča šele po daljši uporabi, najmanj 4 do 6 tednov ali 7 dni po intravenski uporabi midazoloma. Za starejše bolnike, ki prejemajo benzodiazepine za nespečnost najmanj 3 mesecev, se priporoča 8 do 10 tednov postopno zmanjševanje odmerkov, medtem ko bolniki z generalizirano anksiozno motnjo prenesejo ukinjanje v 4 do 8 tednih. Pri bolnikih s paničnimi napadi pa je potrebno postopno ukinjanje preko 2 do 4 mesecev z zmanjševanjem odmerka za 10% tedensko.

Obstaja nekaj standardnih bolnišničnih postopkov ukinjanja benzodiazepinov, npr.: 50% zmanjševanje odmerkov vsakih 5 dni ali 25% zmanjševanje odmerka na teden ali 25% zmanjševanje odmerka na teden dokler ne ostane 50% odmerka, ki se ga nato zmanjšuje z 1/8 odmerka na 4 do 7 dni.

Glede na razpolovno dobo benzodiazepinov se priporoča vsaj 1 do 2 tedna postopnega zmanjševanja odmerkov za



benzodiazepine s kratko razpolovno dobo, medtem ko se za dolgo delujoče benzodiazepine postopek ukinjanja določi glede na odmere. Pri nizkih odmerkih se zmanjšuje

odmerek za 20% tedensko, pri visokih odmerkih pa lahko najprej zmanjšamo odmerek za 60%, nato pa sledi 10% zmanjševanje dnevno. Lahko pa tudi benzodiazepine s

Preglednica1. Načini menjave psihofarmakov (3).

Table1. Methods for switching psychotropics (3).

Način menjave	Menjava s premorom (z intervalom brez zdravila)	Menjava brez premora	Delno prekrivanje	Popolno prekrivanje
Potek	Ukinitve prvega zdravila, premor, uvedba drugega zdravila	Ukinitve prvega zdravila, takojšnja uvedba drugega zdravila	Uvedba drugega zdravila standardnimi odmerki ali hitra titracija odmerkov navzgor ter hkrati počasno ukinjanje prvega zdravila	Uvedba drugega zdravila do terapevtskega odmerka, šele nato počasno ukinjanje prvega zdravila
Prednosti	↓ aditivnih neželenih učinkov, ↓ potencialnih interakcij med zdravili, ↓ potenciala za napake, ↓ tveganje za recidiv, če je bolnik relativno stabilen in interval ni podaljšan, ↓ zamenjava neželenih učinkov drugega zdravila za odtegnitvene simptome prvega zdravila	Za hospitalizirane bolnike pod nadzorom, v primeru hudih in akutnih reakcij na prvo zdravilo, ko je potrebna hitra ukinitve	Primerna za hitro olajšanje zaradi neželenih učinkov terapije in pri ↑ tveganju za recidiv, za prehod iz depot na peroralne pripravke, iz visoko potentnih na atipične antipsihotike ter iz nizko potentnih antipsihotikov, kjer je možen holinergični povratni učinek. Brez nenadnih sprememb, ki bi destabilizirale bolnika.	Najbolj varno za primer recidiva. Primeren po akutnem recidivu in za zdravila z visoko antiholinergično aktivnostjo. Pri prehodu iz depot na peroralne pripravke najmanj tvegamo za oceno compliance bolnika na peroralnih pripravkih.
Slabosti	Daljši čas menjave, kar zadrži zaželeno olajšanje od simptomov ali neželenih učinkov in lahko podaljša čas hospitalizacije, strah pred recidivom znotraj premora, zamenjava zgodnjega recidiva za ↓ učinkovitost drugega zdravila.	Možen pojav aditivnih neželenih učinkov (čeprav kratkotrajnih), potencialnih interakcij med zdravili (če ima prvo zdravilo daljši razpolovni čas), ↑ možnost zamenjave odtegnitvenih simptomov za neželene učinke drugega zdravila. Hitra ukinitve lahko povzroči večjo pogostost recidivov.	Aditivni neželeni učinki, potencialne interakcije med zdravili, ↑ potencial za medicinske napake in za polifarmacijo, če postopek menjave ni izpeljan do konca (ni predaje informacije ob premestitvi bolnika, odpor po dokončni ukinitvi prvega zdravila, če je bolnikovo stanje boljše). Pri prehitrem zniževanju odmerka prvega zdravila ↑ možnost, da sta obe zdravili dani v subterapevtskem območju.	Aditivni neželeni učinki, potencialne interakcije med zdravili, ↑ potencial za medicinske napake in za polifarmacijo, če postopek menjave ni izpeljan do konca.

kratko razpolovno dobo zamenjamo z ekvivalentnim odmerkom dolgo delujočega benzodiazepina (4). Čeprav je pomembno vedeti časovni potek in nadzorovati neželene učinke zdravil, pa je najbolj ključen pogoj za učinkovito menjavo zdravil izobraževanje bolnika in njegovo sodelovanje. Pričakovani prehodni problemi so bolj prenosljivi kot nepričakovani problemi z neznanim časovnim potekom s strani bolnika (1).

Pred menjavo psihofarmaka je potrebno tako pretehtati številne dejavnike, ki vključujejo demografske lastnosti (npr. hospitaliziran ali ambulantno voden bolnik), lastnosti bolezni (npr. akutna/kronična faza, resnost bolezni), sočasna zdravila, prejšnje izkušnje menjave zdravila, tip in odmerek zdravila, ki ga ukinjamo, sposobnost bolnika, da upošteva navodila in vzpostavljen ustrezen nadzor, starost bolnika in ne na zadnje tudi stroški (2).

V preglednici so tako predstavljeni najbolj splošni/pogosti načini menjave psihofarmakov, vsak s svojimi slabostmi in prednostmi (3).

4 SKLEP

Z uvajanjem vedno novejših psihotropnih zdravil na tržišče bo postala potreba po praktičnih smernicah za menjavo psihofarmakov verjetno vsak dan bolj aktualna. V osnovi je najbolj sprejemljiv in konservativen način menjave delno prekrivanje, saj bolniki z manjšo verjetnostjo razvijejo ponovne simptome duševne bolezni in/ali odtegnitvene simptome (2).

5 LITERATURA

1. Kingsbury SJ, Simpson GM. *Psychopharmacology: Principles for starting, stopping, or switching medications. Psychiatric Services* 2002; 53 (2).
2. Burns T, Chabannes JP, Demyttenaere K. *Switching antipsychotic medications: general recommendations and switching to amisulpride. Current Medical Research and Opinion* 2002, 18 (4).
3. Bazire S. *Psychotropic Drug Directory* 2002. Bath Press, Bath.
4. podatkovna baza Micromedex, januar 2014